



**PRODUKT LECZNICZY EGZYSTA® (PREGABALINA, KAPSUŁKI
TWARDE) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO
POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO U OSÓB
DOROSŁYCH**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, lipiec 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	21
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	27
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	36
4.1. WSTĘP	36
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH	39
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH W PORÓWNIANIU Z AMITRYPTYLINĄ	41
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH W PORÓWNIANIU Z WENLAFAKSYNĄ	67
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	99
6.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	99
7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	104
7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	104
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PREGABALINY	108
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PREGABALINY	108
9. DYSKUSJA	111
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	117
11. WNIOSKI KOŃCOWE	121
12. BIBLIOGRAFIA	122
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW	137
14. ANEKS	142
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	142
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	154
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA®	156
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH	157
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	213
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	255

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	266
14.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PREGABALINY	271
14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	291
14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH WEDŁUG KRYTERIÓW NICE.....	296
14.11. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	298
14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	302
14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	315
14.14. TABELA POMOCNICZE.....	317
14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ,	322
14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	325

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala oceny nasilenia objawów depresji według Becka
BPI	ang. <i>Brief Pain Inventory</i> ; Krótki Inwentarz Bólu; skala do oceny nasilenia bólu
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CPSP	ang. <i>Central post-stroke pain</i> ; Ból poudarowy pochodzenia ośrodkowego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CGIC	ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i> ; Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
DPN	ang. <i>Diabetic Painful Neuropathy</i> ; Bolesna neuropatia cukrzycowa
DSIS	ang. <i>Daily Sleep Interference Scale</i> ; Skala służąca do oceny wpływu bólu na jakość snu
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala służąca do oceny stopnia sprawności chorych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IASP	ang. <i>International Association for the Study of Pain</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Badania i Leczenia Bólu
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartyłowy
LANSS	ang. <i>Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs</i> ; Skala do oceny nasilenia objawów bólu neuropatycznego
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Metoda porównania pośredniego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NeuPSIG	ang. <i>Neuropathic Pain Special Interest Group</i> ; Grupa ekspertów ds. Bólu Neuropatycznego działająca przy Międzynarodowym Towarzystwie Badania i Leczenia Bólu (IASP)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NPQ	ang. <i>Neuropathic pain questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny właściwości bólu neuropatycznego
NRS	ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ; Numeryczna skala do oceny natężenia bólu
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PDI	ang. <i>Pain Disability Index</i> ; Wskaźnik stopnia niesprawności z powodu bólu
PGIC	ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> ; Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta
PHN	ang. <i>Post-herpetic neuralgia</i> ; Neuralgia popółpaścowa
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPI	ang. <i>Present Pain Intensity</i> ; Wskaźnik aktualnego stopnia nasilenia bólu; składowa formularza SF-MPQ
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> ; Kwestionariusz jakości snu
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SF-MPQ	ang. <i>Short Form of McGill Pain Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny nasilenia bólu
SNRI	ang. <i>Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors</i> ; Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i norepinefryny
TCA / TLPD	ang. <i>Tricyclic antidepressants</i> ; Trójcykliczne (trójpierścieniowe) leki przeciwdepresyjne
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie nasilenia bólu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina w dawce 75 mg, 150 mg i 300 mg, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, za wyjątkiem bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową.

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią osoby dorosłe z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, za wyjątkiem bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta® 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) w monoterapii,
- (C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*), którymi są amitryptylina, wenlafaksyna oraz opcjonalnie – gabapentyna, w monoterapii,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie: co najmniej 50% redukcja nasilenia bólu oceniana za pomocą odpowiednich skali/ kwestionariuszy; średnia zmiana nasilenia bólu względem stanu wyjściowego; wpływ bólu i leczenia na codzienną aktywność oraz funkcjonowanie emocjonalne pacjenta, w tym nasilenie objawów depresyjnych wywołanych bólem; zmiany jakości snu wywołane bólem; ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta lub/i ocenie lekarza), zmiany jakości życia oraz wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii (ryzyko wystąpienia m.in.: jakichkolwiek lub ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych lub działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu).

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [296],
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [293], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [294] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [295],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), narzędzia *NICE* (badania jednoramienne), skali *NOS* (kohortowe badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu *StatsDirect 3*.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 8 badań RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu: bolesnej neuropatii cukrzycowej [1], [2], [3], [4] (abstrakt), [5], [6] oraz neuralgii popółpaścowej [7]-[8], [9] (abstrakt),
- 2 badania RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej [10], [11] (abstrakt),
- 6 badań RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i gabapentyny w leczeniu: bolesnej neuropatii cukrzycowej [12], [13], bolesnej neuropatii obwodowej u osób poddawanych hemodializom [14]-[16], bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych [17] oraz po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [18], [19],
- 1 prospektywne badanie non-RCT z kohortą kontrolną (pregabalina vs amitryptylina) [20],
- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne (pregabalina vs gabapentyna) [21],
- 2 prospektywne [22], [23] oraz 2 retrospektywne badania [24], [25] z kohortą kontrolną (pregabalina vs gabapentyna),
- 5 kohortowych badań obserwacyjnych w rzeczywistej praktyce klinicznej [26], [27], [28], [29], [30],
- 2 prospektywne badanie kohortowe typu *self-control* study [32], [33],
- 9 jednoramiennych, prospektywnych badań interwencyjnych/ obserwacyjnych [31], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41] oraz 2 jednoramienne, otwarte badania uwzględniające pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach RCT [42], [43],
- 1 prospektywne, otwarte badanie pilotażowe [44] oraz seria przypadków [45],
- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową/ porównaniem pośrednim: [46], [47], [48], [49],
- 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], oraz 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: [58], [59], [60], [61],
- 18 analiz zbiorczych: [62], [63], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80],
- publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Egzysta® [81], Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysta przeznaczonego do publicznej wiadomości opublikowane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) [82], dokumenty/ informacje opublikowane przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) [83], [84], [85], publikacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [86], [87], [88], [89], [90] oraz bazy *EudraVigilance* [306], 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą [91], [92], [93], analiza zbiorcza [94], dane z bazy *French Pharmacovigilance Database* [95] oraz 2 badania pierwotne [96], [97].

WYNIKI:

Efektywność kliniczna pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych

Skuteczność kliniczna

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptyliną w odniesieniu do:

- prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia bólu $> 50\%$ w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 5 tygodni [1] oraz 6 tygodni leczenia [3],
- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 5 tygodni [1], 6 tygodni [3] oraz 2 tygodni leczenia [6],
- redukcji nasilenia bólu ocenianego według kwestionariusza SF-MPQ w czasie 5 tygodni leczenia [1],
- redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali Likerta w czasie 5 tygodni leczenia [1],
- odsetka chorych raportujących uśmierzanie bólu ocenianego w skali NRS w czasie 6 tygodni leczenia [5],
- redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali BPI w czasie 2 tygodni leczenia [6],
- ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC) w czasie 5 tygodni [1] oraz 6 tygodni leczenia [3],

- konieczności podania ratunkowego leku przeciwbólowego (paracetamolu) w czasie 5 tygodni leczenia [1],
- zmian jakości snu wywołanych bólem i ocenianych w skali BPI w czasie 2 tygodni leczenia [6],
- zmian jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36, zarówno dla komponenty zdrowia psychicznego, jak i fizycznego, w czasie 4 tygodni leczenia [6],
- subiektywnej oceny zmian nastroju, koordynacji oraz stopnia sedacji określanych za pomocą *Linear Analog Rating Scale* oraz *Karolinska Sleepiness Scale* w czasie 4 tygodni leczenia [6].

Ponadto, przeprowadzona analiza na podstawie danych z badania [2] wykazała istotną statystycznie przewagę amitryptyliny względem pregabaliny w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie tj. redukcji nasilenia bólu >50% w skali VAS, jak i redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych. Jednocześnie, na podstawie danych z badania [5] oszacowano istotną statystycznie przewagę pregabaliny względem amitryptyliny w odniesieniu do prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie tj. redukcji nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali NRS, choć odsetek chorych raportujących uśmierzanie bólu według skali NRS nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptyliną w odniesieniu do:

- prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia bólu >50% w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 4 pierwszych tygodni leczenia [7],
- prawdopodobieństwa całkowitej redukcji bólu tj. o 100% w skali VAS w czasie 24 tygodni leczenia [8].

Ponadto, w ustalonych punktach czasowych badania [7]-[8] tj. po 4. tygodniu leczenia, a przed jego zakończeniem po upływie 6 miesięcy, raportowano rozbieżne, choć wskazujące na przewagę pregabaliny, wyniki dla porównań odsetka pacjentów z satysfakcjonującą redukcją nasilenia bólu określoną na podstawie procentowej zmiany względem wartości wyjściowych. Uwzględniając dodatkowo niską wiarygodność ww. badania, nie jest możliwe jednoznacznie wykazanie znamiennej przewagi pregabaliny nad amitryptyliną na podstawie tak zdefiniowanych punktów końcowych.

Ponieważ nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących pregabalina z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego w wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Ocena metodyki zidentyfikowanych badań RCT potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego wskazała na heterogeniczność ww. badań, zarówno w zakresie czasu leczenia, jak i analizowanych punktów końcowych, co stanowiło przeciwwskazanie do wykonania porównania pośredniego. W związku z powyższym, nie można wnioskować o wyższej skuteczności któregośkolwiek z porównywanych preparatów w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego.

Zestawienie najważniejszych wyników oceny skuteczności klinicznej pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik Pregabalina vs amitryptylina	Wartość p
		Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Amitryptylina		
Bolesna neuropatia cukrzycowa					
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia bólu >50% w skali <i>Visual Analog Scale</i> (VAS)					
Bansal 2009 [1]	5 tygodni	21 (48%)	15 (34%)	RB=1,40 [0,85; 2,36]	>0,05
Soomro 2018 [2]	6 tygodni	153 (46,36%)	191 (57,88%)	RB=0,80 [0,69; 0,93]	0,003
Daniel 2018 [3]	6 tygodni	36 (90%)	37 (92,5%)	RB=0,97 [0,82; 1,14]	>0,05
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali <i>Numerical Rating Scale</i> (NRS)					
Shabbir 2011 [5]	6 tygodni	64 (91,4%)	55 (78,6%)	RB=1,16 [1,01; 1,37]	<0,05
Zmiany nasilenia bólu w skali VAS					

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik Pregabalina vs amitryptylina	Wartość p
		Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Amitryptylina		
Bansal 2009 [1]	5 tygodni	bd	bd	na	0,87
Soomro 2018 [2]	6 tygodni	-1,25 ± 1,1	-1,62 ± 1,0	MD=0,37 [0,21; 0,53]	<0,0001
Daniel 2018 [3]	6 tygodni	61,83%	68,12%	na	>0,05
Boyle 2012 [6]	2 tygodnie [#]	-3,60 ± 12,8	-6,00 ± 17,2	MD=2,40 [-5,87; 10,67]	0,57
Zmiany nasilenia bólu według kwestionariusza <i>Short Form of McGill Pain Questionnaire (SF-MPO)</i>					
Bansal 2009 [1]	5 tygodni	bd	bd	na	0,62
Zmiany nasilenia bólu w skali Likerta					
Bansal 2009 [1]	5 tygodni	bd	bd	na	0,53
Uśmierzenie bólu w skali <i>Numerical Rating Scale (NRS)</i>					
Shabbir 2011 [5]	6 tygodni	34 [^] (48,1%)	29 [^] (41,4%)	RB=1,17 [0,81; 1,70]	>0,05
Zmiany nasilenia bólu w skali <i>Brief Pain Inventory (BPI)</i>					
Boyle 2012 [6]	2 tygodnie [#]	-0,70 ± 2,8	-0,90 ± 2,9	MD=0,20 [-1,37; 1,77]	0,80
Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta; <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i>					
Bansal 2009 [1]	5 tygodni	bd	bd	na	0,18
Daniel 2018 [3]	6 tygodni	bd	bd	na	>0,05
Zmiany jakości snu wywołane bólem w skali BPI					
Boyle 2012 [6]	2 tygodnie [#]	-0,20 ± 4,6	-1,80 ± 3,7	MD=1,60 [-0,71; 3,91]	0,17
Zmiany jakości życia według kwestionariusza <i>Short-Form 36-Item General Health Survey (SF-36)</i>: komponenta psychiczna/ komponenta fizyczna					
Boyle 2012 [6]	4 tygodnie	-0,40 ± 66,9	0,60 ± 56,3	MD=-1,00 [-35,17; 33,17]	0,95
		-3,10 ± 66,8	-1,00 ± 66,5	MD=-2,10 [-38,75; 34,55]	0,91
Popółpaścowy ból neuropatyczny (<i>neuralgia popółpaścowa</i>)					
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia bólu >50% w skali VAS					
Achar 2012 [7]	4 tygodnie	15 (60%)	16 (64%)	RB=0,94 [0,59; 1,47]	>0,05
Całkowita redukcja nasilenia bólu tj. 100% w skali VAS					
Achar 2013 [8]	24 tygodnie	11 (52,38%)	7 (36,84%)	RB=1,42 [0,71; 2,99]	>0,05

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. [^]obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [#]dane dla wyższych dawek porównywanych leków.

Profil bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz amitryptyliny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zawrotów głowy, obrzęków obwodowych, senności w ciągu dnia, trudności z oddawaniem moczu, suchości w jamie ustnej, zaparcia, hipotonii ortostatycznej, objawów grypopodobnych, bólu głowy lub stanów splątania w czasie 5 tygodni leczenia [1] oraz senności, zawrotów głowy, bólu głowy lub zaparcia w czasie 6 tygodni leczenia [3] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową,
- jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia [7] w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść pregabaliny względem amitryptyliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wydłużenia czasu snu i zmęczenia, a także wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 5 tygodni leczenia [1] oraz suchości w jamie ustnej w czasie 6 tygodni leczenia [3] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść amitryptyliny względem pregabaliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia [6] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Efektywność kliniczna pregabaliny w porównaniu z wenlafaksyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego u osób dorosłych

Skuteczność kliniczna

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem wenlafaksyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a wenlafaksyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w stopniu $\geq 30\% < 50\%$ w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 5 tygodni obserwacji (w tym 4 tygodni aktywnego leczenia) [10],
- redukcji nasilenia bólu względem wartości wyjściowych w czasie 6 tygodni leczenia [11],
- zmian nastroju pacjentów wywołanych bólem neuropatycznym w skali BPI w czasie 5 tygodni obserwacji, w ocenie autorów badania [10].

Ponadto, w badaniu [10] raportowano istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) między grupami na korzyść pregabaliny odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali VAS), jak i ogólnej redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych oraz zmniejszenia wpływu bólu neuropatycznego na sen oraz efektywność pracy według skali BPI.

Zestawienie najważniejszych wyników oceny skuteczności klinicznej pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wenlafaksyną w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego (bolesnej neuropatii cukrzycowej).

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik Pregabalina vs wenlafaksyna	Wartość p
		Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Wenlafaksyna		
Bolesna neuropatia cukrzycowa					
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali VAS					
Razazian 2014 [10]	5 tygodni	66 (76,7%)	36 (41,9%)	RB=1,83 [1,41; 2,45]	0,004
Redukcja nasilenia bólu $\geq 30 < 50\%$ w skali VAS					
Razazian 2014 [10]	5 tygodni	14 (16,2%)	20 (23,3%)	RB=0,70 [0,38; 1,28]	>0,05
Zmiany nasilenia bólu w skali VAS					
Razazian 2014 [10]	5 tygodni	bd	bd	na	0,0001
Kardanpour 2018 [11] [#]	6 tygodni	bd	bd	na	0,174

[#] brak informacji o zastosowanej skali pomiaru nasilenia bólu.

Profil bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz wenlafaksyny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym stanów pobudzenia, wymiotów, impotencji, astenii, bulimii, niestrawności, obrzęków lub zmiany masy ciała w czasie 5 tygodni obserwacji [10] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść pregabaliny względem wenlafaksyny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy lub nudności, a także wycofania z badania z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszych dawek leków w czasie 5 tygodni obserwacji [10].

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść wenlafaksyny względem pregabaliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia zawrotów głowy lub senności w czasie 5 tygodni obserwacji [10].

Efektywność kliniczna pregabaliny w porównaniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych

Skuteczność kliniczna

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem gabapentyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia średniego, 24-godzinnego bólu ocenianego w skali NRS w okresie 13 tygodni leczenia (w tym 12 tygodni stałego dawkowania) [12],
- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni leczenia w ocenie autorów badania [13],
- ogólnego wrażenia poprawy stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC), jak i ocenie klinicysty (CGIC) w czasie 12 tygodni leczenia [13].

W populacji pacjentów z bolesną neuropatią obwodową i podawanych hemodializom, wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu według kwestionariusza SF-MPO,
- zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym według skali PSQI,
- redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI,
- zmian jakości życia według SF-36 dla komponenty zdrowia fizycznego w czasie 6 tygodni leczenia [14]-[16].

Wyniki randomizowanego badania klinicznego, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych,
- redukcji nasilenia bólu w skali LANSS względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni leczenia [17].

Ponadto, oszacowana różnica zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym wskazała na istotną statystycznie przewagę pregabaliny względem gabapentyny u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową [13] oraz pacjentów z pourazowym, obwodowym bólem neuropatycznym [17].

W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego, przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych [18], [19],
- zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym w skali VAS [18],
- zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym w teście Lattinen [19],
- redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI [18], [19],
- zmian stopnia niesprawności wywołanej bólem w skali PDI [18],
- zmian stopnia niesprawności wywołanej bólem w teście Lattinen [19],
- redukcji nasilenia określonych rodzajów bólu neuropatycznego (doznań bólowych) w skali NPS [19] w czasie 8 tygodni leczenia.

Zestawienie najważniejszych wyników oceny skuteczności klinicznej pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z gabapentyną w leczeniu obwodowego i ośrodkowego bólu neuropatycznego.

Badanie	Okres leczenia	Porównanie		Wynik Pregabalina vs gabapentyna	Wartość p Parametr NNT/NNH [95% CI]^
		Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Gabapentyna		
Bolesna neuropatia cukrzycowa					
Zmiany nasilenia bólu w skali Numerical Rating Scale (NRS)					
Rauck 2012 [12]	13 tygodni	-1,66 ± 1,833	-2,55 ± 2,535 -1,90 ± 2,049 -2,54 ± 2,423	-	>0,05*
Zmiany nasilenia bólu w skali VAS					
Devi 2012 [13]	12 tygodni	-38,38 ± 25,7	-24,90 ± 23,5	-13,48 [-23,03; -3,93]	>0,05* (0,006^)
Ogólne wrażenie zmiany klinicznego w ocenie pacjenta; Patient Global Impression of Change (PGIC)					
Devi 2012 [13]	12 tygodni	-1,46 ± 1,7	-1,46 ± 1,1	0,00 [-0,55; 0,55]	1,0
Ogólne wrażenie zmiany klinicznego w ocenie lekarza; Clinical Global Impression of Change (CGIC)					
Devi 2012 [13]	12 tygodni	-1,22 ± 1,7	-1,20 ± 1,3	-0,02 [-0,61; 0,57]	0,95
Bolesna neuropatia obwodowa u osób hemodializowanych					
Zmiany nasilenia bólu według kwestionariusza Short Form of McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)					
Solak 2012 [14] Atalay 2013 [15] Biyik 2013 [16]	6 tygodni	-9,3 ± 4,0	-8,9 ± 4,1	-0,40 [-1,78; 0,98]	0,576
Zmiany jakości snu wywołane bólem według Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)					
Solak 2012 [14] Atalay 2013 [15] Biyik 2013 [16]	6 tygodni	-2,70 ± 6,2	-2,80 ± 5,2	0,10 [-2,41; 2,61]	0,94
Zmiana nasilenia objawów depresyjnych według Beck Depression Inventory (BDI)					
Solak 2012 [14] Atalay 2013 [15] Biyik 2013 [16]	6 tygodni	-2,71 ± 8,3	-4,20 ± 9,6	1,49 [-2,44; 5,42]	0,46
Zmiany jakości życia według Short-Form 36-Item General Health Survey (SF-36): komponenta psychiczna/ komponenta fizyczna					
Solak 2012 [14] Atalay 2013 [15] Biyik 2013 [16]	6 tygodni	14,6 ± 11,6	9,6 ± 11,2	5,00 [0,00; 10,00]	0,043* (0,05^)
		16,1 ± 11,2	13,0 ± 9,2	3,10 [-1,39; 7,59]	0,18
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu nerwów obwodowych					
Zmiany nasilenia bólu w skali VAS					
Kelle 2012 [17]	12 tygodni	-32,40 ± 18,3	-24,53 ± 23,9	-7,87 [-23,10; 7,36]	0,31
Zmiany nasilenia bólu w skali Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)					
Kelle 2012 [17]	12 tygodni	-5,33 ± 6,2	-4,13 ± 7,5	-1,20 [-6,12; 3,72]	0,63
Ośrodkowy ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego					
Zmiany nasilenia bólu w skali VAS					
Yilmaz 2015 [18]	8 tygodni	-3,22 ± 3,9	-2,25 ± 3,2	-0,97 [-3,19; 1,25]	0,39
Kaydok 2014 [19]	8 tygodni	-4,69 ± 1,7	-4,21 ± 1,7	-0,48 [-1,43; 0,47]	0,32
Zmiany jakości snu wywołane bólem według VAS					
Yilmaz 2015 [18]	8 tygodni	na	na	na	0,64
Zmiany jakości snu wywołane bólem w teście Lattinen					
Kaydok 2014 [19]	8 tygodni	87,9% ± 21,24	73,1% ± 33,4	na	>0,05
Zmiana nasilenia objawów depresyjnych według Beck Depression Inventory (BDI)					
Yilmaz 2015 [18]	8 tygodni	na	na	na	0,55
Kaydok 2014 [19]	8 tygodni	bd	bd	na	>0,05
Zmiany stopnia niesprawności wywołanej bólem w skali Pain Disability Index (PDI)					
Yilmaz 2015 [18]	8 tygodni	na	na	na	0,50
Zmiany stopnia niesprawności wywołanej bólem w teście Lattinen					
Kaydok 2014 [19]	8 tygodni	68,4% ± 39,45	62,23% ± 38,4	na	>0,05
Zmiany nasilenia określonych rodzajów bólu neuropatycznego w skali Neuropathic Pain Score (NPS)					
Kaydok 2014 [19]	8 tygodni	-	-	-	>0,05

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz gabapentyny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym zawrotów głowy, nudności, bólu głowy, kurczy mięśni, biegunki, zapalenie dróg moczowych, zaparcia, zmęczenia, bólu stawów, zapalenia nosogardła, bólu kończyn, niewyraźnego widzenia, bólu pleców, zwiększenia apetytu, suchości w jamie ustnej, zaburzeń koncentracji, wymiotów, zapalenia oskrzeli, przeczosów, hipostezji lub upadków, a także ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych oraz wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w czasie 14 tygodni leczenia [12] oraz jakichkolwiek działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, nudności i wymiotów lub wzrostu masy ciała w czasie 12 tygodni leczenia [13] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową,
- zawrotów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, zaburzeń równowagi, skurczy mioklonicznych mięśni, biegunki, nudności, zaparcia, drżenia, bezsenności lub euforii w czasie 6 tygodni leczenia [14]-[16] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią obwodową i poddawanych hemodializom,
- jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia [17] w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym po uszkodzeniu nerwów obwodowych,
- jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, a także sedacji, senności, obrzęków, krwioplucia, zaparcia, zaburzeń chodu, parestezji, zaburzeń funkcji wątroby, zaburzeń poznawczych, niestrawności, zawrotów głowy, reakcji alergicznych lub suchości w jamie ustnej w czasie 8 tygodni leczenia [19] w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść gabapentyny względem pregabaliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- senności, obrzęków obwodowych lub wzrostu masy ciała (w przypadku gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę), obrzęków obwodowych (dla gabapentyny w dawce 2400 mg/dobę) lub parestezji (dla gabapentyny w dawce 3600 mg/dobę) w czasie 14 tygodni leczenia [12] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią obwodową.

Wnioski z badań o niższej wiarygodności:

Na podstawie wyników badań kohortowych przeprowadzonych w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [20], [21], [22], [23], [24], [25] można wnioskować o dobrej skuteczności klinicznej pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, w stopniu porównywalnym do amitryptyliny oraz gabapentyny, mimo raportowania pewnych rozbieżności w ocenie punktów końcowych, które wynikać mogły ze zróżnicowanej metodyki badań, zastosowania różnych dawek porównywanych preparatów w niejednorodnej populacji pacjentów, jak i różnego okresu obserwacji. Wyniki interwencyjnych i obserwacyjnych badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy [31], [36], [37], [40], [41], [42], [43] stanowią dodatkowe potwierdzenie skuteczności klinicznej pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, a szczególnie w bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz neuralgii popółpaścowej. Dodatkowo, skuteczność pregabaliny potwierdzono w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego [28], [34], a także w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u pacjentów hemodializowanych [38], u chorych z radikulopatią w wyniku spondylozy szyjnej [39], jak i w ośrodkowym bólu neuropatycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego [44].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pregabaliny:

Dane z badań klinicznych, obserwacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak i doświadczeń postmarketingowych wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa pregabaliny i dobrą tolerancję leku w zakresie dawek do 600 mg/dobę. Większość raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych była łagodnie/ umiarkowanie nasiloną, występowała na początku terapii i ustępowała po 2-4 tygodniach leczenia. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania pregabaliny były zawroty głowy i w mniejszym stopniu - uczucie senności.

Wnioski z opracowań (badań wtórnych) wtórnych

Wyniki przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego, jak i ośrodkowego. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową [46] przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic między pregabalina, a amitryptyliną oraz wenlafaksyną w zakresie odsetka pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową raportujących istotną klinicznie ($\geq 50\%$) redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych. Na porównywalną skuteczność kliniczną pregabaliny, amitryptyliny i gabapentyny w leczeniu neuropatii cukrzycowej wskazują także autorzy metaanalizy [48]. W ramach najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą z 2019 roku [50], [51] potwierdzono skuteczność kliniczną pregabaliny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej oraz mieszanego/ niesklasyfikowanego neuropatycznego bólu pourazowego. Z kolei, wyniki badań włączonych do przeglądów [59], [60] oraz metaanalizy [55] wskazały na wysoką skuteczność kliniczną pregabaliny w terapii ośrodkowego bólu neuropatycznego u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego, w stopniu porównywalnym do gabapentyny.

Wnioski z analizy klinicznej:

Wyniki raportowane w większości randomizowanych badań klinicznych, jak i obserwacyjnych badań kohortowych wykazały porównywalną skuteczność kliniczną pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową. Na podstawie badania RCT ale obarczonego licznymi ograniczeniami można wnioskować również o porównywalnych efektach pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych i przeciwwskazania do porównania pośredniego (heterogeniczność badań) wnioskowanie o efektach stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w ośrodkowym bólu neuropatycznym pozostaje aktualnie niemożliwe.

Wnioskowanie odnośnie efektów stosowania pregabaliny w bezpośrednim porównaniu do wenlafaksyny w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej jest również utrudnione ze względu na brak jednoznacznych wyników w jednym zidentyfikowanym, pełnotekstowym badaniu klinicznym (w grupach pacjentów o niezbilansowanym, różnym wyjściowym nasileniu bólu), podczas gdy wynik porównania przeprowadzonego w badaniu RCT dostępnym tylko w postaci abstraktu wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

Porównanie efektów klinicznych pregabaliny z komparatorem opcjonalnym – gabapentyną wskazało na porównywalną skuteczność obu leków określanych wspólnie jako gabapentynoidy w leczeniu nie tylko bolesnej neuropatii cukrzycowej, ale także w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u osób hemodializowanych, po uszkodzeniu nerwów obwodowych oraz po urazie rdzenia kręgowego.

Przeprowadzona analiza wskazuje na dobrze udokumentowany, akceptowalny profil bezpieczeństwa pregabaliny; większość raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem i samoistnie ustępowała z czasem trwania leczenia, bez zwiększonego ryzyka przerwania terapii.

Co istotne, wyniki analiz zbiorczych potwierdziły, że stosowanie pregabaliny wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów oraz umożliwia ich normalne funkcjonowanie, co wynika nie tylko z uśmierzania bólu ale także wpływu leczenia na redukcję objawów towarzyszących bólowi neuropatycznemu, takich jak m.in. zaburzenia snu, obniżenie nastroju, objawy depresyjne i ograniczenia w pełnieniu ról społecznych.

Podsumowując, pregabalina stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego oraz ośrodkowego. Uwzględniając liczne ograniczenia zidentyfikowanych badań klinicznych można wnioskować o porównywalnej skuteczności pregabaliny względem amitryptyliny, wenlafaksyny oraz gabapentyny.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Egzysto® (pregabalina w dawce 75 mg, 150 mg i 300 mg, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, za wyjątkiem bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [293] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [295].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,

- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [293] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),

- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 03.06.-08.06.2019. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieuwjęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 03.06.-08.06.2019. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią osoby dorosłe z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem pacjentów z bólem neuropatycznym wynikającym z choroby nowotworowej,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w monoterapii,
- (C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*), którymi są amitryptylina oraz wenlafaksyna (oraz opcjonalnie - gabapentyna) w monoterapii,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):

- o badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne),
- o badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów (wykluczono abstrakty dotyczące badań opublikowanych i włączonych do Analizy).

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- przeglądy systematyczne, metaanalizy i raporty HTA dotyczące oceny efektów klinicznych pregabaliny stosowanej w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu, w bezpośrednim porównaniu do wybranych komparatorów lub placebo,
- przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące oceny efektywności różnych preparatów stosowanych w leczeniu (monoterapii) bólu neuropatycznego, w tym pregabaliny i wybranych komparatorów, w których przeprowadzona została metaanaliza sieciowa/ mieszane porównanie pośrednie między interwencjami uwzględniające pregabalinę,
- analizy zbiorcze w postaci pełnotekstowej, dotyczące oceny efektów klinicznych pregabaliny stosowanej w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu, oparte na badaniach bezpośrednio porównujących pregabalinę względem wybranych komparatorów lub placebo.

Dodatkowe kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania z udziałem ludzi.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),

- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne oraz badania dotyczące efektywności praktycznej, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [293].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [293], [294]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [293], [294].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez

Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [293]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [293], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [298] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [298].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [298].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.14. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,

- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto}) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zaokrąglić

parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [297].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [296].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) populacja docelowa (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem pacjentów z bólem neuropatycznym związanym z chorobą nowotworową. Ograniczenie populacji docelowej do chorych z bólem neuropatycznym niezwiązanym z chorobą nowotworową wynikało z obecności oddzielnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii stosowanej

we wskazaniu, w którym inne produkty zawierające pregabalinę (Lyrica, Pregabalin Sandoz) są obecnie refundowane (ból neuropatyczny związany z chorobą nowotworową).

Ból neuropatyczny jest zespołem mniej lub bardziej specyficznych objawów podmiotowych i przedmiotowych, które mogą być spowodowane wieloma różnymi chorobami lub uszkodzeniami w obrębie obwodowego układu nerwowego (obwodowy ból neuropatyczny) lub ośrodkowego układu nerwowego (ośrodkowy ból neuropatyczny). Według definicji *International Association for the Study of Pain (IASP)*, jest to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego. Ból neuropatyczny w przeciwieństwie do bólu receptorowego (nocyceptywnego) jest zawsze patologiczny [296].

Do najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego należą: bolesna neuropatia cukrzycowa, neuralgia popółpaścowa, neuralgia trójdzielna, ból po amputacji oraz ośrodkowy ból neuropatyczny. Inne zespoły bólu neuropatycznego obejmują: ból pooperacyjny i pourazowy, zespół wielobjawowego bólu miejscowego oraz bolesne neuropatie u osób zakażonych wirusem HIV, a także ból neuropatyczny związany z chorobą nowotworową.

Częstość występowania bólu neuropatycznego nie jest dokładnie znana, a ilość badań epidemiologicznych jest niewielka, co wynika z subiektywności odczucia bólu, trudności w wyodrębnieniu bólu neuropatycznego ze złożonego zespołu bólowego, jak i braku standardowego, walidowanego narzędzia do jego identyfikacji.

Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego może wynosić od 7 do 8% w ogólnej populacji europejskiej, a 20-25% wśród osób z bólem przewlekłym. Badanie epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w grupie 3 000 osób dorosłych pozostających pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wykazało, że u 8,2% badanych ból miał charakter neuropatyczny (co stanowiło 48% osób z bólem przewlekłym), natomiast badanie przeprowadzone we Francji w grupie 30 155 osób dorosłych (23 712 ankiet) wykazało, że ból neuropatyczny występował u 7% ogólnej populacji.

Ból neuropatyczny wiąże się z gorszym stanem zdrowia, zarówno fizycznego, jak i psychospołecznego, a także w istotnie większy sposób wpływa na jakość życia, sen, objawy lękowe oraz depresyjne oraz korzystanie z opieki zdrowotnej niż ból nieneuropatyczny [296].

(I) interwencja wnioskowana, którą stanowi podawanie pregabaliny (produkt leczniczy Egzysto® 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde).

Pregabalina, należąca do klasy leków przeciwdrgawkowych, wykazuje strukturalne podobieństwo do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest głównym neuroprzekaznikiem hamującym w

układzie nerwowym. Lek ten wiąże się z pomocniczą podjednostką α -2- δ napięćo-zależnych kanałów wapniowych, które zlokalizowane są presynaptycznie na zakończeniach neuronów w mózgu i rdzeniu kręgowym. Związanie pregabaliny z podjednostką kanału, powoduje ograniczenie napływu jonów wapnia do neuronów, zahamowanie uwalniania neuroprzekaźników [296].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, pregabalina w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego. Ponadto, rekomendowana jest w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej, w zespole wielobjawowego bólu miejscowego, a także w terapii bólu neuropatycznego po amputacji oraz w skojarzeniu z opioidami w bólu neuropatycznym związanym z chorobą nowotworową. Na udokumentowaną skuteczność pregabaliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej oraz bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego wskazano również w rekomendacjach *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, *American Academy of Neurology (AAN)*, a także w wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* oraz *Canadian Pain Society* [296].

Aktualnie (czerwiec 2019 r.) produkt leczniczy Egzysto[®] nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce. Pregabalina w postaci produktu leczniczego Lyrica[®] (75 mg, 150 mg, opakowania po 14 kapsułek i 56 kapsułek) jest obecnie refundowana ze środków publicznych we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym” w ramach listy A1. Wykazu leków refundowanych [296].

(C) komparatory - interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu, którymi są: amitryptylina i wenlafaksyna, oraz opcjonalnie – gabapentyna.

Stosowanie amitryptyliny będącej trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym (TLPD), jest objęte refundacją we wskazaniu *off-label*: neuralgie, ból neuropatyczny. Z kolei, wenlafaksyna, będąca lekiem przeciwdepresyjnym z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest refundowana we wskazaniu *off-label*: bólowa polineuropatia cukrzycowa i neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Gabapentyna będąca, podobnie jak pregabalina, lekiem przeciwdrgawkowym i ligandem α 2- δ kanału wapniowego, jest zarejestrowana m.in. w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego: np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych, niemniej refundowana jest we wskazaniu pozarejestrowanym (*off-label*) obejmującym leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Zarówno amitryptylina, jak i wenlafaksyna oraz gabapentyna są silnie rekomendowane w leczeniu bólu neuropatycznego, zarówno w polskich, jak i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej [296].

Etapy wyboru odpowiedniego komparatora

W poniższej tabeli zestawiono dostępne w Polsce leki, które rekomendowane są w leczeniu bólu neuropatycznego wraz z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania oraz wskazaniami objętymi refundacją ze środków publicznych w ramach listy A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Tabela 1. Leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne i przeciwbólowe rekomendowane w leczeniu bólu neuropatycznego [296].

Lek	Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazania objęte refundacją/ poziom refundacji* [4]	
		Wskazania szczególne	Wskazania pozarejestrowane; <i>off-label</i>
Pregabalina [Lyrica® 75 mg, 150 mg]	<u>Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u dorosłych.</u> Leczenie skojarzone napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione. Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych u dorosłych.	cb3 – ból neuropatyczny powodowanym procesem nowotworowym u dorosłych Poziom odpłatności: ryczałt	-
Gabapentyna [np. Gabapentin Teva®]	Padaczka: Leczenie wspomagające napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Monoterapia napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. <u>Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego:</u> np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaści u dorosłych.	ne2 – padaczka oporna na leczenie Poziom odpłatności: ryczałt	x156 – ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt
Karbamazepina [np. Amizepin®]	Padaczka: napady uogólnione toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>), napady częściowe złożone, napady mieszane. <u>Ból związany z typową neuralgią nerwu trójdzielnego.</u> Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie preparatami litu.	refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu	x197 – ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt
Okskarbazepina [np. Oxepilax®]	Leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.	refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności:	-

Lek	Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazania objęte refundacją/ poziom refundacji* [4]	
		Wskazania szczególne	Wskazania pozarejestrycyjne; <i>off-label</i>
		ryczałt	
Kwas walproinowy [np. Convulex®]	W leczeniu napadów uogólnionych (w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości) lub napadów ogniskowych (napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox'a i Gastauta). Choroba afektywna dwubiegunowa: profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.	ne1 – padaczka Poziom odpłatności: ryczałt p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu	x249 – neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy Poziom odpłatności: ryczałt
Amitriptylina [Amitriptylinum VP®]	Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia.	refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30% p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu	x97 – neuralgie, ból neuropatyczny Poziom odpłatności: 30%
Duloksetyna [np. Depratal®]	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. <u>Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.</u> Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.	-	-
Wenlafaksyna [np. Efectin® ER]	Leczenie epizodów dużej depresji. Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji. Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych. Leczenie fobii społecznej. Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.	p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe Poziom odpłatności: 30%	x143 – bólowa polineuropatia cukrzycowa; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy Poziom odpłatności: 30%
Lidokaina w plastrach [Versatis®]	Objawowe leczenie bólu neuropatycznego związanego z przebyciem zakażeniem wirusem <i>Herpes zoster</i> (neuralgia popółpaścowa) u dorosłych.	-	-
Kapsaicyna w plastrach [Qutenza®]	Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi.	-	-
Tramadol [Tramal®]	Leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.	refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%	-

Lek	Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazania objęte refundacją/ poziom refundacji* [4]	
		Wskazania szczególne	Wskazania pozarejestrycyjne; <i>off-label</i>
		nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu	
Opioidy: fentanyl [Durogesic® system transdermalny]	Dorośli: Leczenie ciężkiego przewlekłego bólu wymagającego ciągłego długoterminowego podawania leków opioidowych.	Nowotwory złośliwe; neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia Poziom odpłatności: ryczałt	-
Opioidy: oksykodon [Accordeon®]	Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi.	refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt	-
		nowotwory złośliwe; neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia Poziom odpłatności: ryczałt	
Opioidy; morfina [Sevredol®]	Zwalczanie średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.	Nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu	-
		neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia Poziom odpłatności: ryczałt	

* Lista A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Uwzględniając najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez NeuPSIG – IASP, kapsaicyna w wysokim stężeniu w plastrach oraz lidokaina w plastrach stanowią leki drugiego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego o ograniczonej lokalizacji. Ponadto, preparaty zawierające kapsaicynę w plastrach (Qutenza®; 0,64 mg/cm²) oraz lidokainę w plastrach (Versatis®) zarejestrowane w Polsce do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego nie są refundowane ze środków publicznych. W związku z powyższym, a także po uwzględnieniu postaci farmaceutycznej preparatów, kapsaicyna w plastrach oraz lidokaina w plastrach zostały wykluczone z grona potencjalnych komparatorów dla pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu [296].

Tramadol będący słabym opioidem oraz silne analgetyki opioidowe, takie jak: fentanyl, oksykodon lub morfina, według wytycznych praktyki klinicznej stanowią leczenie drugiej lub/i trzeciej linii. Dodatkowo, poza leczeniem bólu w przebiegu choroby nowotworowej, co nie stanowi wnioskowanego wskazania, silne opioidy – oksykodon i morfina zarejestrowane są do stosowania w przewlekłym bólu o ciężkim nasileniu, nie poddającym się kontroli za pomocą innych analgetyków, a poza bólem nowotworowym, ich refundacja w leczeniu bólu neuropatycznego ograniczona jest do: przewlekłej neuralgii popółpaścowej i wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I oraz typu II. Ponadto, we wskazaniach tych, stosowanie i refundowanie fentanylu ograniczone jest do postaci transdermalnej leku (plastry transdermalne), a fentanyl w postaci do podawania doustnego/ na błonę śluzową jamy ustnej (np. Effentora®, tabl. podpoliczkowe) refundowany jest tylko we wskazaniu: 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 krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków [296].

Oceniono, że duloksetyna z grupy SNRI, mimo zarejestrowanego wskazania do stosowania w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej i silnych rekomendacji klinicznych nie będzie odpowiednim komparatorem dla interwencji wnioskowanej ze względu na brak refundacji ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Uwzględniając brak zarejestrowanych wskazań do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego, brak refundacji (*off-label*) w leczeniu bólu neuropatycznego, a także średni/niski poziom wiarygodności dostępnych dowodów naukowych, odpowiednimi komparatorami dla pregabaliny nie będą:

- klomipramina (Anafranil SR®) z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (inne TPLD wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, takie jak imipramina, dezipramina, nortryptylina nie są niedostępne w Polsce),
- okskarbazepina z grupy leków przeciwdrgawkowych [296].

Ze względu na brak pozytywnych rekomendacji w wytycznych praktyki klinicznej, komparatorem dla pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu nie będzie również kwas walproinowy, będący lekiem przeciwdrgawkowym; produkt ten jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestracyjnym (*off-label*) ograniczonym do: neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy.

Karbamazepina będąca lekiem przeciwdrgawkowym jest zarejestrowana i refundowana we wskazaniu: ból związany z typową neuralgią nerwu trójdzielnego, a ponadto objęta jest refundacją we wskazaniach pozarejestracyjnych (*off-label*), takich jak: ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL. Ponieważ w świetle wytycznych praktyki klinicznej karbamazepina jest lekiem pierwszego wyboru w neuralgii trójdzielnej i jest rekomendowana do stosowania w leczeniu tylko tego rodzaju bólu neuropatycznego, stosowanie karbamazepiny w rzeczywistej praktyce klinicznej nie zostanie zastąpione technologią wnioskowaną lub zostanie zastąpione tylko w bardzo niewielkim stopniu. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (por. Analiza problemu decyzyjnego) karbamazepina ma znaczenie kliniczne tylko w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego; jako lek „ostatniej szansy” może być zastosowana w wyjątkowo opornych przypadkach bólu neuropatycznego w przebiegu choroby nowotworowej. W związku w powyższym karbamazepina nie będzie stanowiła odpowiedniego komparatora dla pregabaliny, która dodatkowo nie ma większego znaczenia klinicznego w leczeniu neuralgii trójdzielnej [296].

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie)

- ocena skuteczności klinicznej:
 - odpowiedź na leczenie: co najmniej 50% redukcja nasilenia bólu oceniana za pomocą odpowiednich skali/ kwestionariuszy;
 - średnia zmiana nasilenia bólu względem stanu wyjściowego;
 - wpływ bólu i leczenia na codzienną aktywność oraz funkcjonowanie emocjonalne pacjenta, w tym nasilenie objawów depresyjnych wywołanych bólem;
 - wpływ bólu i leczenia na jakość snu;
 - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta lub/i ocenie lekarza,
- zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*: HROoL);
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (ogółem, poszczególnych);
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (≥ 3 stopnia);
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub/i przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (██████).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania RCT, jak i badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową	pregabalina vs amitryptylina	bezpośrednie	[1], [2], [3], [4], [5], [6]
Pacjenci z popółpaścowym bólem neuropatycznym (neuralgią popółpaścową)			[7]-[8], [9]
Pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową	pregabalina vs wenlafaksyna	bezpośrednie	[10], [11]
Pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową	pregabalina vs gabapentyna	bezpośrednie	[12], [13]
Pacjenci hemodializowani z bolesną neuropatią obwodową			[14]-[16]
Pacjenci z bólem neuropatycznym po uszkodzeniu nerwów obwodowych			[17]
Pacjenci z bólem neuropatycznym po uszkodzeniu rdzenia kręgowego			[18], [19]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową	1 prospektywne badanie z kohortą kontrolną	pregabalina vs amitryptylina	[20]
Pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym	1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne	pregabalina vs gabapentyna	[21]
Pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym związanym z cukrzycą; pooperacyjnym bólem neuropatycznym	2 prospektywne badania z kohortą kontrolną		[22], [23]
Pacjenci z neuralgią popółpaścową	2 retrospektywne badania z kohortą kontrolną		[24], [25]
Pacjenci z radikulopatią; lekoopornym obwodowym bólem neuropatycznym; lekooporną neuralgią trójdzielną	5 kohortowych badań obserwacyjnych w rzeczywistej praktyce klinicznej	pregabalina	[26], [27], [28], [29], [30]

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z bolesną obwodową neuropatią; neuralgią popółpaścową	2 prospektywne badanie kohortowe typu <i>self-control study</i>	gabapentyna → pregabalina	[32], [33]
Pacjenci z neuralgią trójdzielną; obwodowym bólem neuropatycznym (bolesną neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową); radikulopatią; neuropatycznym bólem pooperacyjnym	9 jednoramiennych badań prospektywnych, interwencyjnych/ obserwacyjnych	pregabalina	[31], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41]
Pacjenci z lekoopornym bólem neuropatycznym (bolesną neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową)	2 jednoramienne badania uwzględniające pacjentów, którzy brali udział w badaniach RCT	pregabalina	[42], [43]
Pacjenci z bólem neuropatycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego	1 prospektywne, otwarte badanie pilotażowe	pregabalina	[44]
Pacjenci z bólem fantomowym	seria przypadków	pregabalina	[45]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z bólem neuropatycznym	<i>European Medicines Agency; EMA (ChPL)</i>		[81]
	<i>URPLWMiPB</i>		[82]
	<i>Food and Drug Administration; FDA</i>		[83], [84], [85]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[86], [87], [88], [89], [90]
	Inne publikacje (opracowania wtórne, badania pierwotne)		[91], [92], [93], [94], [95], [96], [97]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z bólem neuropatycznym	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową/ porównaniem pośrednim	pregabalina vs inne preparaty stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego vs placebo	[46], [47], [48], [49]
	Przegląd systematyczny z metaanalizą		[50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57]
	Przegląd systematyczny bez metaanalizy		[58], [59], [60], [61]
	Analizy zbiorcze	pregabalina vs placebo	[62], [63], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80]
Badania nieopublikowane			
Pacjenci z bólem neuropatycznym	Badania nieopublikowane	Pregabalina	[98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [106], [107], [108], [109], [110], [111]

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
URPLWMiPB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych identyfikowano i włączono do niniejszej analizy:

- 8 randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano pregabalinę z amitryptyliną [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7]-[8], [9],
- 2 randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano pregabalinę z wenlafaksyną [10], [11],
- 6 randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano pregabalinę z gabapentyną [12], [13], [14]-[16], [17], [18], [19].

Tabela 3. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Populacja	Randomizowane badania kliniczne [ref.]
Pregabalina vs amitryptylina	
Bolesna neuropatia cukrzycowa	[1], [2], [3], [4], [5], [6]
Popółpaścowy ból neuropatyczny (neuralgia popółpaścowa)	[7]-[8], [9]
Pregabalina vs wenlafaksyna	
Bolesna neuropatia cukrzycowa	[10], [11]
Pregabalina vs gabapentyna	
Bolesna neuropatia cukrzycowa	[12], [13]
Bolesna neuropatia obwodowa u osób hemodializowanych	[14]-[16]
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu nerwów obwodowych	[17]
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego	[18], [19]

Ocena efektów klinicznych pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną będzie możliwa tylko w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego, tj. u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową oraz neuralgią popółpaścową – jednymi z najczęściej występujących zespołów obwodowego bólu neuropatycznego [296]. Ze względu na brak badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności porównujących pregabalinę z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, oraz szeroki zakres wskazań pozarejestacyjnych (*off-label*), w których refundowana jest amitryptylina o brzmieniu „neuralgie, ból neuropatyczny” (x97) zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie skuteczności ww. preparatów w leczeniu zespołów ośrodkowego bólu neuropatycznego.

Ocena efektów klinicznych pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wenlafaksyną będzie możliwa tylko w leczeniu obwodowej, bolesnej neuropatii cukrzycowej. Mimo braku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pregabaliny względem wenlafaksyny w leczeniu innych

zespołów bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, odstąpiono od próby wykonania porównań pośrednich, ze względu na pozarejestrycyjne i objęte refundacją wskazanie do stosowania wenlafaksyny, które ograniczone jest do „bólowej polineuropatii cukrzycowej; neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy (x143).

Nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny z wenlafaksyną, jak i z amitryptyliną w leczeniu neuralgii w obrębie twarzy. Jednocześnie nie podjęto próby przeprowadzenia porównań pośrednich dla tej subpopulacji chorych z bólem neuropatycznym ponieważ światowe i polskie wytyczne praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że lekiem pierwszego wyboru w terapii bólu związanego z neuralgią nerwu trójdzielnego pozostaje karbamazepina, a pregabalina ma niewielkie znaczenie kliniczne w tym wskazaniu [296].

W ramach niniejszego opracowania nie oceniano efektów klinicznych pregabaliny (produkt leczniczy Egzysto®) względem wybranych komparatorów w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową. Strategia ta wynika z rejestracji oryginalnego preparatu z pregabalina tj. produktu leczniczego Lyrica® we wskazaniu „leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u dorosłych” i jego refundowanie we wskazaniu szczególnym „ból neuropatyczny powodowanym procesem nowotworowym u dorosłych”. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego jest wystarczającym kryterium podobnej skuteczności klinicznej, co leku oryginalnego, na co wskazuje również prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w opinii AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 [296].

W związku z powyższym, gabapentynę, która zarejestrowana jest m.in. we wskazaniu „leczenie obwodowego bólu neuropatycznego”, a refundowana ze środków publicznych we wskazaniu *off-label* „ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL”, należy traktować jako dodatkowy komparator dla produktu leczniczego Egzysto®. Niemniej, w ramach aktualnej analizy przedstawiono wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących pregabalinę z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH W PORÓWNANIU Z AMITRYPTYLINĄ

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 8 badań RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu: bolesnej neuropatii cukrzycowej [1], [2], [3], [4] (abstrakt), [5], [6] oraz neuralgii popółpaścowej [7]-[8], [9] (abstrakt), których charakterystykę podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego u osób dorosłych.

Populacja	Badania	Liczebność grup	Okres leczenia/ okres obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe*
Pregabalina vs amitryptylina				
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Bansal 2009 [1]	Pregabalina 150-600 mg/ dobę, N=22; Amitryptylina 10-50 mg/ dobę, N=22	Okres leczenia: 5 tygodni. Okres obserwacji: 14 tygodni (<i>cross-over</i> – po 3 tygodniach <i>washed-out period</i>)	- nasilenie bólu w skali <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) w ocenie pacjenta i lekarza, - nasilenie bólu w skali Likerta oraz <i>McGill Pain Questionnaire</i> (SF-MPQ), - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)
	Soomro 2018 [2]	Pregabalina 75-300 mg/ dobę, N=330; Amitryptylina 25 mg/ dobę, N=330	Okres leczenia i obserwacji: 6 tygodni	- nasilenie bólu w skali VAS, - redukcja bólu o >50% w skali VAS
	Daniel 2018 [3]	Pregabalina SR 75-300 mg/ dobę, N=40; Amitryptylina 25-125 mg/ dobę, N=40	Okres leczenia i obserwacji: 6 tygodni	- nasilenie bólu w skali VAS, - redukcja bólu o >50% w skali VAS
	Ashrad 2018 [4] (abstrakt)	Pregabalina, N=160; Amitryptylina, N=160	Okres leczenia i obserwacji: 6 tygodni	- nasilenie bólu w skali <i>Numerical Rating Scale</i> (NRS)
	Shabbir 2011 [5]	Pregabalina 150-600 mg/ dobę, N=70; Amitryptylina 10-75 mg/ dobę, N=70	Okres leczenia i obserwacji: 6 tygodni	- nasilenie bólu w 11-punktowej skali NRS, - odpowiedź na leczenie: redukcja bólu o ≥50% w skali NRS
	Boyle 2012 [6]	Pregabalina 300-600 mg/ dobę, N=27; Amitryptylina 50-75 mg/ dobę, N=28	Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 36 dni (8-dniowy okres <i>run-in period</i> z placebo)	- nasilenie bólu według <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI), - jakość życia według <i>Short-form 36-item General Health Survey</i> (SF-36)
Popółpaścowy ból neuropatyczny (neuralgia popółpaścowa)	Achar 2012 [7]; Achar 2013 [8]	Pregabalina 75-150 mg/ dobę, N=25; Amitryptylina 10-25 mg/ dobę, N=25	Okres leczenia/ obserwacji: 8 tygodni [7] i 6 miesięcy [8]	- nasilenie bólu w skali VAS
	Gabrani 2016 [9] (abstrakt)	Pregabalina 300-600 mg/ dobę, N=12; Amitryptylina 25-200 mg/ dobę, N=8	Okres leczenia/ obserwacji: 12 tygodni	- nasilenie bólu w skali VAS

* szczegółowe zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych, jak i pełne kryteria włączenia i wykluczenia chorych w danym badaniu znajduje się w tabeli w Aneksie, rozdz. 14.4.

Przeprowadzenie metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań RCT z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pregabaliny lub amitryptyliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej było przeciwwskazane ze względu na:

- zastosowanie różnych dawek/ różnego zakresu dawek pregabaliny, jak i amitryptyliny w poszczególnych badaniach,
- zastosowanie różnych skali/ kwestionariuszy do oceny skuteczności zastosowanego leczenia,
- różny okres leczenia/ obserwacji,
- zastosowania pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu w badaniu [3].

W przypadku porównania pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu neuralgii popółpaścowej, agregacja danych była niemożliwa ze względu na odnalezienie tylko 2 badań RCT (opisanych w 3 publikacjach), z których jedno dostępne jest tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, co nie pozwala na ocenę stopnia homogeniczności ww. badań, jak i ekstrakcję szczegółowych wyników badania.

W związku z powyższym, każde badanie włączone do niniejszej analizy zostało opisane oddzielnie.

Ponieważ w wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora (por. rozdz. 5.1.3.).

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ww. badaniach przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.13.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO W PORÓWNANIU Z AMITRYPTYLINĄ

5.1.1.1. BOLESNA NEUROPATIA CUKRZYCOWA

Bansal 2009 [1]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Indie) badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*),
- populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2. i bolesną neuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 1 miesiąc, stosujący leki hipoglikemiczne w stałych dawkach; nasilenie bólu >50% w skali VAS,
- interwencja: pregabalina w dawce 150 mg/dobę (pierwszy tydzień), następnie 300 mg/dobę (2. tydzień), 600 mg/dobę (od 3. tygodnia); amitryptylina w dawce 10 mg/dobę (pierwszy tydzień),

następnie 25 mg/dobę (2. tydzień), 50 mg/dobę (od 3. tygodnia),

- okres leczenia: 5 tygodni. Okres obserwacji 14 tygodni (*run-in period* – 1 tydzień; *washout period* – 3 tygodnie).

Do badania włączono łącznie 60 pacjentów; 51 (85%) chorych rozpoczęło okres wstępny badania (*run-in period*), a 44 (85%) ukończyło badanie.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przydzielonego leku i wykonano u nich co najmniej 1 pomiar ocenianych parametrów.

Ponieważ 7 pacjentów nie otrzymało nawet pojedynczej dawki porównywanych leków, nie zostali oni uwzględnieni w analizie ITT.

W czasie okresu wprowadzającego (*run-in period*) oraz w okresie wymywania (*washout period*) dozwolone było ratunkowe stosowanie paracetamolu w dawce do 3 g/dobę, za wyjątkiem nocy przed wizytą kontrolną.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS (w ocenie pacjenta oraz klinicysty)

Wizualno-analogowa skala VAS; 0 – brak bólu; 100 – największy, wyobraźalny ból.

Stosowanie pregabaliny, jak i amitryptyliny przez okres 5 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych (*baseline*) ($p < 0,001$).

Istotne zmniejszenie nasilenia bólu raportowano już na końcu pierwszego tygodnia leczenia, a stopień redukcji bólu zwiększał się przez cały okres leczenia, aż do 5. tygodnia trwania badania.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; mediana [IQR] [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	Wartość p*
Nasilenie bólu w skali VAS w ocenie pacjenta			
Wartości wyjściowe	70 [65–75]	70 [70–80]	0,35
5 tygodni	40 [30–60]	42,5 [30–57]	0,87
Nasilenie bólu w skali VAS w ocenie lekarza			
Wartości wyjściowe	70 [65–75]	70 [67–80]	0,26
5 tygodni	48 [32–57]	45 [31–60]	0,96

* dane przedstawione w publikacji.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie zmian nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS w czasie 5 tygodni aktywnego leczenia.

Oszacowanie średniej różnicy zmian (względem wartości wyjściowych; *baseline*) między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji, w której przedstawiono tylko mediany nasilenia bólu wraz z przedziałem międzykwartyłowym (IQR).

Odpowiedź na leczenie według skali VAS

Odpowiedź na leczenie definiowano jako: redukcję nasilenia bólu w skali VAS $>50\%$ względem wartości wyjściowych (dobra odpowiedź na leczenia); redukcję nasilenia bólu w skali VAS 25-50% (umiarkowana odpowiedź na leczenie) oraz redukcję nasilenia bólu w skali VAS $<25\%$ (nieznaczna odpowiedź na leczenie).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	RB [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Odpowiedź na leczenie według skali VAS - ogółem	34 (77%)	32 (73%)	1,06 [0,83; 1,38]	$>0,05$
Odpowiedź na leczenie według skali VAS				
Dobra; redukcja nasilenia bólu $>50\%$	21 (48%)	15 (34%)	1,40 [0,85; 2,36]	$>0,05$
Umiarkowana; redukcja nasilenia bólu 25-50%	6 (13%)	5 (11%)	1,20 [0,42; 3,48]	$>0,05$
Nieznaczna; redukcja nasilenia bólu $<25\%$	7 (15%)	12 (27%)	0,58 [0,26; 1,30]	$>0,05$

[^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (w tym zarówno dobrej, umiarkowanej oraz nieznacznej odpowiedzi na leczenie) według skali VAS w czasie 5 tygodni aktywnego

leczenia.

Zmiany nasilenia bólu w skali Likerta

Skala Likerta; 0 – brak bólu; 4 – ból trudny do zniesienia.

Stosowanie pregabaliny, jak i amitryptyliny przez okres 5 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali Likerta względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$).

Tabela 7. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali Likerta; mediana [IQR] [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	Wartość p*
Nasilenie bólu w skali Likerta			
Wartości wyjściowe	4 [4–5]	4 [4–5]	0,77
5 tygodni	2 [1–3]	2 [1–3]	0,53

* dane przedstawione w publikacji.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie zmian nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali Likerta w czasie 5 tygodni aktywnego leczenia.

Oszacowanie średniej różnicy zmian między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w referencyjnej publikacji.

Zmiany nasilenia bólu według kwestionariusza Short Form of McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)

Składowe kwestionariusza SF-MPQ:

1. skala opisowa sensorycznej i afektywnej komponenty bólu: 15 deskryptorów, które są oceniane w 4-punktowych skalach stopnia ciężkości (0 – brak, 3 – ciężki). Trzy skale oceny bólu obliczane są na podstawie sumy ocen stopnia ciężkości deskryptorów sensorycznych, afektywnych i ogólnych,
2. wskaźnik aktualnego stopnia ciężkości bólu *Present Pain Intensity* (PPI),
3. wizualna skala analogowa (VAS).

Stosowanie pregabaliny, jak i amitryptyliny przez okres 5 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali SF-MPQ względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$).

Tabela 8. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali SF-MPQ; mediana [IQR] [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	Wartość p*
Nasilenie bólu według kwestionariusza SF-MPQ			
Wartości wyjściowe	9 [8–11]	9 [9–11]	0,45
5 tygodni	4 [3–7]	5 [3–6]	0,62

* dane przedstawione w publikacji.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie zmian nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-MPQ w czasie 5 tygodni aktywnego leczenia.

Oszacowanie średniej różnicy zmian między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w referencyjnej publikacji.

Ogólne wrażenie zmiany klinicznego w ocenie pacjenta; Patient Global Impression of Change (PGIC)

7-punktowa skala PGIC; 1 - bardzo duża poprawa; 7 - bardzo duże pogorszenie.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,18$) między pregabalina a amitryptylina w zakresie odsetka pacjentów raportujących zmianę (poprawę) stanu klinicznego w skali PGIC w czasie 5 tygodni leczenia.

Zmiany nasilenia objawów depresyjnych w skali Hamiltona

Żaden pacjent włączony do badania nie wykazywał objawów depresyjnych zdiagnozowanych za pomocą 24-punktowej skali Hamiltona.

Konieczność ratunkowego zastosowania dodatkowych leków przeciwbólowych

Dwóch pacjentów w grupie kontrolnej, w której stosowano amitryptylina wymagało ratunkowego podania leku przeciwbólowego w postaci paracetamolu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (OR Peto=0,132; 95% CI: 0,008; 2,15; $p > 0,05$).

Preferencje pacjentów w zakresie leczenia

W całej kohorcie pacjentów, 19 (43%) chorych wolało stosować pregabalina, a 15 (34%) chorych – wybrałyby leczenie amitryptylina. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (RB=1,27; 95% CI: 0,75; 2,17; $p > 0,05$). Brak preferencji co do metody leczenia raportowało 10 (23%) pacjentów.

Mimo, że istotna redukcja nasilenia bólu, odczuwalna już po pierwszym tygodniu leczenia, ulegała zwiększeniu w czasie trwania badania, większość pacjentów była usatysfakcjonowana efektem leczenia za pomocą niższych dawek (średnia dawka pregabaliny – 218 mg/dobę, amitryptylina – 16 mg/dobę).

Soomro 2018 [2]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Pakistan) badanie kliniczne z randomizacją i pojedynczym zamaskowaniem, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci w wieku od 16 do 60 lat z bolesną neuropatią cukrzycową,
- interwencja: pregabalina w dawce od 75 mg/dobę do maksymalnie 300 mg/dobę; amitryptylina w dawce 25 mg/dobę,
- okres leczenia: 6 tygodni.

Do badania wyselekcjonowano łącznie 660 pacjentów. W referencyjnej publikacji nie opisano jednak kryteriów włączenia chorych, jak i nie przedstawiono ich charakterystyki wyjściowej (*baseline*) pod względem cech klinicznych, a ponadto nie podano danych o utracie pacjentów z badania. Ocena skuteczności klinicznej przeprowadzono tylko dla 2 punktów końcowych w jednej skali.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Skala VAS; 0 – brak bólu; 10 – najgorszy wyobraźalny ból.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [2].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=330	Grupa kontrolna Amitryptylina N=330	MR [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	3,43 \pm 0,87	3,51 \pm 0,82	-	0,225*
6 tygodni	2,18 \pm 0,67	1,89 \pm 0,64	-	0,000*
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-1,25 [-1,37; -1,13]/ 1,1	-1,62 [-1,73; -1,51]/ 1,0	0,37 [0,21; 0,53]	<0,0001

* dane przedstawione w publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wskazało na istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,0001$) na korzyść stosowania amitryptyliny względem pregabaliny w zakresie redukcji nasilenia bólu w skali VAS w czasie 6 tygodni leczenia.

Odpowiedź na leczenie według skali VAS

Odpowiedź na leczenie definiowano jako redukcję nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS $> 50\%$ względem wartości wyjściowych.

Przeprowadzone porównanie wskazało na istotną statystycznie różnicę między grupami ($p = 0,003$) na korzyść stosowania amitryptyliny względem pregabaliny w zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie według skali VAS w czasie 6 tygodni leczenia.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [2].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=330	Grupa kontrolna Amitryptylina N=330	RB [^] [95% CI]	Wartość p
Odpowiedź na leczenie według skali VAS				
Redukcja nasilenia bólu >50%	153 (46,36%)	191 (57,88%)	0,80 [0,69; 0,93] NNH=8 [5; 25]	0,003*

* dane przedstawione w publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Daniel 2018 [3]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Indie) badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2. i bolesną neuropatią cukrzycową; nasilenie bólu >30 w skali VAS,
- interwencja: pregabalina o przedłużonym uwalnianiu w dawce od 75 mg/dobę (do maksymalnie 300 mg/dobę); amitryptylina w dawce 25 mg/dobę (maksymalnie do 125 mg/dobę),
- okres leczenia: 6 tygodni.

Do badania włączono łącznie 80 pacjentów. Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji PP (*per-protocol*), zdefiniowanej jako podgrupa w populacji ITT, która ukończyła badania bez istotnego naruszenia protokołu. Z grup liczących po 40 pacjentów, tylko 11 pacjentów wymagało zwiększenia dawki pregabaliny SR do 150 mg/dobę, a 5 pacjentów wymagało zwiększenia dawki amitryptyliny do 50 mg/dobę.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; mediana [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina SR N=40	Grupa kontrolna Amitryptylina N=40	MD [95% CI]	Wartość p*
Wartości wyjściowe	65,5	69	-	-
6 tygodni	25	22	-	-
Zmiana*	61,83%	68,12%	na	>0,05
Wartość p*	<0,05	<0,05	-	-

* dane przedstawione w publikacji. na – ang. *not assessable*; niemożliwe do oszacowania

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Skala VAS; 0 – brak bólu; 100 – największy, wyobrażalny ból. Stosowanie pregabaliny SR, jak i amitryptyliny przez okres 6 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic

($p > 0,05$) między pregabalina SR, a amitryptylina w zakresie zmian nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS w czasie 6 tygodni leczenia.

Oszacowanie średniej różnicy zmian (względem wartości wyjściowych; *baseline*) między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji, w której przedstawiono tylko mediany nasilenia bólu bez parametrów rozrzutu.

Odpowiedź na leczenie według skali VAS

Odpowiedź na leczenie definiowano jako: redukcję nasilenia bólu w skali VAS $>50\%$ względem wartości wyjściowych (dobra odpowiedź na leczenia); redukcję nasilenia bólu w skali VAS 25-50% (umiarkowana odpowiedź na leczenie) oraz redukcję nasilenia bólu w skali VAS $<25\%$ (nieznaczna odpowiedź na leczenie).

Tabela 12. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina SR N=40	Grupa kontrolna Amitryptylina N=40	RB [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Odpowiedź na leczenie według skali VAS				
Redukcja nasilenia bólu $>50\%$	36 (90% [^])	37 (92,5% [^])	0,97 [0,82; 1,14]	$>0,05$
Redukcja nasilenia bólu 25-50%	4 (10% [^])	3 (7,5% [^])	1,33 [0,35; 5,07]	$>0,05$

[^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina a amitryptylina w zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (zarówno dobrej, jak i umiarkowanej) według skali VAS w czasie 6 tygodni leczenia.

Ogólne wrażenie zmiany klinicznego w ocenie pacjenta; Patient Global Impression of Change (PGIC)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie zmiany (poprawy) stanu klinicznego w skali PGIC w czasie 6 tygodni leczenia.

Metaanaliza wyników badań [2] i [3]; odpowiedź na leczenie - redukcja nasilenia bólu $>50\%$ w skali VAS

Mimo takiego samego okresu leczenia (6 tygodni) za pomocą porównywalnych dawek pregabaliny oraz amitryptyliny u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową w badaniach RCT [2], [3], agregacja wyników ww. badań dla punktu końcowego: redukcja nasilenia bólu w skali VAS $>50\%$ względem wartości wyjściowych, była przeciwwskazana ze względu na zastosowanie w badaniu [3] pregabaliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, co mogło mieć wpływ na ocenę nasilenia bólu raportowaną przez pacjentów.

Ashrad 2018 [4] (abstrakt)

- prospektywne jednośrodkowe (Pakistan) badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, dostępne tylko w postaci abstraktu,
- populacja: pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową;
- interwencja: pregabalina (brak danych dotyczących dawkowania); amitryptylina (brak danych dotyczących dawkowania),
- okres leczenia: 6 tygodni.

Do badania włączono łącznie 320 pacjentów, niemniej na podstawie dostępnego abstraktu nie jest możliwa ocena wyjściowego stanu klinicznego chorych, jak i ocena zbilansowania porównywanych grup.

Stopień uśmierzania bólu w skali Numeric Rating Scale (NRS)

Z grupy 320 pacjentów włączonych do badania, redukcję nasilenia bólu w skali NRS >50% względem wartości wyjściowych raportowało łącznie 180 (56,3%) chorych.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali NRS; średnia \pm SD [4].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=160	Grupa kontrolna Amitryptylina N=160	RB [^] [95% CI]	Wartość p
Redukcja nasilenia bólu >50%	104 (65%)	76 (47,5%)	1,37 [1,12; 1,67] NNT=6 [4; 16]	0,002* [^]

* dane przedstawione w publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p=0,002$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie szansy redukcji nasilenia bólu >50% według skali NRS w czasie 6 tygodni leczenia.

Shabbir 2011 [5]

- prospektywne, dwuśrodkowe (Pakistan) badanie kliniczne z randomizacją, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 6 miesięcy; nasilenie bólu ≥ 4 w 11-punktowej skali NRS,
- interwencja: pregabalina w dawce od 150 mg/dobę do maksymalnie 600 mg/dobę; amitryptylina w dawce 10 mg/dobę do 75 mg/dobę (titracja w 1. i 3. tygodniu),
- okres leczenia: 6 tygodni (+ *run-in period* – 1 tydzień).

Do badania włączono łącznie 210 pacjentów, przydzielonych losowo do grupy stosującej pregabalinę (N=70), amitryptylinę (N=70) lub placebo (N=70). W referencyjnej publikacji nie przedstawiono

dokładnej charakterystyki wyjściowej pacjentów i zastosowanych metod analitycznych, jak i nie podano informacji o utracie pacjentów z badania.

Stopień uśmierzania bólu w skali Numerical Rating Scale (NRS)

11-punktowa skala NRS: 0 – brak; 10 – największy, wyobrażalny ból.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali NRS; n (%) [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=70	Grupa kontrolna Amitryptylina N=70	RB [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Redukcja nasilenia bólu	34 [^] (48,1%)	29 [^] (41,4%)	1,17 [0,81; 1,70]	>0,05

[^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie szansy redukcji bólu według skali NRS w czasie 6 tygodni leczenia.

Odpowiedź na leczenie według skali NRS

Odpowiedź na leczenie definiowano jako redukcję nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali NRS względem wartości wyjściowych.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali NRS; n (%) [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=70	Grupa kontrolna Amitryptylina N=70	RB [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Odpowiedź na leczenie według skali NRS				
Redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$	64 (91,4% [^])	55 (78,6% [^])	1,16 [1,01; 1,37] NNT=8 [4; 96]	<0,05

[^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie szansy redukcji nasilenia bólu $\geq 50\%$ według skali NRS w czasie 6 tygodni leczenia.

Obserwowano ponadto, że odpowiedź na leczenie pregabalina, jak i amitryptylina była istotnie lepsza u chorych, u których obwodowa neuropatia cukrzycowa trwała krócej niż 6 miesięcy w porównaniu do pacjentów z długotrwałą neuropatią.

Boyle 2012 [6]

- prospektywne, wielośrodkowe (Wielka Brytania) badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci z cukrzycą typu 1. lub 2. od co najmniej roku, z bolesną neuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 6 miesięcy; nasilenie bólu >12 punktów w skali LANSS,
- interwencja: pregabalina w dawce od 300 mg/dobę (2 tygodnie), 600 mg/dobę (2 tygodnie); amitryptylina w dawce 50 mg/dobę (2 tygodnie), 75 mg/dobę (2 tygodnie),
- okres leczenia: łącznie 4 tygodnie; 2 tygodnie + 2 tygodnie (+ *run-in period* – 8 dni). Okres obserwacji: 36 dni.

Do badania włączono łącznie 83 pacjentów, przydzielonych losowo do grupy stosującej pregabalinę (N=27), amitryptylinę (N=28) lub duloksetynę (N=28). Cały okres leczenia ukończyło 65 chorych (78%) i zostało włączonych do głównej analizy skuteczności. Z kolei, populację bezpieczeństwa, zastosowaną w ocenie tolerancji leczenia i do opisu charakterystyki wyjściowej pacjentów definiowano jako wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Zmiany nasilenia bólu oraz zaburzeń snu w skali Brief Pain Inventory (BPI)

Krótki Inwentarz Bólu BPI: 0 – brak bólu; 10 – największy, wyobrażalny ból.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu oraz zaburzeń snu wywołanych bólem w skali BPI; średnia ± SE (SD[^]) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Amitryptylina	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Zmiana nasilenia bólu w skali BPI				
Wartości wyjściowe	3,1 ± 0,4 (2,0)/ N=24	3,5 ± 0,4 (2,1)/ N=27	-	-
2 tygodnie (niskie dawki)	2,3* ± 0,4/ N=21	2,7* ± 0,4 / N=24	-	-
2 tygodnie (wysokie dawki)	2,4 ± 0,4 (1,7)/ N=19	2,6 ± 0,4 (1,9)/ N=23	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^] (wysokie dawki)	-0,70 [-1,81; 0,41]/ 2,8	-0,90 [-2,01; 0,21]/ 2,9	0,20 [-1,37; 1,77]	0,80
Zmiana zaburzeń snu wywołanych bólem w skali BPI				
Wartości wyjściowe	3,1 ± 0,5 (2,4)/ N=24	3,8 ± 0,5 (2,6)/ N=27	-	-
2 tygodnie (niskie dawki)	2,7** ± 0,6/ N=21	2,7** ± 0,6/ N=24	-	-
2 tygodnie (wysokie dawki)	2,9* ± 0,7 (3,0)/N=19	2,0** ± 0,5 (2,4)/ N=23	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^] (wysokie dawki)	-0,20 [-1,86; 1,46]/ 4,6	-1,80 [-3,19; -0,41]/ 3,7	1,60 [-0,71; 3,91]	0,17

Wartości wyjściowe= placebo. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 względem placebo (wartości przedstawione w referencyjnej publikacji). [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic między pregabalina a amitryptyliną (podawanymi w wyższych dawkach) w zakresie redukcji nasilenia bólu w skali BPI (p=0,80), jak i redukcji zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym i ocenianych w skali BPI

($p=0,17$) w czasie 2 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Tabela 17. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SE (SD[^]) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Amitryptylina	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Zmiana nasilenia bólu w skali VAS				
Wartości wyjściowe	16,8 \pm 2,0 (9,8)/ N=24	29,6 \pm 2,3 (11,9)/ N=27	-	-
2 tygodnie (niskie dawki)	13,5* \pm 2,1/ N=21	22,3** \pm 2,1/ N=24	-	-
2 tygodnie (wysokie dawki)	13,2 \pm 1,7 (7,4)/ N=19	23,6 \pm 2,4 (11,5)/N=23	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^] (wysokie dawki)	-3,60 [-8,74; 1,54]/12,8	-6,00 [-12,50; 0,50]/ 17,2	2,40 [-5,87; 10,67]	0,57

Wartości wyjściowe= placebo. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ względem placebo (wartości przedstawione w referencyjnej publikacji). [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic między pregabalina a amitryptylina (podawanymi w wyższych dawkach) w zakresie redukcji nasilenia bólu w skali VAS ($p=0,57$) w czasie 2 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych.

Zmiany jakości życia według Short-Form 36-item General Health Survey (SF-36)

Tabela 18. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36; średnia \pm SE (SD[^]) [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina	Grupa kontrolna Amitryptylina	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Sumaryczna komponenta zdrowia psychicznego				
Wartości wyjściowe	52,8 \pm 9,3 (45,6)/ N=24	51,1 \pm 7,3 (37,9)/ N=27	-	-
4 tygodnie	52,4 \pm 10,0 (43,6)/ N=19	51,7 \pm 8,0 (38,4)/ N=23	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-0,40 [-27,18; 26,38]/ 66,9	0,60 [-20,63; 21,83]/ 56,3	-1,00 [-35,17; 33,17]	0,95
Sumaryczna komponenta zdrowia fizycznego				
Wartości wyjściowe	34,2 \pm 8,2 (40,1)/ N=24	39,5 \pm 9,3 (48,3)/ N=27	-	-
4 tygodnie	31,1 \pm 10,9 (47,5)/ N=19	38,5 \pm 8,8 (42,2)/ N=23	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-3,10 [-29,81; 23,61]/ 66,8	-1,00 [-26,09; 24,09]/ 66,5	-2,10 [-38,75; 34,55]	0,91

[^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic między pregabalina a amitryptylina w zakresie zmiany jakości życia ocenianej według SF-36, zarówno w kontekście zdrowia psychicznego ($p=0,95$), jak i fizycznego ($p=0,91$) w czasie 4 tygodni leczenia.

Zmiany innych parametrów

Między grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie subiektywnej oceny zmian nastroju, koordynacji oraz stopnia sedacji określanych za pomocą *Linear Analog Rating Scale* oraz *Karolinska Sleepiness Scale*.

5.1.1.2. POPÓŁPAŚCOWY BÓL NEUROPATYCZNY (NEURALGIA POPÓŁPAŚCOWA)

Achar 2012 [7]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Indie) badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci w wieku ≥ 40 lat z popółpaścowym bólem neuropatycznym trwającym co najmniej 1 miesiąc;
- interwencja: pregabalina w dawce od 75 mg/dobę (5 dni) do 150 mg/dobę; amitryptylina w dawce od 10 mg/dobę (5 dni) do 25 mg/dobę,
- okres leczenia: 8 tygodni.

Do badania włączono 50 pacjentów, z których wszyscy ukończyli 8-tygodniowy okres leczenia, za wyjątkiem 3 pacjentów z grupy badanej oraz 4 pacjentów z grupy kontrolnej, u których nie raportowano żadnej poprawy (lub bardzo niewielką) w wyniku zastosowania pregabaliny lub amitryptyliny. W czasie trwania badania niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwbólowych.

Stopień uśmierzzenia bólu w skali VAS

Poprawa w skali VAS; 0% - brak poprawy; 100% - całkowita redukcja bólu.

Satysfakcjonująca poprawa (redukcja bólu) po 4 tygodniach leczenia: $> 50\%$ według skali VAS.

Satysfakcjonująca poprawa (redukcja bólu) po 8 tygodniach leczenia: $> 75\%$ według skali VAS.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptylina w zakresie szansy redukcji nasilenia bólu według skali VAS w czasie 4 pierwszych tygodni leczenia. Z kolei, po 8 tygodniach leczenia raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie satysfakcjonującej redukcji nasilenia bólu tj. $> 75\%$ według skali VAS.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; n (%) [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=25	Grupa kontrolna Amitryptylina N=25	RB [^] [95% CI]	Wartość p
Po 4 tygodniach				
Redukcja nasilenia bólu >50%	15 (60%)	16 (64%)	0,94 [0,59; 1,47]	>0,05 ^{^*}
Redukcja nasilenia bólu ≤50%	10 (40%)	9 (36%)	1,11 [0,55; 2,26]	>0,05 [^]
Po 8 tygodniach				
Redukcja nasilenia bólu >75%	16 (64%)	4 (16%)	4,00 [1,71; 10,36] NNT=3 [2; 5]	0,0015 [*] <0,05 [^]
Redukcja nasilenia bólu ≤75%	9 (36%)	21 (84%)	0,43 [0,24; 0,70]	<0,05 [^]

* wartości przedstawione w referencyjnej publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Interpretując powyższe wyniki należy zwrócić uwagę na istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść stosowania amitryptyliny względem pregabaliny w ocenie redukcji nasilenia bólu ≤75% po 8 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Wartości te wynikają z prostego rozkładu odsetka chorych raportujących większy stopień redukcji bólu niż 75% w grupie badanej, ale jednocześnie zważywszy na fakt, że odpowiedź na leczenie jest najczęściej definiowana jako co najmniej 50% redukcja nasilenia bólu względem wartości wyjściowych, jednoznaczne ustalenie przewagi któregośkolwiek z leków na podstawie stopnia redukcji nasilenia bólu ≤75% jest ograniczone.

Achar 2013 [8]

- prospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, stanowiące kontynuację badania [7],
- populacja: pacjenci w wieku ≥40 lat z popółpascowym bólem neuropatycznym trwającym co najmniej 1 miesiąc;
- interwencja: pregabalina w dawce od 75 mg/dobę (5 dni) do 150 mg/dobę; amitryptylina w dawce od 10 mg/dobę (5 dni) do 25 mg/dobę,
- okres leczenia: 6 miesięcy.

Stopień uśmierzania bólu w skali VAS

Poprawa w skali VAS; 0% - brak poprawy; 100% - całkowita redukcja bólu.

Satysfakcjonująca poprawa (redukcja bólu) po 8 tygodniach leczenia: ≥80% według skali VAS.

Satysfakcjonująca poprawa (redukcja bólu) po 16 tygodniach leczenia: ≥90% według skali VAS.

Satysfakcjonująca poprawa (redukcja bólu) po 24 tygodniach leczenia: 100% według skali VAS.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; n (%) [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=25	Grupa kontrolna Amitryptylina N=25	RB [^] [95% CI]	Wartość p
Po 8 tygodniach				
Redukcja nasilenia bólu $\geq 80\%$	9 (36%)	2 (8%)	4,5 [1,26; 17,45] NNT=4 [3; 20]	0,0179*
Redukcja nasilenia bólu $< 80\%$	16 (64%)	23 (92%)	0,70 [0,48; 0,93]	$< 0,05^{\wedge}$
Po 16 tygodniach				
Redukcja nasilenia bólu $\geq 90\%$	13 (61,91%) / N=21	5 (27,78%) / N=18	2,23 [1,06; 5,22] NNT=3 [2; 43]	0,0354*
Redukcja nasilenia bólu $< 90\%$	8 (38,09%)	13 (72,22%)	0,53 [0,27; 0,95]	$< 0,05^{\wedge}$
Po 24 tygodniach				
Redukcja nasilenia bólu 100%	11 (52,38%) / N=21	7 (36,84%) / N=19	1,42 [0,71; 2,99]	$> 0,05^{\wedge}$
Redukcja nasilenia bólu $< 100\%$	10 (47,62%)	12 (63,16%)	0,75 [0,42; 1,33]	$> 0,05^{\wedge}$

* dane przedstawione w publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównania wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie satysfakcjonującej redukcji nasilenia bólu (tj. $\geq 80\%$ według skali VAS) po 8 tygodniach leczenia ($p=0,0179$), a także satysfakcjonującej redukcji nasilenia bólu (tj. $\geq 90\%$ według skali VAS) po 16 tygodniach leczenia ($p=0,0354$).

Analogicznie jak w publikacji [7], obserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść amitryptyliny względem pregabaliny dla redukcji nasilenia bólu $< 80\%$, jak i $< 90\%$ w skali VAS, odpowiednio po 8 i 16 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. W takim przypadku, bez danych stanowiących dolną granicę, jednoznaczne ustalenie przewagi któregośkolwiek z leków na podstawie tak ustalonych stopni redukcji nasilenia bólu jest ograniczone, ponieważ nawet wartości niższe od 80% i 90% (ale wyższe od 50%) wskazują na wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Po upływie 6 miesięcy leczenia różnica między grupami w odniesieniu do 100% redukcji bólu neuropatycznego nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$).

Gabrani 2016 [9] (abstrakt)

- prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, dostępne tylko w postaci abstraktu,
- populacja: pacjenci w wieku 18-60 lat z ostrą neuralgią półpaścową;
- interwencja: pregabalina w dawce od 300 mg/dobę (1 tydzień), następnie 600 mg/dobę; amitryptylina w dawce 25 mg/dobę (1 tydzień), następnie 200 mg/dobę,
- okres leczenia: 12 tygodni.

Do badania włączono łącznie 20 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy stosującej pregabalinę (N=12) lub amitryptylinę (N=8). Na podstawie dostępnego abstraktu nie jest możliwa ocena wyjściowego stanu klinicznego chorych, jak i ocena zbilansowania porównywanych grup.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Skala VAS; 0 – brak bólu; 100 – największy, wyobraźalny ból.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie redukcji nasilenia bólu w skali VAS w czasie 12 tygodni leczenia.

Dodatkowo, wnioskowanie na podstawie danych z abstraktu [9] jest bardzo ograniczone ze względu na niejasny/ niejednoznaczny sposób przedstawienia wyników.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO W PORÓWNANIU Z AMITRYPTYLINĄ

Bansal 2009 [1]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

W czasie trwania badania tj. w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni, raportowano 52 działania/zdarzenia niepożądane, z których 18 (34,6%) raportowano w grupie badanej stosującej pregabalinę, a 34 (65,4%) w grupie leczonej amitryptyliną. Częstość występowania ww. zdarzeń nie różniła się w zależności od tego, który lek stosowany był jako pierwszy.

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	RR/ OR Peto [95% CI] ^	Wartość p ^	NNT [95% CI] ^
Jakiegokolwiek	18 (41%)	34 (77%)	0,53 [0,35; 0,76]	<0,05	3 [2; 7]
Wydłużenie czasu snu	6 (14%)	18 (41%)	0,33 [0,15; 0,72]	<0,05	4 [3; 12]
Zmęczenie	0 (0%)	5 (11%)	OR _{Peto} 0,12 [0,02; 0,74]	<0,05	9 [5; 36]
Zawroty głowy	3 (7%)	2 (5%)	1,50 [0,31; 7,27]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	2 (5%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,56 [0,47; 122,87]	>0,05	-
Senność w ciągu dnia	3 (7%)	2 (5%)	1,50 [0,31; 7,27]	>0,05	-
Trudności z oddawaniem moczu	0 (0%)	2 (5%)	OR _{Peto} 0,132 [0,008; 2,15]	>0,05	-

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Suchość w jamie ustnej	0 (0%)	2 (5%)	OR _{Peto} 0,132 [0,008; 2,15]	>0,05	-
Zaparcie	3 (7%)	2 (5%)	1,50 [0,31; 7,27]	>0,05	-
Hipotonia ortostatyczna	0 (0%)	1 (2%)	OR _{Peto} 0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Objawy grypopodobne	1 (2%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Ból głowy	1 (2%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Splątanie	1 (2%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

^obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a amitryptylina wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: zawrotów głowy, obrzęków obwodowych, senności w ciągu dnia, trudności w oddawaniu moczu, suchości w jamie ustnej, zaparcia, hipotonii ortostatycznej, objawów grypopodobnych, bólu głowy lub splątania;
- istotne statystycznie różnice między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie niższego ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, wydłużenia czasu snu lub zmęczenia w czasie 5 tygodni leczenia.

Wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

W czasie stosowania pregabaliny, 6 chorych wycofanych zostało z badania z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych (nadmierna senność w ciągu dnia – 3; obrzęki obwodowe – 2 oraz zaparcie – 1). Wszyscy ww. chorzy stosowali pregabalina w dawce 150 mg/dobę. Działania niepożądane ustąpiły po przerwaniu terapii i nie wymagały leczenia objawowego.

Spośród pacjentów stosujących amitryptylina, 17 chorych wycofanych zostało z badania z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych (zawroty głowy – 2; hipotonia ortostatyczna – 1; trudności w oddawaniu moczu – 1; zaparcie – 1; suchość błony śluzowej jamy ustnej – 1; nadmierna senność w ciągu dnia – 2; wydłużenie czasu snu – 10). Działania niepożądane ustąpiły po przerwaniu leczenia.

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych; n (%) [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=44	Grupa kontrolna Amitryptylina N=44	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	6 (13,6%^)	17 (38,6%^)	0,35 [0,15; 0,77]	<0,05	4 [3; 15]

^obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a amitryptylina wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie niższego ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w czasie 5 tygodni leczenia.

Inne parametry

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabalina, a amitryptylina w zakresie zmian parametrów laboratoryjnych i biochemicznych.

Daniel 2018 [3]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [3].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Amitryptylina N=40	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Senność	6 (15%)	11 (27,5%)	0,54 [0,23;1,28]	>0,05	-
Suchość w jamie ustnej	0 (0,0%)	7 (17,5%)	OR _{Peto} 0,11 [0,02, 0,54]	<0,05	6 [4; 13]
Zawroty głowy	2 (5%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} 7,58 [0,47, 123,37]	>0,05	-
Zaparcie	0 (0,0%)	2 (5%)	OR _{Peto} 0,132 [0,008, 2,15]	>0,05	-
Ból głowy	1 (2,5%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15, 372,38]	>0,05	-

^obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a amitryptylina wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: senności, zawrotów głowy, zaparcia lub bólu głowy;
- istotne statystycznie różnice między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w zakresie niższego ryzyka wystąpienia suchości w jamie ustnej w czasie 6 tygodni leczenia.

W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych.

Boyle 2012 [6]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

W czasie trwania badania raportowano 6 ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych, w tym 1 przypadek zgonu. Żadne z ww. zdarzeń nie zostało określone jako związane z zastosowanym leczeniem.

Obserwowane działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem były zaburzeniami ogólnymi lub obejmowały objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności: zmęczenie, zawroty głowy lub senność.

Wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [6].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=27	Grupa kontrolna Amitryptylina N=28	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	6 (22,2%^)	1 (3,6%^)	6,22 [1,08; 38,19]	<0,05	5 [2; 94]

^obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a amitryptylina wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania amitryptyliny względem pregabaliny w zakresie niższego ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia.

Jednocześnie, w momencie zakończenia badania, 11 chorych wybrało dalsze stosowanie pregabaliny, a 8 pacjentów – stosowanie amitryptyliny.

Inne parametry

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabalina, a amitryptylina w zakresie zmian stężenia glukozy we krwi, a także wyników innych badań laboratoryjnych i biochemicznych, jak i badania EKG. W odniesieniu do ocenianych parametrów hematologicznych nie raportowano istotnych zmian, za wyjątkiem zmniejszenia liczby płytek krwi u 1 pacjenta, co mogło wynikać ze stosowania amitryptyliny.

Achar 2012 [7]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należała suchość błony śluzowej jamy ustnej u chorych stosujących amitryptylinę (48%) oraz zawroty głowy w przypadku stosowania pregabaliny (36%). Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia była 1,6 razy niższa w grupie badanej poddanej leczeniu pregabalina w porównaniu do amitryptyliny (OR=1,64; 95% CI: 0,46; 5,97), ale różnica między grupami nie była statystycznie istotna. Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania pregabaliny cechowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i w żadnym przypadku nie stanowiły przyczyny wycofania pacjentów z badania.

Achar 2013 [8]

Jakiegolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Występowanie działań/zdarzeń niepożądanych raportowano głównie w czasie pierwszych 2 miesięcy badania. W czasie 6 miesięcy leczenia, więcej pacjentów stosujących amitryptylinę zostało wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych niż w grupie badanej.

5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCZODZENIA OŚRODKOWEGO W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z AMITRYPTYLINĄ

W czasie przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego.

Ponieważ pregabalina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, a amitryptylina jest również zalecana i stosowana w terapii bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego (w Polsce refundowana we wskazaniu *off-label*: neuralgie, ból neuropatyczny) [296] zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera [305] w zakresie skuteczności ww. preparatów w leczeniu zespołów ośrodkowego bólu neuropatycznego, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

W wyniku ponownego przeglądu publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, wyodrębniono 3 badania RCT, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny względem placebo w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego [154], [156], [167] oraz 1 badanie RCT oceniające efekty kliniczne pregabaliny względem placebo w leczeniu podarowego, ośrodkowego bólu neuropatycznego [177].

Zidentyfikowano tylko 1 badanie RCT, w którym oceniano efekty kliniczne amitryptyliny względem placebo w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego [304]. Pozostałe badania jakie wyodrębniono w trakcie selekcji dotyczyły bezpośredniego porównania amitryptyliny i innych aktywnych komparatorów (m.in. karbamazepiny lub lamotryginy), w przypadku których nie zidentyfikowano odpowiednich badań z pregabalina.

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących amitryptylinę z placebo w leczeniu ośrodkowego bólu podarowego.

W związku z powyższym ocena efektów klinicznych pregabaliny względem amitryptyliny w ramach potencjalnego porównania pośredniego możliwa będzie tylko dla ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące zidentyfikowanych badań klinicznych, kontrolowanych placebo i potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego.

Tabela 25. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego.

Badanie [ref]	Rodzaj badania	Populacja	Dawkowanie	Okres leczenia/ obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
Pregabalina vs placebo					
Vranken 2008 [154]	Wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zamaskowaniem i grupami równoległymi	Chorzy z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego.	Pregabalina: 150-600 mg/ dobę N=20; Placebo, N=20.	Okres leczenia/ obserwacji: 4 tygodnie.	- zmiany nasilenia bólu w skali VAS, - zmiany stopnia niesprawności według PDI, - jakość życia według EQ-5D oraz SF-36.
Siddall 2006 [156]	Wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zamaskowaniem i grupami równoległymi	Chorzy z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego.	Pregabalina: 150-600 mg/ dobę N=70; Placebo, N=67.	Okres leczenia/ obserwacji: 12 tygodni.	- zmiany nasilenia bólu według SF-MPQ, - wskaźnik odpowiedzi na leczenie, - wpływ bólu na jakość snu oraz nastroj, - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC).
Cardenas 2013 [167]	Wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zamaskowaniem i grupami równoległymi	Chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego.	Pregabalina: 150-600 mg/ dobę N=108; Placebo, N=112.	Okres leczenia/ obserwacji: 17 tygodni, w tym; 4 tygodnie titracji dawki + 12 tygodni leczenia podtrzymującego + 1 tydzień redukcji dawki.	- zmiany nasilenia bólu w czasie według DAAC (ang. <i>duration-adjusted average change</i>), - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC), - zmiany jakości snu według MOS-SS (ang. <i>Medical Outcomes Study - Sleep Scale</i>), - zmiany nasilenia objawów lękowych i depresyjnych według HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>).
Amitryptylina vs placebo					
Cardenas 2002 [304]	Wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zamaskowaniem i grupami równoległymi	Chorzy z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego.	Amitryptylina: 10-125 mg/ dobę N=44; Placebo, N=40.	Okres leczenia: 6 tygodni. Okres obserwacji: 4 miesiące.	- zmiany nasilenia bólu w skali NRS, SF-MPQ oraz BPI, - zmiany nasilenia objawów depresyjnych według CES-D (ang. <i>Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale</i>), - zmiany stopnia niesprawności według FIM (ang. <i>Functional Independence Measure</i>), - jakość życia według SWLS (ang. <i>Satisfaction with Life Scale</i>).

Uwzględniając,

- różny okres leczenia w badaniach dotyczących zastosowania pregabaliny (4 tygodnie/ 12 tygodni/ 17 tygodni) oraz badaniu, w którym oceniano amitryptylinę (6 tygodni),
- różne punkty końcowe i zastosowanie różnych skal i kwestionariuszy do oceny nasilenia bólu,

zdecydowano o nieprzeprowadzaniu porównania pośredniego efektów klinicznych pregabaliny i amitryptyliny z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) ze względu na heterogeniczność dostępnych badań.

5.1.4. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO W PORÓWNANIU Z AMITRYPTYLINĄ

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptyliną w odniesieniu do:

- prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia bólu $>50\%$ w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 5 tygodni [1] oraz 6 tygodni leczenia [3],
- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 5 tygodni [1], 6 tygodni [3] oraz 2 tygodni leczenia [6],
- redukcji nasilenia bólu ocenianego według kwestionariusza SF-MPQ w czasie 5 tygodni leczenia [1],
- redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali Likerta w czasie 5 tygodni leczenia [1],
- odsetka chorych raportujących uśmierzanie bólu ocenianego w skali NRS w czasie 6 tygodni leczenia [5],
- redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali BPI w czasie 2 tygodni leczenia [6],
- ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC) w czasie 5 tygodni [1] oraz 6 tygodni leczenia [3],
- konieczności podania ratunkowego leku przeciwbólowego (paracetamolu) w czasie 5 tygodni leczenia [1],
- zmian jakości snu wywołanych bólem i ocenianych w skali BPI w czasie 2 tygodni leczenia [6],
- zmian jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36, zarówno dla komponenty zdrowia psychicznego, jak i fizycznego, w czasie 4 tygodni leczenia [6],
- subiektywnej oceny zmian nastroju, koordynacji oraz stopnia sedacji określanych za pomocą *Linear Analog Rating Scale* oraz *Karolinska Sleepiness Scale* w czasie 4 tygodni leczenia [6].

W jednym badaniu RCT [2], przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść amitryptyliny w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie tj. redukcji nasilenia bólu $>50\%$ w skali VAS, jak i redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych. Jednocześnie, na podstawie danych z badania [5], oszacowano istotną statystycznie przewagę pregabaliny względem amitryptyliny w odniesieniu do prawdopodobieństwa osiągnięcia

odpowiedzi na leczenie tj. redukcji nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali NRS, a jednocześnie odsetek chorych raportujących uśmierzenie bólu według skali NRS nie różnił się istotnie statystycznie między grupami. Okres leczenia i obserwacji wynosił 6 tygodni w obu badaniach, natomiast zastosowane dawki leków wynosiły odpowiednio: 75-300 mg/dobę dla pregabaliny i 25 mg/dobę dla amitryptyliny w badaniu [2] oraz 150-600 mg/dobę dla pregabaliny i 10-75 mg/dobę dla amitryptyliny w badaniu [5]. Obserwowana rozbieżność i przewaga amitryptyliny w badaniu [2] mogła wynikać z zastosowania niższych dawek pregabaliny niż w badaniu [5]. Jednocześnie, w publikacji [2] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do porównywanych grup (poza rozkładem wieku i płci), jak i nie zdefiniowano jasno kryteriów włączenia chorych do badania, co mogłoby ułatwić zbadanie przyczyn raportowanej różnicy między grupami.

Należy jednocześnie podkreślić, że metaanaliza sieciowa przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd baz danych (PubMed, Cochrane, Embase) [46] i wyniki 21 badań RCT oceniających efekty kliniczne pregabaliny, gabapentyny, amitryptyliny, duloksetyny, kwasu walproinowego oraz wenlafaksyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między amitryptyliną a pregabalina w zakresie odsetka pacjentów raportujących $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych (OR=0,71; 95% CrI: 0,30; 1,54; $p > 0,05$).

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz amitryptyliny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zawrotów głowy, obrzęków obwodowych, senności w ciągu dnia, trudności z oddawaniem moczu, suchości w jamie ustnej, zaparcia, hipotonii ortostatycznej, objawów grypopodobnych, bólu głowy lub stanów splątania w czasie 5 tygodni leczenia [1] oraz senności, zawrotów głowy, bólu głowy lub zaparcia w czasie 6 tygodni leczenia [3] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść pregabaliny względem amitryptyliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wydłużonego czasu snu i zmęczenia, a także wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 5 tygodni leczenia [1] oraz suchości w jamie ustnej w czasie 6 tygodni leczenia [3] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść amitryptyliny względem pregabaliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia [6] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a amitryptyliną w odniesieniu do:

- prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia bólu $> 50\%$ w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 4 pierwszych tygodni leczenia [7],
- prawdopodobieństwa całkowitej redukcji bólu tj. o 100% w skali VAS w czasie 24 tygodni leczenia [8].

W badaniu [7]-[8] porównywano ponadto odsetek pacjentów z satysfakcjonującą redukcją nasilenia bólu zdefiniowaną jako: $> 75\%$ po 8 tygodniach leczenia [7] oraz $\geq 80\%$ po 8 tygodniach leczenia i $\geq 90\%$ po 16 tygodniach leczenia [8]. W tym zakresie raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem amitryptyliny. Jednocześnie porównanie odsetka pacjentów z redukcją nasilenia bólu $\leq 75\%$, $< 80\%$ oraz $< 90\%$ wskazało na istotną przewagę amitryptyliny. Biorąc pod uwagę, że kryterium wystąpienia odpowiedzi na leczenie jest najczęściej $\geq 50\%$ redukcja nasilenia bólu względem wartości wyjściowych i nie znając odsetka pacjentów z redukcją nasilenia bólu $< 50\%$ po 8 i 16 tygodniach leczenia, nie można jednoznacznie wskazać znamiennej przewagi pregabaliny nad amitryptyliną w po 4. tygodniu leczenia, a przed zakończeniem badania po upływie 6 miesięcy [8].

Co istotne, badanie [7]-[8] cechuje się ograniczoną wiarygodnością ze względu na brak zamaskowania, brak homogeniczności porównywanych grup w zakresie stopnia ciężkości neuralgii popółpaścowej oraz nasilenia bólu, uwzględnienie chorych powyżej 40. roku życia, a więc brak dowodów dla całej wnioskowanej populacji, analizę *per-protocol*, a także testowanie wielu hipotez statystycznych bez korekty na podstawie bardzo niewielkiej próby badania. W związku z ww. ograniczeniami i raportowaniem istotnej statystycznie różnicy między grupami tylko w przypadku niektórych punktów końcowych badań, można wnioskować o porównywalnej skuteczności pregabaliny i amitryptyliny we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz amitryptyliny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia [7] w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową.

Ponieważ nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących pregabalina z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego w wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Ocena metodyki zidentyfikowanych badań RCT potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego wskazała na heterogeniczność ww. badań w zakresie okresu leczenia, jak i analizowanych punktów końcowych, co stanowiło przeciwwskazanie do wykonania porównania pośredniego. W związku z powyższym nie można

wnioskować o wyższej skuteczności któregośkolwiek z porównywanych preparatów w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego.

Wyniki badań RCT dostępnych tylko w postaci abstraktów [4], [9] nie stanowią wiarygodnych dowodów naukowych ze względu na brak danych umożliwiających ocenę metodyki, jak i weryfikację opisanych wyników i wniosków. Dodatkowo, w abstrakcie [4] nie podano danych dotyczących dawkowania leków, a analiza porównawcza dla pregabaliny i amitryptyliny w abstrakcie [9] została niejasno opisana.

Należy jednocześnie podkreślić, że rozbieżności w zakresie skuteczności klinicznej pregabaliny oraz amitryptyliny obserwowane w ww. badaniach RCT mogą wynikać przede wszystkim z zastosowania różnych dawek porównywanych preparatów i schematu ich titracji, ale także braku narzędzi do obiektywnej oceny nasilenia bólu, będącego doznaniem subiektywnym i wykorzystania różnych skali i kwestionariuszy opierających się na ocenie chorego.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH W PORÓWNANIU Z WENLAFAKSYNĄ

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 badania RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej [10], [11] (abstrakt), których charakterystykę podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 26. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wenlafaksyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego u osób dorosłych.

Populacja	Badania	Liczebność grup	Okres leczenia/ okres obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe*
Pregabalina vs wenlafaksyna				
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Razazian 2014 [10]	Pregabalina 75-150 mg/ dobę, N=86; Wenlafaksyna 75-150 mg/ dobę, N=86	Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 5 tygodni	- nasilenie bólu w skali VAS, - redukcja bólu $\geq 50\%$ w skali VAS, - wpływ bólu na sen, nastrój oraz pracę według <i>Brief Pain Inventory</i>
	Kardanpour 2018 [11] (abstrakt)	Pregabalina 300 mg/ dobę, N=bd; Wenlafaksyna 37,5 mg/ dobę, N=bd	Okres leczenia /obserwacji: 6 tygodni	- zmiany nasilenia bólu, - czas trwania bólu/ godzinę/dobę

Bd - brak danych. * szczegółowe zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych, jak i pełne kryteria włączenia i wykluczenia chorych w danym badaniu znajduje się w tabeli w Aneksie, rozdz. 14.4.

Metaanaliza wyników ww. badań RCT była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak istotnych danych w abstrakcie [11].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ww. badaniach przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.13.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO W PORÓWNANIU Z WENLAFAKSYNĄ

5.2.1.1. BOLESNA NEUROPATIA CUKRZYCOWA

Razazian 2014 [10]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Iran) badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci cukrzycą typu 1. lub 2. i bolesną polineuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 3 miesiące; nasilenie bólu ≥ 40 mm w skali VAS,
- interwencja: pregabalina w dawce 75 mg/dobę (pierwszy tydzień), a następnie 150 mg/dobę;

wenlafaksyna w dawce 75 mg/dobę (pierwszy tydzień), następnie 150 mg/dobę,

- okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 5 tygodni.

Do badania włączono łącznie 257 pacjentów, przydzielonych losowo do grupy stosującej pregabalinę (N=86), wenlafaksynę (N=86) lub karbamazepinę (N=85). Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych, niemniej w grupie chorych poddanych leczeniu pregabalina obserwowano istotnie statystycznie większe wyjściowe nasilenie bólu ocenianego w skali VAS w porównaniu do pozostałych grup ($p=0,0001$). Z 257 chorych z badania wycofanych zostało 33 pacjentów (9 z grupy badanej oraz 17 z grupy wenlafaksyny i 7 – karbamazepiny). Główną przyczyną przerwania leczenia były działania niepożądane.

W czasie trwania badania dozwolone było ratunkowe zastosowanie paracetamolu w maksymalnej dawce 4 g/dobę.

Porównania między grupami w badaniu przeprowadzono za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji *post-hoc*.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Skala VAS; 0 – brak bólu; 100 – najgorszy wyobrażalny ból.

Stosowanie pregabaliny, jak i wenlafaksyny przez okres 5 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych (*baseline*) ($p=0,0001$).

Tabela 27. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem wenlafaksyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=86	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=86	MD [95% CI]	Wartość p
Wartości wyjściowe	82,3	74,5	-	-
1 tydzień	69,7	65,5	-	-
2 tygodnie	35,6	48,0	-	-
5 tygodni	33,4	46,6	na	0,0001*
Wartość p*	0,0001	0,0001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. na – *not assessable*; nie do oszacowania.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na istotną statystycznie różnicę między grupami ($p=0,0001$) na korzyść stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny w zakresie redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS w czasie 5 tygodni leczenia.

Oszacowanie średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz średniej różnicy zmian między

grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w referencyjnej publikacji, w której przedstawiono tylko średnie wartości nasilenia bólu bez parametrów rozrzutu.

Odpowiedź na leczenie według skali VAS

Odpowiedź na leczenie definiowano jako redukcję nasilenia bólu w skali VAS $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem wenlafaksyny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=86	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=86	RB/RR [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Odpowiedź na leczenie: redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$	66 (76,7%)	36 (41,9%)	1,83 [1,41; 2,45] NNT=3 [3; 5]	0,004*
Redukcja nasilenia bólu $\geq 30 < 50\%$	14 (16,2%)	20 (23,3%)	0,70 [0,38; 1,28]	>0,05
Redukcja nasilenia bólu $< 30\%$	2 (2,3%)	5 (5,8%)	0,40 [0,09; 1,73]	>0,05
Wzrost punktacji VAS	1 (1,2%)	6 (7,0%)	0,17 [0,03; 1,02]	>0,05

* dane przedstawione w publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny w zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie tj. redukcji nasilenia bólu $\geq 50\%$ według skali VAS w czasie 5 tygodni leczenia.

Zmiany jakości snu, nastroju oraz efektywności pracy wywołane bólem neuropatycznym według skali Brief Pain Inventory (BPI)

Wpływ bólu neuropatycznego na jakość snu, nastrój oraz efektywność pracy, zarówno zawodowej, jak i domowej oceniano za pomocą skali *Brief Pain Inventory* (BPI) typu Likerta; 0 – brak wpływu; 10 – całkowite zakłócenie.

Tabela 29. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem wenlafaksyny; zmiany jakości snu, nastroju oraz efektywności pracy według BDI; średnia \pm SD [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=86	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=86	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wpływ na sen				
Wartości wyjściowe	4,80 \pm 0,9	4,48 \pm 1,2	-	-
5 tygodni	1,77 \pm 0,8	2,66 \pm 1,4	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-3,03 [-3,28; -2,78]/ 1,2	-1,82 [-2,21; -1,43]/ 1,8	-1,21 [-1,67; -0,75]	<0,0001
Wartość p*	\leq 0,001	\leq 0,001	-	-
Wpływ na nastrój				
Wartości wyjściowe	2,68 \pm 0,6	2,53 \pm 0,6	-	-
5 tygodni	1,41 \pm 0,5	1,63 \pm 0,8	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-1,27 [-1,44; -1,10]/ 0,8	-0,90 [-1,11; -0,69]/ 1,0	-0,37 [-0,64; -0,10]	0,82* 0,007 [^]
Wartość p*	\leq 0,001	\leq 0,001	-	-
Wpływ na pracę				
Wartości wyjściowe	3,81 \pm 0,9	3,52 \pm 1,0	-	-
5 tygodni	1,55 \pm 0,76	2,38 \pm 1,2	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-2,26 [-2,51; -2,01]/ 1,2	-1,14 [-1,47; -0,81]/ 1,6	-1,12 [-1,54; -0,70]	<0,0001
Wartość p*	0,0001	0,0001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^]obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównania wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny w zakresie redukcji wpływ bólu neuropatycznego na jakość snu ($p < 0,0001$) lub efektywność pracy ($p < 0,0001$). Jednocześnie, autorzy badania [10] wskazali na brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie zmian nastroju ($p = 0,82$), podczas gdy obliczenia wykonane przez autorów niniejszej analizy na podstawie przedstawionych danych wskazały na różnicę istotną statystycznie.

Kardanpour 2018 [11] (abstrakt)

- prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, w grupach równoległych, dostępne tylko w postaci abstraktu,
- populacja: pacjenci z bolesną polineuropatią cukrzycową,
- interwencja: pregabalina w dawce 300 mg/dobę; wenlafaksyna w dawce 37,5 mg/dobę,
- okres leczenia: 6 tygodni.

Do badania włączono łącznie 115 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy stosującej pregabalinę, wenlafaksynę lub duloksetynę. Na podstawie dostępnego abstraktu nie jest możliwa ocena wyjściowego stanu klinicznego chorych, jak i ocena zbilansowania porównywanych grup.

Zmiany nasilenia bólu neuropatycznego

Stosowanie pregabaliny, jak i wenlafaksyny przez okres 6 tygodni wiązało się z redukcją nasilenia bólu neuropatycznego względem wartości wyjściowych.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,174$) między pregabalina, a wenlafaksyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu w czasie 6 tygodni leczenia. Porównanie zmian czasu trwania bólu również wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami ($p>0,05$).

Wnioskowanie na podstawie danych przedstawionych w ww. abstrakcie jest bardzo ograniczone, głównie ze względu na brak informacji o metodzie oceny zmian nasilenia bólu, ale także braku danych o liczebności i charakterystyce wyjściowej porównywanych grup

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO W PORÓWNANIU Z WENLAFAKSYNĄ

Razazian 2014 [10]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Większość działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie 5 tygodni leczenia cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i ustępowała z czasem trwania badania.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem wenlafaksyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=86	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=86	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
Jakiegokolwiek	63 (73,2%)	55 (63,9%)	1,14 [0,93; 1,42]	>0,05	-
Pobudzenie	0 (0,0%)	4 (4,7%)	OR _{Peto} 0,13 [0,02; 0,94]	>0,05	-
Zawroty głowy	63 (73,2%)	36 (41,9%)	1,75 [1,34; 2,34]	<0,05	3 [2; 5]
Wymioty	0 (0,0%)	3 (3,5%)	OR _{Peto} 0,13 [0,01; 1,29]	>0,05	-
Impotencja	1 (1,2%)	4 (4,7%)	0,25 [0,04; 1,62]	>0,05	-
Senność	46 (53,3)	20 (23,3%)	2,30 [1,52; 3,57]	<0,05	3 [2; 6]
Astenia	5 (5,8%)	11 (12,7%)	0,45[0,17; 1,20]	>0,05	-
Ból głowy	0 (0,0%)	18 (20,9%)	OR _{Peto} 0,11 [0,04; 0,29]	<0,05	5 [4; 8]
Nudności	0 (0,0%)	30 (34,9%)	OR _{Peto} 0,09 [0,04; 0,20]	<0,05	3 [3; 4]
Bulimia	0 (0,0%)	2 (2,4%)	OR _{Peto} 0,134 [0,008; 2,16]	>0,05	-
Niestrawność	2 (2,3%)	2 (2,4%)	1,00 [0,18; 5,57]	>0,05	-
Obrzęki	2 (2,3%)	2 (2,4%)	1,00 [0,18; 5,57]	>0,05	-
Zmiana masy ciała	4 (4,6%)	2 (2,4%)	2,00 [0,44; 9,18]	>0,05	-

^obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a wenlafaksyną wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, pobudzenia, wymiotów, impotencji, astenii, bulimii, niestrawności, obrzęków, zmian masy ciała;
- istotne statystycznie różnice między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny w zakresie niższego ryzyka wystąpienia bólu głowy lub nudności;
- istotne statystycznie różnice między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania wenlafaksyny względem pregabaliny w zakresie niższego ryzyka wystąpienia zawrotów głowy lub senności w czasie 5 tygodni obserwacji.

W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych.

Wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem wenlafaksyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=86	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=86	RR [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Wycofanie z badania po pierwszej dawce z powodu działań niepożądanych	16 (18,6%^)	28 (32,6%^)	0,57 [0,33; 0,97]	<0,05^ 0,01*	8 [4; 113]

* dane przedstawione w publikacji. ^ oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny w zakresie niższego ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszych dawek leków w czasie 5 tygodni obserwacji.

Dwóch pacjentów stosujących wenlafaksynę zostało hospitalizowanych ze względu na nadciśnienie tętnicze i zmiany w obrazie EKG.

Inne parametry

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabalina, a wenlafaksyną w zakresie zmian stężenia glukozy we krwi.

5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO W PORÓWNANIU Z WENLAFAKSYNĄ

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem wenlafaksyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a wenlafaksyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w stopniu $\geq 30\% < 50\%$ w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 5 tygodni obserwacji (w tym 4 tygodni aktywnego leczenia) [10],
- redukcji nasilenia bólu względem wartości wyjściowych w czasie 6 tygodni leczenia [11],
- zmian nastroju pacjentów wywołanych bólem neuropatycznym w skali BPI w czasie 5 tygodni obserwacji, w ocenie autorów badania [10].

W przypadku prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ w skali VAS), jak i ogólnej redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych, a także zmniejszenia wpływu bólu neuropatycznego na sen oraz efektywność pracy według skali BPI, w badaniu [10] raportowano istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) między grupami na korzyść pregabaliny.

Obserwowane różnice w badaniu [10] mogły wynikać z braku zbilansowania porównywanych grup; średnie, wyjściowe nasilenie bólu w skali VAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych stosujących pregabalinę niż w grupie kontrolnej. Mogło to wiązać się z subiektywnym odczuciem wyraźniejszego uśmierzania bólu. Ponadto, końcowe wyniki dla parametrów ocenianych w skali VAS i BPI raportowane były w 35. dniu od rozpoczęcia leczenia (5-tygodniowy okres obserwacji), podczas gdy okres leczenia wynosił 4 tygodnie. Ponieważ w czasie trwania badania chorzy mogli jednocześnie stosować paracetamol w maksymalnej dawce 4 g/dobę, nie można wykluczyć, że potencjalne przyjmowanie paracetamolu w czasie ostatniego tygodnia obserwacji tj. po zakończeniu leczenia pregabaliną lub wenlafaksyną, miało wpływ na wyniki raportowane w 35. dniu badania.

Należy także wspomnieć wyniki metaanalizy sieciowej [46] uwzględniającej 21 badań RCT oceniających efekty kliniczne pregabaliny, gabapentyny, amitryptyliny, duloksetyny, kwasu walproinowego oraz wenlafaksyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, które wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między pregabaliną a wenlafaksyną w zakresie odsetka pacjentów raportujących $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych (OR=0,63; 95% CrI: 0,19; 1,74; $p > 0,05$).

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz wenlafaksyny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym stanów pobudzenia, wymiotów, impotencji, astenii, bulimii, niestrawności, obrzęków lub zmiany masy ciała w czasie 5 tygodni obserwacji [10] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.

Istotnie statystycznie różnice między grupami na korzyść pregabaliny względem wenlafaksyny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- bólu głowy lub nudności, a także wycofania z badania z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszych dawek leków w czasie 5 tygodni obserwacji [10].

Z kolei, istotnie statystycznie różnice między grupami na korzyść wenlafaksyny względem pregabaliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zawrotów głowy lub senności w czasie 5 tygodni obserwacji [10].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO O OSÓB DOROSŁYCH W PORÓWNANIU Z GABAPENTYNĄ

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 6 badań RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i gabapentyny w leczeniu: bolesnej neuropatii cukrzycowej [12], [13], bolesnej neuropatii obwodowej u osób poddawanych hemodializom [14]-[16], bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych [17] oraz po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [18], [19], których charakterystykę podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Populacja	Badania	Liczebność grup	Okres leczenia/ okres obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe*
Pregabalina vs gabapentyna				
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Rauck 2013 [12]	Pregabalina 300 mg/ dobę, N=56; Gabapentyna^ 1200 mg/ dobę, N=56 Gabapentyna^ 2400 mg/ dobę, N=56; Gabapentyna^ 3600 mg/ dobę, N=112	Okres leczenia/ obserwacji: 20 tygodni; w tym faza leczenia podtrzymującego w stałej dawce: 12 tygodni	- nasilenie bólu w 11-punktowej skali PI-NRS (średnie nasilenie bólu w czasie 24 godzin), - konieczność stosowania ratunkowych analgetyków
	Devi 2012 [13]	Pregabalina 75-300 mg/ dobę, N=50; Gabapentyna 300-1800 mg/dobę, N=52	Okres leczenia/ obserwacji: 12 tygodni	- nasilenie bólu w skali VAS, - zaburzenia snu w wyniku bólu oceniane w 11-punktowej skali, - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC), - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta <i>Clinical Global Impression of Change</i> (CGIC)
Bolesna neuropatia obwodowa u osób hemodializowanych	Solay 2012 [14] Atalay 2013 [14] Biyik 2013 [16]	Pregabalina 75 mg/ dobę, N=25; Gabapentyna 300 mg/ 3xtydzień, N=25	Okres leczenia: 6 tygodni (<i>cross-over</i> – po 2 tygodniach <i>washed-out period</i>). Okres obserwacji: 14 tygodni	- nasilenie bólu według <i>Short Form of McGill Pain Questionnaire</i> (SF-MPQ), - jakość życia według <i>Short-Form Medical Outcomes Study</i> (SF-36), - objawy depresyjne według <i>Beck Depression Inventory</i> (BDI), - zaburzenia snu powodowane bólem według <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI)
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu nerwów obwodowych	Kelle 2012 [17]	Pregabalina 150-300 mg/ dobę, N=15; Gabapentyna 900-1800/ 2400 mg/ dobę, N=15	Okres leczenia/ obserwacji: 12 tygodni	- nasilenie bólu w skali VAS, - nasilenie bólu w skali <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i> (LANSS), - zaburzenia snu powodowane bólem według <i>Daily Sleep Interference Scale</i> (DSIS)
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego	Yilmaz 2014 [18]	Pregabalina 300 mg/ dobę, N=30; Gabapentyna 1800 mg/ dobę, N=30	Okres leczenia: 8 tygodni (<i>cross-over</i> – po 2 tygodniach <i>washed-out period</i>)	- nasilenie bólu w skali VAS, - nasilenie bólu w skali LANSS, - zaburzenia snu powodowane bólem w skali VAS, - objawy depresyjne według BDI

Populacja	Badania	Liczebność grup	Okres leczenia/ okres obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe*
	Kaydok 2014 [19]	Pregabalina 150-600 mg/ dobę, N=14; Gabapentyna 300-3600 mg/ dobę, N=14	Okres leczenia: 8 tygodni (<i>cross-over</i> – po 2 tygodniach <i>washed-out period</i>)	- nasilenie bólu w skali VAS, - nasilenie bólu w skali <i>Neuropathic Pain Score</i> (NPS), - objawy depresyjne według BDI

^gabapentyna enakarbil – prolek gabapentyny. * szczegółowe zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych, jak i pełne kryteria włączenia i wykluczenia chorych w danym badaniu znajduje się w tabeli w Aneksie, rozdz. 14.4.

Przeprowadzenie metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań RCT z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pregabaliny lub gabapentyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz leczeniu bólu neuropatycznego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego było przeciwwskazane ze względu na:

- zastosowanie różnych dawek/ różnego zakresu dawek pregabaliny, jak i gabapentyny w obu badaniach,
- zastosowania gabapentyny w postaci proleku w badaniu [12],
- zastosowanie różnych skali/ kwestionariuszy do oceny skuteczności zastosowanego leczenia,
- różny okres leczenia stałymi dawkami leków.

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w ww. badaniach przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.13.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO W PORÓWNANIU Z GABAPENTYNĄ

5.3.1.1. BOLESNA NEUROPATIA CUKRZYCOWA

Rauck 2012 [12]

- prospektywne, wieloośrodkowe (USA) badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 lub 2 z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 6 miesięcy (ale krócej niż 5 lat); nasilenie bólu ≥ 4 w 11-punktowej skali NRS,
- interwencja: pregabalina w dawce 300 mg/dobę; gabapentyna enakarbil w dawce od 1200 mg/dobę, w dawce 2400 mg/dobę lub dawce 3600 mg/dobę,
- okres leczenia: 1 tydzień titracji + 12 tygodni stosowania stałej dawki + 1 tydzień zmniejszania dawki. Okres obserwacji: 20 tygodni.

Do badania włączono łącznie 421 pacjentów, zrandomizowanych do 5 grup: otrzymującej pregabalinę w dawce 300 mg/dobę (N=66), gabapentynę w dawce 1200 mg/dobę (N=62), gabapentynę w dawce 2400 mg/dobę (N=56), gabapentynę w dawce 3600 mg/dobę (N=117) lub placebo (N=120). Jeden pacjent poddany został błędnej randomizacji do grupy stosującej najwyższą dawkę gabapentyny, który nie stosował leczenia, został wykluczony z oceny bezpieczeństwa. Populacja bezpieczeństwa obejmowała więc 420 chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, a populacja ITT wykorzystana do oceny skuteczności klinicznej – 421 pacjentów.

Zmiany nasilenia bólu w skali NRS z uwzględnieniem średniego nasilenia bólu w czasie 24 godzin

Skala NRS: 0 – brak bólu; 10 – największy, wyobraźalny ból.

Tabela 33. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja średniego 24-godzinnego nasilenia bólu w skali NRS; średnia \pm SD [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=66	Grupa kontrolna Gabapentyna 1200 mg, N=62 2400 mg, N=56 3600 mg, N=116	MD [95% CI]	Wartość p*
Wartości wyjściowe	6,51	6,64 6,26 6,48	-	-
Zmiana \pm SD*	-1,66 \pm 1,833	-2,55 \pm 2,535 -1,90 \pm 2,049 -2,54 \pm 2,423	-	>0,05

* dane przedstawione w publikacji.

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) między pregabalina, a gabapentyną (dla każdej dawki) w zakresie redukcji nasilenia średniego, 24-godzinnego bólu ocenianego w skali NRS do końca fazy leczenia podtrzymującego (13. tydzień).

Dodatkowo, między analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) m.in. w zakresie:

- zmian nasilenia bólu w ciągu dnia,
- zmian nasilenia bólu w czasie nocy,
- zmian jakości snu,
- zmian częstości przebudzeń w nocy z powody bólu,
- zmian nasilenia bólu w skali BPI,
- zmian jakości życia, zarówno dla komponenty zdrowia psychicznego, jak i fizycznego według SF-36,
- zmian nasilenia bólu w skali SF-MPQ,
- zmian dobowej dawki ratunkowych leków przeciwbólowych,
- ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC),
- ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza (CGIC).

Devi 2012 [13]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Indie) badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową; nasilenie bólu ≥ 40 mm w skali VAS,
- interwencja: pregabalina w dawce 75 mg/dobę do 300 mg/dobę; gabapentyna w dawce od 300 mg/dobę do 1800 mg/dobę; duloksetyna w dawce 20 mg/dobę do 120 mg/dobę,
- okres leczenia: 12 tygodni.

Do badania włączono łącznie 152 pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej pregabalinę (N=52), gabapentynę (N=50) lub duloksetynę (N=50).

Analizę wszystkich parametrów oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przydzielonego leku, jak i z wykorzystaniem metody LOCF tj. na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*).

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Skala VAS: 0 – brak bólu; 100 – największy, wyobraźalny ból.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych (*baseline*) ($p < 0,05$).

Tabela 34. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=52	Grupa kontrolna Gabapentyna N=50	MD [^] [95% CI]	Wartość p
Wartości wyjściowe	64,9 \pm 18,9	60,1 \pm 17,5	-	-
12 tygodni	26,52 \pm 17,5	35,2 \pm 15,6	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-38,38 [-45,38; -31,38]/ 25,7	-24,90 [-31,40; -18,40]/ 23,5	-13,48 [-23,03; -3,93]	>0,05* 0,006 [^]
Wartość p*	<0,05	<0,05	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p=0,006$) na korzyść stosowania pregabaliny względem gabapentyny w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS w czasie 12 tygodni leczenia. Jednocześnie należy podkreślić, że autorzy badania wskazali na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia bólu w skali VAS.

W publikacji zaznaczono również, że w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia redukcja nasilenia bólu następowała istotnie szybciej w wyniku stosowania pregabaliny w porównaniu do gabapentyny ($47,0 \pm 16,5$ vs $39,7 \pm 17,3$).

Zmiany jakości snu wywołane bólem neuropatycznym według Sleep Interference Score

Oceniane w 11-punktowej skali: 0 – brak wpływu na sen; 10 – bezsenność z powodu bólu.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją zaburzeń snu powodowanych bólem neuropatycznym względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Tabela 35. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja zaburzeń snu wywołanych bólem; średnia \pm SD [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=52	Grupa kontrolna Gabapentyna N=50	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	6,89 \pm 1,64	6,56 \pm 1,57	-	-
12 tygodni	2,84 \pm 1,71	3,99 \pm 2,43	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-4,05 [-4,69; -3,41]/ 2,3	-2,57 [-3,37; -1,77]/ 2,9	-1,48 [-2,50; -0,46]	0,004
Wartość p*	<0,05	<0,05	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami ($p=0,004$) na korzyść stosowania pregabaliny względem gabapentyny w zakresie stopnia redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym w czasie 12 tygodni leczenia.

Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta; Patient Global Impression of Change (PGIC)

Oceniane w 7-punktowej skali: 1 – bardzo duża poprawa; 7 – bardzo duże pogorszenie.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie poprawą stanu klinicznego w ocenie pacjenta względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Tabela 36. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta – PGIC; średnia \pm SD [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=52	Grupa kontrolna Gabapentyna N=50	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
4 tygodnie	3,25 \pm 1,36	3,22 \pm 0,74	-	-
12 tygodni	1,79 \pm 0,99	1,76 \pm 0,87	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD [^]	-1,46 [-1,92; -1,00]/ 1,7	-1,46 [-1,78; -1,14]/ 1,1	0,00 [-0,55; 0,55]	1,0
Wartość p*	<0,05	<0,05	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=1,0$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta.

Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza; Clinical Global Impression of Change (CGIC)

Oceniane w 7-punktowej skali: 1 – bardzo duża poprawa; 7 – bardzo duże pogorszenie.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie poprawą stanu klinicznego w ocenie lekarza względem wartości wyjściowych ($p<0,05$).

Tabela 37. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza – CGIC; średnia \pm SD [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=52	Grupa kontrolna Gabapentyna N=50	MD [95% CI]	Wartość p
4 tygodnie	3,12 \pm 1,37	2,98 \pm 0,89	-	-
12 tygodni	1,90 \pm 1,03	1,78 \pm 0,89	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD [^]	-1,22 [-1,69; -0,75]/ 1,7	-1,20 [-1,55; -0,85]/ 1,3	-0,02 [-0,61; 0,57]	0,95
Wartość p*	<0,05	<0,05	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,95$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza.

5.3.1.2. BOLESNA NEUROPATIA OBWODOWA U OSÓB HEMODIALIZOWANYCH

Solak 2012 [14]; Atalay 2013 [15]; Biyik 2013 [16]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Turcja) badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*),
- populacja: pacjenci z bolesną neuropatią obwodową trwającą co najmniej 3 miesiące, poddawani hemodializom od co najmniej 6 miesięcy; nasilenie bólu ≥ 40 mm według SF-MPQ; 37,5% chorych z cukrzycą,

- interwencja: pregabalina w dawce 75 mg/dobę; gabapentyna w dawce od 300 mg po każdej hemodializie tj. 3 razy w tygodniu,
- okres leczenia: 6 tygodni. Okres obserwacji: 14 tygodni.

Do badania włączono 50 pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą hemodializ i z obwodowym bólem neuropatycznym, w tym o charakterze świądu. 14-tygodniowy okres badania ukończyło 40 pacjentów, a 10 utracono z okresu obserwacji lub wykluczono z badania z różnych przyczyn.

Zmiany nasilenia bólu według kwestionariusza Short Form of McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)

Składowe SF-MPQ:

1. skala opisowa sensorycznej i afektywnej komponenty bólu: 15 deskryptorów, które są oceniane w 4-punktowych skalach stopnia ciężkości (0 – brak, 3 – ciężki),
2. wskaźnik aktualnego stopnia nasilenia bólu - *Present Pain Intensity* (PPI),
3. wizualna skala analogowa (VAS).

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 6 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego według SF-MPQ względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$).

Tabela 38. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu według SF-MPQ Total; średnia zmiana \pm SD (%) [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	MD [^] [95% CI]	Wartość p
6 tygodni; zmiana \pm SD	-9,3 \pm 4,0 (49,9 %)	-8,9 \pm 4,1 (47,7 %)	-0,40 [-1,78; 0,98]	0,576* [^]
Wartość p*	<0,001	<0,001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,576$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego według kwestionariusza SF-MPQ.

Tabela 39. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu według subskali SF-MPQ VAS; średnia zmiana \pm SD (%) [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
6 tygodni; zmiana \pm SD	-36,3 \pm 12,4 (54,0%)	-33,5 \pm 13,2 (49,9 %)	-2,80 [-8,41; 2,81]	0,33

[^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,33$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w subskali VAS kwestionariusza SF-MPQ.

Tabela 40. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu według subskali SF-MPQ PPI; średnia zmiana \pm SD (%) [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
6 tygodni; zmiana \pm SD	-1,4 \pm 0,6 (51,4 %)	-1,3 \pm 0,8 (48 %)	-0,10 [-0,41; 0,21]	0,53

[^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,53$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w subskali PPI kwestionariusza SF-MPQ.

Zmiany jakości życia według Short-Form Medical Outcomes Study (SF-36)

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 6 tygodni wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem wartości wyjściowych ($p<0,001$).

Tabela 41. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36; średnia zmiana \pm SD [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	MD [^] [95% CI]	Wartość p
Sumaryczna komponenta zdrowia psychicznego				
6 tygodni; zmiana \pm SD	14,6 \pm 11,6	9,6 \pm 11,2	5,00 [0,00; 10,00]	0,043* 0,05 [^]
Sumaryczna komponenta zdrowia fizycznego				
6 tygodni; zmiana \pm SD	16,1 \pm 11,2	13,0 \pm 9,2	3,10 [-1,39; 7,59]	0,18 [^]

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,18$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie zmian jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego, jakkolwiek różnica zmian komponenty zdrowia psychicznego znalazła się na granicy istotności statystycznej (w ocenie autorów badania była istotna statystycznie na korzyść pregabaliny).

Zmiana nasilenia objawów depresyjnych według Beck Depression Inventory (BDI)

Skala BDI złożona jest z 21 pytań z 4 wariantami odpowiedzi punktowanymi od 0 do 3; im większa liczba punktów, tym bardziej nasilone objawy depresji.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 6 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI względem wartości wyjściowych ($p<0,001$).

Tabela 42. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia objawów depresyjnych według BDI; średnia \pm SD [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	13,61 \pm 5,9 ^b	15,1 \pm 7,6	-	-
Po leczeniu	10,9 \pm 5,9 ^{a,c}	10,9 \pm 5,9 ^a	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD [^]	-2,71 [-5,30; -0,12]/ 8,3	-4,20 [-7,18; -1,22]/ 9,6	1,49 [-2,44; 5,42]	0,46
Wartość p*	<0,001	<0,001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. ^a w porównaniu ze stanem przed stosowaniem gabapentyny, p<0,05; ^b w porównaniu ze stanem po stosowaniu gabapentyny, p<0,05; ^c w porównaniu ze stanem przed stosowaniem pregabaliny, p<0,05. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy (p=0,46) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI.

Zmiany jakości snu spowodowane bólem według Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Kwestionariusz jakości snu PSQI składa się z 24 pytań; im większa liczba punktów, tym gorsza jakość snu.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 6 tygodni wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości snu w skali PSQI względem wartości wyjściowych (p<0,001).

Tabela 43. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany jakości snu wywołane bólem neuropatycznym według PSQI; średnia \pm SD [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	8,8 \pm 4,6 ^b	8,7 \pm 4,2	-	-
Po leczeniu	6,1 \pm 4,2 ^{a,c}	5,9 \pm 3,0 ^a	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD [^]	-2,70 [-4,63; -0,77]/ 6,2	-2,80 [-4,40; -1,20]/ 5,2	0,10 [-2,41; 2,61]	0,94
Wartość p*	<0,001	<0,001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. ^a w porównaniu ze stanem przed stosowaniem gabapentyny, p<0,05; ^b w porównaniu ze stanem po stosowaniu gabapentyny, p<0,05; ^c w porównaniu ze stanem przed stosowaniem pregabaliny, p<0,05. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy (p=0,94) między pregabalina a gabapentyną w zakresie zmiany jakości snu według skali PSQI.

5.3.1.3. BÓL NEUROPATYCZNY PO USZKODZENIU NERWÓW OBWODOWYCH

Kelle 2012 [17]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Turcja) badanie kliniczne z randomizacją, bez zamaskowania, w grupach równoległych,
- populacja: pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem nerwów obwodowych, trwającym co najmniej 1 miesiąc; nasilenie bólu \geq 12 punktów w skali LANSS,
- interwencja: pregabalina w dawce 150 mg/dobę (pierwszy tydzień) do 300 mg/dobę; gabapentyna

w dawce od 900 mg zwiększanej co 3 dni do maksymalnie 1800-2400 mg/dobę,

- okres leczenia: 12 tygodni.

Do badania włączono 30 weteranów wojennych z obwodowym bólem neuropatycznym wynikającym z uszkodzenia nerwów. Badanie ukończyli wszyscy z 15 pacjentów leczonych pregabaliną oraz wszyscy z 15 pacjentów otrzymujących gabapentynę.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Stosowanie pregabalin, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Tabela 44. Skuteczność kliniczna pregabalin względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [17].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=15	Grupa kontrolna Gabapentyna N=15	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	65,60 \pm 12,72	63,53 \pm 14,64	-	-
Pierwszy tydzień	54,60 \pm 13,31	51,60 \pm 16,31	-	-
Wartość p*	0,005	0,001	-	-
4 tygodnie	39,27 \pm 18,32	42,67 \pm 19,80	-	-
Wartość p*	0,014	0,001	-	-
12 tygodni	33,20 \pm 13,23	39,00 \pm 18,91	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-32,40 [-41,69; -23,11] 18,3	-24,53 [-36,63; -12,43] 23,9	-7,87 [-23,10; 7,36]	0,31
Wartość p*	0,002	0,002	-	-

* dane przedstawione w publikacji. Względem baseline [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,31$) między pregabaliną a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS.

Zmiany nasilenia bólu w skali Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Stosowanie pregabalin, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali LANSS względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Tabela 45. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali LANNS; średnia ± SD [17].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=15	Grupa kontrolna Gabapentyna N=15	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	19,13 ± 4,15	18,80 ± 4,61	-	-
Pierwszy tydzień	15,73 ± 4,59	15,73 ± 5,72	-	-
Wartość p*	0,001	0,001	-	-
4 tygodnie	14,67 ± 4,56	15,00 ± 5,72	-	-
Wartość p*	0,001	0,001	-	-
12 tygodni	13,80 ± 4,58	14,67 ± 5,91	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-5,33 [-8,46; -2,20]/ 6,2	-4,13 [-7,92; -0,34]/ 7,5	-1,20 [-6,12; 3,72]	0,63
Wartość p*	0,001	0,001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. Względem baseline [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy (p=0,63) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali LANSS.

Zmiany jakości snu spowodowane bólem neuropatycznym według Daily Sleep Interference Scale (DSIS).

11-punktowa skala DSIS: 0 – brak wpływu; 10 – bezsenność z powodu bólu.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 12 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją zaburzeń snu powodowanych bólem neuropatycznym względem wartości wyjściowych (p<0,05).

Tabela 46. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym; średnia ± SD [17].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=15	Grupa kontrolna Gabapentyna N=15	MD [^] [95% CI]	Wartość p*
Wartości wyjściowe	5,53 ± 1,12	5,60 ± 1,05	-	-
12 tygodni	2,33 ± 0,72	3,67 ± 1,29	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-3,20 ± 0,67	-1,93 ± 0,79	-1,27 [-1,79; -0,75]	0,001
Wartość p*	<0,05	<0,05	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę między grupami (p=0,001) na korzyść stosowania pregabaliny względem gabapentyny w zakresie stopnia redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym w czasie 12 tygodni leczenia.

5.3.1.4. OŚRODKOWY BÓL NEUROPATYCZNY PO USZKODZENIU RDZENIA KRĘGOWEGO

Yilmaz 2015 [18]

- prospektywne, prawdopodobnie jednoośrodkowe (Turcja) badanie kliniczne z randomizacją, w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*),
- populacja: pacjenci w wieku 14-75 lat z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego; średni

czas jaki minął od urazu: $30,3 \pm 65,9$ miesięcy,

- interwencja: pregabalina w dawce do 300 mg/dobę; gabapentyna w dawce do 1800 mg/dobę (titracja w czasie pierwszych 2 tygodni),
- okres leczenia: 8 tygodni. Okres obserwacji 18 tygodni (*washout period* – 2 tygodnie).

Do badania włączono łącznie 30 pacjentów. Siedmiu chorych, którzy nie wyrazili zgody na zmianę leku w ramach *cross-over* (3 w grupie badanej oraz 4 w grupie kontrolnej), a 2 chorych, którzy doświadczyli działań niepożądanych (zawroty głowy oraz nudności w grupie badanej) zostało wycofanych z badania. Ze względu na sposób przedstawienia surowych danych w referencyjnej publikacji, oszacowanie zmian ocenianych parametrów przez autorów niniejszej analizy możliwe było tylko dla określonej, pierwszej fazy leczenia.

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 8 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Tabela 47. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS – faza pierwsza; średnia \pm SD [18].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=15	Grupa kontrolna Gabapentyna N=15	MD [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Wartości wyjściowe	7,05 \pm 1,92	7,02 \pm 1,63	-	-
8 tygodni	3,83 \pm 3,40	4,77 \pm 2,77	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD [^]	-3,22 [-5,20; -1,24]/ 3,9	-2,25 [-3,88; -0,62]/ 3,2	-0,97 [-3,19; 1,25]	0,39

[^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,39$) między pregabaliną, a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS w czasie 8 pierwszych tygodni leczenia. Autorzy badania zaznaczyli, że po skrzyżowaniu grup (*cross-over*), różnica zmian między grupami również była nieistotna statystycznie ($p > 0,05$).

Zaburzenia snu wywołane bólem neuropatycznym według skali VAS

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,64$) między pregabaliną, a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym w skali VAS w czasie 8 tygodni leczenia.

Zmiany nasilenia objawów depresyjnych według Beck Depression Inventory (BDI)

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,55$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji objawów depresyjnych w skali BDI w czasie 8 tygodni leczenia.

Zmiany stopnia niesprawności wywołanej bólem w skali Pain Disability Index (PDI)

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p=0,50$) między pregabalina a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji niesprawności pacjenta wywołanej bólem neuropatycznym w skali PDI w czasie 8 tygodni leczenia.

Kaydok 2014 [19]

- prospektywne, jednoośrodkowe (Turcja) badanie kliniczne z randomizacją i pojedynczym zamaskowaniem, w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*),
- populacja: pacjenci z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego; średni czas jaki minął od urazu: $35,3 \pm 28,8$ miesięcy; średni czas trwania bólu neuropatycznego: $29,3 \pm 25,8$ miesięcy,
- interwencja: pregabalina w dawce 150 mg/dobę (pierwszy tydzień), następnie 300 mg/dobę (2. tydzień), 450 mg/dobę (3. tydzień), 600 mg/dobę (od 4. tygodnia); gabapentyna w dawce 300 mg/dobę (1. dzień), następnie 600 mg/dobę (2. dzień), 900 mg/dobę (od 3-7. dzień), 1800 mg (2. tydzień) oraz 2700 (3. tydzień), 3600 mg/dobę (od 4. tygodnia),
- okres leczenia: 8 tygodni. Okres obserwacji 18 tygodni.

Do badania włączono łącznie 28 pacjentów, z których 9 chorych nie kontynuowało leczenia ze względu na wycofanie zgody na udział w badaniu (2 chorych) lub z powodu działań niepożądanych (5 chorych w czasie stosowania pregabaliny oraz 2 w czasie stosowania gabapentyny).

Zmiany nasilenia bólu w skali VAS

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 8 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [19].

Punkt końcowy	Grupa badana Pregabalina N=25	Grupa kontrolna Gabapentyna N=24	MD [^] [95% CI]	Wartość p
Wartości wyjściowe	8,05 \pm 1,26	7,78 \pm 1,27	-	-
4 tygodnie	3,68 \pm 1,15	4,36 \pm 1,30	-	0,045*
8 tygodni	3,36 \pm 1,11	3,57 \pm 1,21	-	-
Zmiana [95% CI]/ SD[^]	-4,69 [-5,35; -4,03]/ 1,7	-4,21 [-4,91; -3,51]/ 1,7	-0,48 [-1,43; 0,47]	0,32 [^]
Wartość p*	<0,001	<0,001	-	-

* dane przedstawione w publikacji. [^] oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami ($p=0,045$) na korzyść stosowania pregabaliny względem gabapentyny w czasie 4 pierwszych tygodni leczenia. Porównanie przeprowadzone po 8 tygodniach leczenia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy ($p=0,32$) między pregabalina, a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS.

Zmiany nasilenia określonych rodzajów bólu neuropatycznego w skali Neuropathic Pain Score (NPS)

Skala NPS obejmuje takie domeny jak: intensywność bólu i dokuczliwość objawów bólowych oraz 6 specyficznych określeń bólu: ostry, tępy, nadmierna wrażliwość, uczucie palenia/ gorąca, uczucie zimna oraz uczucie swędzenia, a także ból powierzchniowy lub głęboki w skali od 0 – brak do 10 – największy, wyobraźalny.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny przez okres 8 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia określonych doznań bólowych (za wyjątkiem uczucia zimna i nadmiernej wrażliwości) względem wartości wyjściowych.

Tabela 49. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu w skali NPS; średnia \pm SD [19].

Deskryptory bólu	Grupa badana Pregabalina N=25	Grupa kontrolna Gabapentyna N=24	Wartość p*
Nasilenie bólu			
Wartości wyjściowe	7,84 \pm 1,34	8,05 \pm 1,47	>0,05
8 tygodni	3,52 \pm 1,38	3,84 \pm 1,64	
Ból ostry			
Wartości wyjściowe	5,05 \pm 3,70	4,84 \pm 3,86	>0,05
8 tygodni	3,21 \pm 2,12	2,89 \pm 2,42	
Uczucie palenia/ gorąca			
Wartości wyjściowe	6,63 \pm 3,02	6,89 \pm 2,80	>0,05
8 tygodni	3,00 \pm 1,52	3,63 \pm 1,94	
Ból tępy			
Wartości wyjściowe	7,84 \pm 1,64	8,00 \pm 1,91	>0,05
8 tygodni	3,73 \pm 1,44	3,94 \pm 1,84	
Uczucie zimna			
Wartości wyjściowe	2,63 \pm 2,89	2,73 \pm 3,08	>0,05
8 tygodni	1,89 \pm 1,76	2,05 \pm 1,87	
Nadmierna wrażliwość			
Wartości wyjściowe	4,47 \pm 3,11	4,68 \pm 3,31	>0,05
8 tygodni	2,52 \pm 1,61	2,94 \pm 2,14	
Ból swędzący			
Wartości wyjściowe	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	>0,05
8 tygodni	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	
Dokuczliwość doznań bólowych			
Wartości wyjściowe	7,94 \pm 1,39	8,47 \pm 1,42	>0,05
8 tygodni	3,84 \pm 1,42	4,21 \pm 1,87	
Ból głęboki			
Wartości wyjściowe	7,00 \pm 2,56	7,36 \pm 2,98	>0,05
8 tygodni	3,57 \pm 1,70	3,73 \pm 2,07	
Ból powierzchniowy			
Wartości wyjściowe	5,89 \pm 2,72	6,05 \pm 2,77	>0,05
8 tygodni	3,10 \pm 1,28	3,21 \pm 2,01	

* dane przedstawione w publikacji.

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w zakresie stopnia redukcji nasilenia określonych doznań bólowych ocenianych w skali NPS.

Zmiany stopnia niesprawności wywołanej bólem w teście Lattinen

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w zakresie redukcji stopnia niesprawności w teście Lattinen (68,4% \pm 39,45 vs 62,23% \pm 38,4).

Zaburzenia snu wywołane bólem neuropatycznym w teście Lattinen

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w zakresie redukcji zaburzeń snu w teście Lattinen ($87,9\% \pm 21,24$ vs $73,1\% \pm 33,4$).

Zmiany nasilenia objawów depresyjnych w skali Beck Depression Inventory (BDI)

Analiza przeprowadzona przez autorów badania wykazała brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w zakresie redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO W PORÓWNANIU Z GABAPENTYNĄ

Rauck 2012 [12]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie chorych stosujących pregabalina oraz grupach pacjentów przyjmujących różne dawki gabapentyny była porównywalna. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zawroty głowy, senność, nudności oraz obrzęki obwodowe.

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [12].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=66	Grupa kontrolna Gabapentyna 1200, N=62; 2400, N=56; 3600, N= 116	RR/OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek	47 (71%)	45 (73%) 38 (68%) 86 (74%)	0,98 [0,78; 1,23] 1,05 [0,83; 1,35] 0,96 [0,78; 1,15]	>0,05	-
Zawroty głowy	9 (14%)	9 (15%) 8 (14%) 16 (14%)	0,94 [0,41; 2,16] 0,95 [0,41; 2,26] 0,99 [0,47; 2,05]	>0,05	-
Senność	9 (14%)	2 (3%) 7 (13%) 14 (12%)	4,23 [1,08; 16,97] 1,09 [0,45; 2,68] 1,13 [0,52; 2,40]	<0,05 >0,05 >0,05	9 [4; 128] - -
Nudności	3 (5%)	7 (11%) 4 (7%) 7 (6%)	0,40 [0,12; 1,36] 0,64 [0,16; 2,45] 0,75 [0,22; 2,56]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	11 (17%)	2 (3%) 0 (0%) 11 (9%)	5,17 [1,36; 20,32] OR _{Peto} 7,50 [2,17; 25,87] 1,76 [0,82; 3,75]	<0,05 <0,05 >0,05	7 [4; 29] 6 [3; 10] -
Ból głowy	6 (9%)	3 (5%) 4 (7%) 4 (3%)	1,88 [0,54; 6,65] 1,27 [0,41; 4,04] 2,64 [0,82; 8,42]	>0,05	-
Kurcze mięśni	3 (5%)	6 (10%)	0,47 [0,13; 1,64]	>0,05	-

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=66	Grupa kontrolna Gabapentyna 1200, N=62; 2400, N=56; 3600, N= 116	RR/OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNNT/NNH [95% CI]^
		0 (0%) 11 (9%)	OR _{Peto} 6,55 [0,66; 64,67] 0,48 [0,15; 1,52]		
Biegunka	5 (8%)	3 (5%) 2 (4%) 6 (5%)	1,56 [0,43; 5,75] 2,12 [0,50; 9,26] 1,46 [0,49; 4,34]	>0,05	-
Infekcje dróg moczowych	4 (6%)	3 (5%) 4 (7%) 6 (5%)	1,25 [0,32; 4,85] 0,85 [0,24; 2,98] 1,17 [0,36; 3,72]	>0,05	-
Zaparcie	6 (9%)	3 (5%) 4 (7%) 4 (3%)	1,88 [0,54; 6,65] 1,27 [0,41; 4,04] 2,64 [0,82; 8,42]	>0,05	-
Zmęczenie	4 (6%)	3 (5%) 3 (5%) 5 (4%)	1,25 [0,32; 4,85] 1,13 [0,29; 4,38] 1,41 [0,42; 4,67]	>0,05	-
Bóle stawów	3 (5%)	1 (2%) 2 (4%) 5 (4%)	2,82 [0,42; 19,42] 1,27 [0,26; 6,23] 1,05 [0,28; 3,85]	>0,05	-
Zapalenie nosogardła	3 (5%)	1 (2%); 2 (4%); 4 (3%)	2,82 [0,42; 19,42] 1,27 [0,26; 6,23] 1,32 [0,34; 5,10]	>0,05	-
Ból kończyn	2 (3%)	1 (2%) 4 (7%) 6 (5%)	1,88 [0,25; 14,16] 0,42 [0,09; 1,92] 0,59 [0,14; 2,44]	>0,05	-
Niewyraźne widzenie	3 (5%)	0 (0%) 3 (5%) 2 (2%)	OR _{Peto} 7,17 [0,73; 70,30] 0,85 [0,20; 3,57] 2,64 [0,54; 12,93]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	5 (8%)	0 (0%) 2 (4%) 5 (4%)	OR _{Peto} 7,41 [1,25; 44,02] 2,12 [0,50; 9,26] 1,76 [0,56; 5,47]	<0,05 >0,05 >0,05	13 [6; 67] - -
Ból pleców	3 (5%)	1 (2%) 1 (2%) 3 (3%)	2,82 [0,42; 19,42] 2,54 [0,38; 17,54] 1,76 [0,41; 7,41]	>0,05	-
Zwiększenie apetytu	3 (5%)	0 (0%) 3 (5%) 1 (<1%)	OR _{Peto} 7,17 [0,73; 70,30] 0,85 [0,20; 3,57] 5,27 [0,77; 36,36]	>0,05	-
Suchość jamy ustnej	1 (2%)	0 (0%) 4 (7%) 1 (<1%)	OR _{Peto} 6,95 [0,14; 351,16] 0,21 [0,03; 1,36] 1,76 [0,18; 16,64]	>0,05	-
Zaburzenia koncentracji	3 (5%)	2 (3%) 0 (0%) 2 (2%)	1,41 [0,29; 6,90] OR _{Peto} 6,55 [0,66; 64,67] 2,64 [0,54; 12,93]	>0,05	-
Wymioty	0 (0%)	3 (5%) 1 (2%) 2 (2%)	OR _{Peto} 0,12 [0,01; 1,20] OR _{Peto} 0,11 [0,002; 5,78] OR _{Peto} 0,21 [0,01; 3,72]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	1 (2%)	3 (5%) 1 (2%) 0 (0%)	0,31 [0,05; 2,13] 0,85 [0,09; 8,03] OR _{Peto} 15,76 [0,27; 929,24]	>0,05	-
Przeczosy	3 (5%)	1 (2%) 1 (2%) 1 (<1)	2,82 [0,42; 19,42] 2,54 [0,38; 17,54] 5,27 [0,77; 36,37]	>0,05	-
Hipoestezje	3 (5%)	1 (2%) 1 (2%) 0 (0%)	2,82 [0,42; 19,42] 2,54 [0,38; 17,54] OR _{Peto} 16,25 [1,52; 173,34]	>0,05	-
Parestezje	3 (5%)	2 (3%) 1 (2%) 0 (0%)	1,41 [0,29; 6,90] 2,54 [0,38; 17,54] OR _{Peto} 16,25 [1,52; 173,34]	>0,05 >0,05 <0,05	- - 22 [7; 81]

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=66	Grupa kontrolna Gabapentyna 1200, N=62; 2400, N=56; 3600, N= 116	RR/OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNNT/NNH [95% CI]^
Upadki	0 (0%)	3 (5%) 1 (2%) 1 (<1%)	OR _{Peto} 0,12 [0,01; 1,20] OR _{Peto} 0,11 [0,002; 5,78] OR _{Peto} 0,21 [0,004; 12,28]	>0,05	-

^ oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a gabapentyną wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, zawrotów głowy, nudności, bólu głowy, kurczy mięśni, biegunki, zapalenie dróg moczowych, zaparcia, zmęczenia, bólu stawów, zapalenia nosogardła, bólu kończyn, niewyraźnego widzenia, bólu pleców, zwiększenia apetytu, suchości w jamie ustnej, zaburzeń koncentracji, wymiotów, zapalenia oskrzeli, przeczosów, hipoestezji, upadków;
- istotne statystycznie różnice między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę względem pregabaliny w zakresie niższego ryzyka wystąpienia: senności, obrzęków obwodowych lub wzrostu masy ciała;
- istotne statystycznie różnice między grupami ($p < 0,05$) na korzyść stosowania gabapentyny w dawce 2400 mg/dobę w zakresie niższego ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych oraz gabapentyny w dawce 3600 mg/dobę odnośnie niższego ryzyka parestezji, względem pregabaliny w czasie 14 tygodni leczenia.

Ciężkie działania/zdarzenia niepożądane

W czasie trwania badania raportowano łącznie 29 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 22 pacjentów; nie raportowano żadnego przypadku zgonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 14 tygodni leczenia.

Wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

Nieznacznie większy odsetek pacjentów stosujących gabapentynę w dawce 2400 mg/dobę lub 3600 mg/dobę został wycofany z badania ze względu na działania niepożądane (odpowiednio 21% oraz 18%) w porównaniu do pozostałych grup.

Żadne z raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych nie było powodem wycofania z badania >5% pacjentów.

Zgłoszono 1 przypadek myśli samobójczych w grupie stosującej gabapentynę w dawce 3600 mg/dobę, który został określony jako związany z zastosowanym leczeniem (pacjent nie wykazywał zaburzeń

psychiatrycznych w wywiadzie, a jednymi czynnikami wyzwalającymi był stres w pracy oraz życiu rodzinnym). Pacjent został wycofany z udziału w badaniu.

Devi 2011 [13]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Łącznie u 152 pacjentów raportowano wystąpienie 14 działań niepożądanych. Wszystkie z nich były łagodnie nasilone, samoograniczające się w czasie oraz nie wymagały przerwania leczenia.

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [13].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=52	Grupa kontrolna Gabapentyna N=50	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek	2 (3,8%)	6 (12%)	0,32 [0,08; 1,32]	>0,05	-
Zawroty głowy	1 (1,9%)	2 (4%)	0,48 [0,06; 3,57]	>0,05	-
Senność	0 (0%)	1 (2%)	OR _{Peto} 0,13 [0,003; 5,56]	>0,05	-
Nudności i wymioty	1 (1,9%)	1 (2%)	0,96 [0,10; 9,07]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	0 (0%)	2 (4%)	OR _{Peto} 0,13 [0,008; 2,07]	>0,05	-

^ oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a gabapentyną wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, zawrotów głowy, senności, nudności i wymiotów lub wzrostu masy ciała w czasie 12 tygodni leczenia.

Solak 2012 [14]; Atalay 2013 [15]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli zestawiono działania/ zdarzenia niepożądane, jakie raportowano w czasie 6 tygodni leczenia pregabalina lub gabapentyną u chorych z bolesną neuropatią obwodową i poddawanych hemodializom, w ramach skrzyżowanego badania [14]-[16].

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [14]-[16].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Zawroty głowy	7 (1,75%)	6 (1,5%)	1,17 [0,45; 3,07]	>0,05	-
Senność	5 (1,25%)	5 (1,25%)	1,00 [0,33; 3,02]	>0,05	-
Suchość w jamie ustnej	1 (0,25%)	3 (0,75%)	0,33 [0,05; 2,22]	>0,05	-
Zaburzenia równowagi	1 (0,25%)	2 (0,5%)	0,50 [0,07; 3,69]	>0,05	-
Skurcze miokloniczne	1 (0,25%)	1 (0,25%)	1,00 [0,11; 9,39]	>0,05	-

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=40	Grupa kontrolna Gabapentyna N=40	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
mięśni					
Biegunka	0 (0%)	3 (0,75%)	OR _{Peto} 0,13 [0,01; 1,27]	>0,05	-
Nudności	0 (0%)	2 (0,5%)	OR _{Peto} 0,13 [0,008; 2,15]	>0,05	-
Zaparcie	0 (0%)	2 (0,5%)	OR _{Peto} 0,13 [0,008; 2,15]	>0,05	-
Drżenie	0 (0%)	3 (0,75%)	OR _{Peto} 0,13 [0,01; 1,27]	>0,05	-
Bezsennaść	1 (0,25%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Euforia	1 (0,25%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

^ oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a gabapentyną wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: zawrotów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, zaburzeń równowagi, skurczy mioklonicznych mięśni, biegunki, nudności, zaparcia, drżenia, bezsennaści lub stanów euforycznych w czasie 6 tygodni leczenia.

Kelle 2012 [17]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie trwania badania należały zawroty głowy oraz senność, które ustępowały samoistnie po 2-3 dniach od rozpoczęcia leczenia. W żadnym przypadku nie było konieczności redukcji dawki leków ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [17].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=15	Grupa kontrolna Gabapentyna N=15	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek działania niepożądane	2 (13%)	4 (26%)	0,50 [0,12; 2,01]	>0,05	-

^ oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a gabapentyną wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia.

Kaydok 2014 [19]

Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie trwania badania należała senność/ ospałość, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [19].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Pregabalina N=28	Grupa kontrolna Gabapentyna N=28	RR/ OR Peto [95% CI] ^	Wartość p ^	NNT/NNH [95% CI] ^
Jakiegokolwiek	21 (88%)	16 (66,7%)	1,31 [0,90; 2,00]	>0,05	-
Sedacja	12 (48%)	7 (29,2%)	1,71 [0,82; 3,73]	>0,05	-
Senność	11 (44%)	6 (25%)	1,83 [0,82; 4,28]	>0,05	-
Obrzęki	1 (4%)	1 (4,2%)	1,00 [0,11; 9,31]	>0,05	-
Krwioplucie	0 (0%)	1 (4,2%)	OR _{Peto} 0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Zaparcie	1 (4%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zaburzenia chodu	1 (4%)	1 (4,2%)	1,00 [0,11; 9,31]	>0,05	-
Parestezje	1 (4%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zaburzenia funkcji wątroby	1 (4%)	1 (4,2%)	1,00 [0,11; 9,31]	>0,05	-
Zaburzenia poznawcze	2 (8%)	1 (4,2%)	2,00 [0,28; 14,83]	>0,05	-
Niestrawność	0 (0%)	1 (4,2%)	OR _{Peto} 0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Zawroty głowy	1 (4%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Reakcje alergiczne	1 (4%)	0 (0%)	OR _{Peto} 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Suchość w jamie ustnej	1 (4%)	2 (8,4%)	0,50 [0,07; 3,63]	>0,05	-

^ oszacowane na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie między pregabalina, a gabapentyną wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, a także sedacji, senności, obrzęków, krwiopłucia, zaparcia, zaburzeń chodu, parestezji, zaburzeń funkcji wątroby, zaburzeń poznawczych, niestrawności, zawrotów głowy, reakcji alergicznych lub suchości w jamie ustnej w czasie 8 tygodni leczenia.

5.3.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA® (PREGABALINA) W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO I OŚRODKOWEGO W PORÓWNANIU Z GABAPENTYNĄ

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem gabapentyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia średniego, 24-godzinnego bólu ocenianego w skali NRS w okresie 13 tygodni leczenia (w tym 12 tygodni stałego dawkowania) [12],
- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni leczenia w ocenie autorów badania [13],
- ogólnego wrażenia poprawy stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC), jak i ocenie klinicysty (CGIC) w czasie 12 tygodni leczenia [13].

Wyniki metaanalizy sieciowej [46] także wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między gabapentyną, a pregabalina stosowanych w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych (OR=1,44; 95% CrI: 0,71; 3,06; $p > 0,05$).

W populacji pacjentów z bolesną neuropatią obwodową podawanych hemodializom, wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu według kwestionariusza SF-MPQ,
- zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym według skali PSQI,
- redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI,
- zmian jakości życia według SF-36 dla komponenty zdrowia fizycznego w czasie 6 tygodni leczenia [14]-[16].

W przypadku komponenty zdrowia psychicznego w ocenie jakości życia, różnica zmian oszacowana przez autorów analizy znalazła się na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$), a różnica między grupami opisana przez autorów badania nieznacznie przekroczyła poziom istotności statystycznej na korzyść pregabaliny ($p = 0,043$). Wyniki randomizowanego badania klinicznego, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pregabaliny względem gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych, wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych,
- redukcji nasilenia bólu w skali LANSS względem wartości wyjściowych w czasie 12 tygodni leczenia

[17].

Ponadto, oszacowana różnica zmian jakości snu wywołanych przez ból neuropatyczny wskazała na istotną statystycznie przewagę pregabaliny względem gabapentyny u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową [13] oraz pacjentów z pourazowym obwodowym bólem neuropatycznym [17].

Analogicznie jak w przypadku porównania z amitryptyliną, rozbieżności w zakresie skuteczności klinicznej pregabaliny oraz gabapentyny obserwowane w uwzględnionych badaniach mogą być wynikiem zastosowania różnych dawek leków i schematu ich titracji, ale także konieczności wykorzystania różnych skal i kwestionariuszy opierających się tylko na subiektywnej ocenie chorego.

Pomimo, że gabapentyna jest zarejestrowana w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, a lekiem pierwszego wyboru w terapii bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, według światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej pozostaje pregabalina, w ramach niniejszej analizy uwzględniono zidentyfikowano badania kliniczne bezpośrednio porównujące pregabalinę z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [18], [19].

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między pregabalina, a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych [18], [19],
- zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym w skali VAS [18],
- zmian jakości snu wywołanych bólem neuropatycznym w teście Lattinen [19],
- redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI [18], [19],
- zmian stopnia niesprawności wywołanej bólem w skali PDI [18],
- zmian stopnia niesprawności wywołanej bólem w teście Lattinen [19],
- redukcji nasilenia określonych rodzajów bólu neuropatycznego (doznań bólowych) w skali NPS [19] w czasie 8 tygodni leczenia.

Ponieważ gabapentyna nie jest głównym komparatorem dla pregabaliny, wyniki przeprowadzonych porównań nie powinny stanowić podstawy wnioskowania o efektywności pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza profilu bezpieczeństwa pregabaliny oraz gabapentyny wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym zawrotów głowy, nudności, bólu głowy, kurczy mięśni, biegunki, zapalenie dróg moczowych, zaparcia, zmęczenia, bólu stawów, zapalenia nosogardła, bólu kończyn, niewyraźnego widzenia, bólu pleców, zwiększenia apetytu, suchości w jamie ustnej, zaburzeń koncentracji, wymiotów, zapalenia oskrzeli, przeczosów, hipostezji lub upadków, a także ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych oraz wycofania z badania z powodu działań

niepożądanych w czasie 14 tygodni leczenia [12] oraz jakichkolwiek działań niepożądanych, zawrotów głowy, senności, nudności i wymiotów lub wzrostu masy ciała w czasie 12 tygodni leczenia [13] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową

- zawrotów głowy, senności, suchości w jamie ustnej, zaburzeń równowagi, skurczy mioklonicznych mięśni, biegunki, nudności, zaparcia, drżenia, bezsenności lub euforii w czasie 6 tygodni leczenia [14]-[16] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią obwodową i poddawanych hemodializom,
- jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia [17] w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym po uszkodzeniu nerwów obwodowych,
- jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, a także sedacji, senności, obrzęków, krwioplucia, zaparcia, zaburzeń chodu, parestezji, zaburzeń funkcji wątroby, zaburzeń poznawczych, niestrawności, zawrotów głowy, reakcji alergicznych lub suchości w jamie ustnej w czasie 8 tygodni leczenia [19] w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść gabapentyny względem pregabaliny raportowano w zakresie ryzyka wystąpienia:

- senności, obrzęków obwodowych lub wzrostu masy ciała (w przypadku gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę), obrzęków obwodowych (dla gabapentyny w dawce 2400 mg/dobę) lub parestezji (dla gabapentyny w dawce 3600 mg/dobę) w czasie 14 tygodni leczenia [12] w populacji pacjentów z bolesną neuropatią obwodową.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy:

- 1 prospektywne badanie z kohortą kontrolną (pregabalina vs amitryptylina): [20],
- 1 badanie kliniczno-kontrolne (pregabalina vs gabapentyna): [21],
- 2 prospektywne badania z kohortą kontrolną (pregabalina vs gabapentyna): [22], [23],
- 2 retrospektywne badania z kohortą kontrolną (pregabalina vs gabapentyna): [24], [25],
- 5 kohortowych badań obserwacyjnych w rzeczywistej praktyce klinicznej: [26], [27], [28], [29], [30],
- 2 prospektywne badanie kohortowe typu *self-control study* (zmiana leczenia z gabapentyny na pregabalinę): [32], [33],
- 9 jednoramiennych, prospektywnych badań interwencyjnych/ obserwacyjnych: [31], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41],
- 2 jednoramienne, otwarte badania uwzględniające pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach RCT: [42], [43],
- 1 prospektywne, otwarte badanie pilotażowe [44],
- seria przypadków [45].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 14.5.

6.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Jedynym odnalezionym badaniem o niższej wiarygodności, w którym oceniano efekty kliniczne pregabaliny względem amitryptyliny było kohortowe badanie obserwacyjne [20], uwzględniające dorosłych pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową, z których 35 otrzymywało pregabalinę w dawce 75 mg/dobę, a 35 chorych – amitryptylinę w dawce 10 mg/dobę. W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, w obu kohortach raportowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS oraz skali NPSI (ang. *neuropathic pain symptom inventory*) względem stanu początkowego. Oszacowana przez autorów badania różnica zmian w zakresie redukcji nasilenia bólu w skali VAS wskazała na istotną przewagę amitryptyliny względem pregabaliny, niemniej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia bólu w skali NPSI. Częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, jak i stopień ich nasilenia były podobne w obu grupach (34,28% vs 31,42%, odpowiednio w kohorcie badanej oraz kohorcie kontrolnej). Uwzględniając koszty leczenia, autorzy badania wskazali, że amitryptylina jest bardziej efektywna kosztowo, niemniej wnioskowanie w ww. badaniu jest ograniczone ze względu na brak randomizacji, jednoośrodkowy charakter badania oraz zastosowanie niskich dawek porównywanych preparatów, szczególnie pregabaliny (75 mg/dobę). Autorzy niniejszego badania obserwacyjnego

odnieśli się ponadto do wyników badania RCT z podwójnym zamaskowaniem [1], w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny w średniej dawce 218 mg/dobę oraz amitryptyliny w średniej dawce 16 mg/dobę i nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie redukcji nasilenia bólu związanego z neuropatią cukrzycową. Podkreślono również wynik metaanalizy sieciowej opisany w opracowaniu wtórnym [46] wskazujący na brak istotnej statystycznie różnicy między amitryptyliną a pregabalina w zakresie odsetka pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową raportujących $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu. Autorzy badania [20] konkludują, że pregabalina stanowi dobrą alternatywę w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, szczególnie u pacjentów źle tolerujących amitryptylinę.

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnego badania o niższej wiarygodności, w którym oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania pregabaliny w porównaniu do wenlafaksyny.

Zidentyfikowano natomiast 5 nierandomizowanych badań porównujących efekty stosowania pregabaliny względem opcjonalnego komparatora tj. gabapentyny; 3 prospektywne [21], [22], [23] oraz 2 retrospektywne badania [24], [25].

W zagnieżdżonym badaniu kliniczno-kontrolnym [21] opartym na obserwacjach z rzeczywistej praktyki klinicznej porównywano efektywność kliniczną i kosztową leczenia pregabalina i gabapentyną u pacjentów z lekoopornym, przewlekłym, obwodowym bólem neuropatycznym na podstawie danych wyekstrahowanych z dwóch 12-tygodniowych badań obserwacyjnych. Wyniki niniejszej analizy *post-hoc* wskazały, że zarówno pregabalina, jak i gabapentyna są skuteczne w kontrolowaniu bólu neuropatycznego oraz objawów z niego wynikających, takich jak niepokój, depresja i zaburzenia snu, a także wpływają na zmniejszenie stopnia niesprawności i poprawę jakości życia chorych. Mimo obserwacji pewnej przewagi pregabaliny względem gabapentyny w zakresie stopnia redukcji bólu, poprawy jakości życia, lepszej tolerancji oraz mniejszego zużycia innych analgetyków, szczególnie opioidów, a także niższych kosztów bezpośrednich leczenia gabapentyną i niższych kosztów pośrednich leczenia pregabalina, obydwa leki wykazywały porównywalną redukcję kosztów po upływie 12 tygodni terapii.

W odniesieniu do zużycia dodatkowych leków przeciwbólowych w czasie stosowania gabapentynoidów, podobne wyniki uzyskano w retrospektywnym badaniu [24], w którym oceniano zastosowanie gabapentyny oraz pregabaliny u chorych z neuralgią popółpaścową. W bazie danych zidentyfikowano 151 chorych, którzy rozpoczęli leczenie gabapentyną oraz 100 chorych, którzy rozpoczęli stosowanie pregabaliny w okresie od sierpnia 2005 roku do marca 2006 roku. W czasie 6 miesięcy leczenie raportowano istotny wzrost zużycia opioidów po rozpoczęciu terapii gabapentyną oraz istotne zmniejszenie zużycia opioidów w grupie chorych, którzy rozpoczęli terapię pregabalina. Analiza recept wskazała, że różnice te wynikały z mniejszego odsetka pacjentów, którym ordynowano gabapentynę w dawkach terapeutycznych, i jednocześnie większego odsetka chorych, którzy otrzymywali pregabalina

w dawkach terapeutycznych. Częstsze stosowanie opioidowych i innych leków przeciwbólowych w kohorcie kontrolnej wynikało z przyjmowania suboptymalnych dawek gabapentyny.

W retrospektywnym badaniu [25] również oceniano efekty kliniczne oraz koszty leczenia w grupie 1 645 pacjentów z neuralgią popółpaściową, którzy w okresie do stycznia 2006 roku do lutego 2009 roku rozpoczęli terapię pregabalina lub gabapentyną. Przeprowadzona analiza wykazała, że wielu pacjentów otrzymywało suboptymalne dawki, zarówno pregabaliny, jak i gabapentyny. W przypadku pregabaliny, 87% chorych otrzymywało lek w dawce ≥ 150 mg/dobę, a 27% w dawce ≥ 300 mg/dobę. W kohorcie kontrolnej, tylko 14% pacjentów osiągnęło minimalnie skuteczną dawkę określoną na 1800 mg/dobę. Z powodu niedostatecznego uśmierzania bólu, w przybliżeniu jedna trzecia chorych w obu grupach przyjmowała dodatkowe leki przeciwbólowe, a ponad połowa – analgetyki opioidowe. Autorzy badania wskazują na kilka czynników mogących wpływać na stosowanie suboptymalnych dawek gabapentynoidów, m.in. choroby współistniejące, polipragmazję lub nietolerancję leczenia. Odnosząc się do wyników opisanego wcześniej badania [24], większy odsetek pacjentów stosował minimalnie skutecznie dawki pregabaliny niż gabapentyny, z drugiej strony - wyniki niniejszego badania wskazały na większy odsetek pacjentów, którzy stosowali opioidy po rozpoczęciu leczenia pregabalina niż w po rozpoczęciu terapii gabapentyną. Obserwacje z powyższych badań sugerują, że w praktyce klinicznej wielu pacjentów leczonych z powodu neuralgii popółpaściowej nie osiąga minimalnie skutecznych dawek zaordynowanej pregabaliny lub gabapentyny.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym [22], w oparciu o dane 2 575 pacjentów uzyskane z gabinetów lekarskich w Niemczech, porównywano skuteczność pregabaliny, gabapentyny oraz duloksetyny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej łącznie u 1 523 chorych. W wyniku 6 miesięcy leczenia raportowano istotną przewagę duloksetyny względem pregabaliny oraz gabapentyny w zakresie redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, przy czym nie stwierdzono różnic w skuteczności klinicznej pregabaliny i gabapentyny. Różnice te wynikały jednak z większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali zalecane i skuteczne dawki duloksetyny, podczas gdy średnie dawki pregabaliny i gabapentyny były dużo niższe niż dawki wykazujące skuteczność w badaniach randomizowanych. Ponadto, porównanie wyjściowych cech demograficznych w grupach pacjentów, wykazało, że chorzy stosujący duloksetynę byli młodszy, z krótszym czasem od rozpoznania cukrzycy i neuropatii cukrzycowej oraz uprzednio częściej stosowali analgetyki opioidowe, standardowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne niż chorzy poddani leczeniu pregabalina lub gabapentyną.

W ramach niniejszego badania obserwacyjnego, pewna liczba pacjentów (2,6% całej populacji), która nie została włączona do porównania, otrzymywała także amitryptylinę. Autorzy badania wskazali na niechęć ordynowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych przez lekarzy, szczególnie u pacjentów w starszym wieku, ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń pracy serca, jej silny efekt antycholinergiczny oraz wywoływanie sedacji.

W ramach prospektywnego badania obserwacyjnego [23] oceniano efekty kliniczne pregabaliny u 54 pacjentów z ośrodkowym bólem neuropatycznym po wycięciu lędźwiowego krążka międzykręgowego. Zarówno pregabalina podawana w dawce 300 mg/dobę, jak i gabapentyna w zakresie dawek 900-1800 mg/dobę (w wyjątkowych sytuacjach klinicznych dawkę zwiększano do 3600 mg/dobę) skutecznie zmniejszyły nasilenie bólu neuropatycznego i zapobiegały konwersji bólu ostrego w ból przewlekły w czasie 12 miesięcy leczenia/ obserwacji. Między pregabalina, a gabapentyną nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali VAS oraz skali LANSS, zarówno po 6, jak i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia z powodu pooperacyjnego bólu neuropatycznego.

Efekty kliniczne zmiany gabapentyny na pregabalinę u chorych z bólem neuropatycznym wynikającym z neuropatii obwodowej analizowano w prospektywnym badaniu kohortowym [32]. Wyniki raportowane w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji wykazały, że zmiana leczenia wiązała się z poprawą w zakresie uśmierzania bólu neuropatycznego oraz mniej licznymi działaniami niepożądanymi, szczególnie w subpopulacji pacjentów, którzy wcześniej odpowiadali na leczenie gabapentyną, jakkolwiek dalsza analiza wskazała na znaczną redukcję nasilenia bólu także w subpopulacji chorych, wcześniej nieodpowiadających na gabapentynę. Co istotne, u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejszą terapię gabapentyną, zastosowanie pregabaliny wpłynęło na poprawę jakości życia ocenianej w skali EQ-5D VAS. Z kolei, w badaniu [33] obejmującym 32 pacjentów z neuralgią popółpaścową nie obserwowano istotnej różnicy w redukcji nasilenia bólu w skali VAS, przed oraz po zmianie gabapentyny na pregabalinę. Efekty konwersji leków w niniejszym badaniu obserwacyjnym sugerują, że skuteczna dawka pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej odpowiada 1/6 dawki gabapentyny. Autorzy badania wskazali jednocześnie na wyniki metaanalizy Cochrane'a [112], w której oszacowany parametr NNT dla pregabaliny wynosił 3,9 (95% CI: 3,1; 5,1), a dla gabapentyny – 3,9 (95% CI: 3; 5,7) w populacji chorych z popółpaścowym bólem neuropatycznym, a więc wskazywały na brak różnic między ww. lekami.

Wyniki kohortowego badania obserwacyjnego [27] oparte na rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały, że pregabalina stanowi istotne leczenie alternatywne u pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym opornym na gabapentynę. Mimo relatywnie małej grupy pacjentów uwzględnionych w obserwacyjnym badaniu [28], jego wyniki wskazały na skuteczne uśmierzanie bólu i redukcję objawów towarzyszących w wyniku stosowania pregabaliny w neuralgii nerwu trójdzielnego, odpornej na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe. Również w badaniu [26] potwierdzono, że stosowanie pregabaliny, zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego wiąże się z istotną redukcją nasilenia bólu neuropatycznego u chorych z radikulopatią w odcinku szyjnym lub lędźwiowo-krzyżowym. Na znamienne korzyści pregabaliny w monoterapii lub jako terapii dodanej (*add-on*) w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia bólu, jak i szerokiego spektrum zaburzeń współistniejących, takich jak zakłócenia snu, obniżenie nastroju,

niesprawność fizyczna oraz upośledzona jakość życia, wskazano także w kohortowych badaniach [29], [30] opartych na obserwacjach w praktyce klinicznej.

Wyniki interwencyjnych i obserwacyjnych badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy [31], [36], [37], [40], [41], [42], [43] stanowią dodatkowe potwierdzenie skuteczności klinicznej pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, a szczególnie w bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz neuralgii popółpaścowej.

Dodatkowo, w jednoramiennym badaniu [34] wykazano skuteczność pregabaliny stosowanej w dawce 600 mg/dobę w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego, z lub bez towarzyszącego bólu w obrębie twarzy, analogicznie jak w badaniu [28].

Pregabalina stosowana w zakresie dawek 150-600 mg/dobę w obserwacyjnym badaniu [35] w istotnie statystyczny sposób zmniejszała nasilenie bólu neuropatycznego, uczucie niepokoju i zaburzenia snu oraz była dobrze tolerowana w zróżnicowanej populacji pacjentów pochodzenia latynoamerykańskiego z rozpoznaniem obwodowej neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej, obwodowego bólu neuropatycznego indukowanego chemioterapią lub neuropatii związanej z zakażeniem wirusem HIV. Skuteczność pregabaliny w redukcji nasilenia bólu neuropatycznego potwierdzona została także w populacji pacjentów hemodializowanych [38], jak i u chorych z radikulopatią w wyniku spondylozytycznej [39].

W ramach pilotażowego badania bez grupy kontrolnej [44] oceniano efekty kliniczne pregabaliny w zakresie dawek 75-300 mg/dobę w grupie pacjentów z ośrodkowym bólem neuropatycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze konwencjonalne analgetyki lub źle je tolerowali. W okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie 3 miesiące, stosowanie pregabaliny wiązało się z redukcją szerokiego spektrum napadowych doznań bólowych oraz dobrą tolerancją leczenia, niemniej autorzy badania wskazali na konieczność potwierdzenia tych wyników w dużych, kontrolowanych badaniach klinicznych.

W publikacji [45] opisano natomiast 3 przypadki dotyczące zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu fantomowego po amputacji kończyny. U wszystkich pacjentów raportowano znaczną redukcję nasilenia bólu, a jednocześnie leczenie to pozwoliło na zastosowanie intensywnego leczenia nawracających owrzodzeń towarzyszących zapaleniu naczyń krwionośnych i w efekcie całkowite zagojenie zmian skórnych. W czasie leczenia pregabaliną, stopniowo zmniejszano dawki standardowych analgetyków, potencjalnie odpowiedzialnych za istotne działania niepożądane, aż do ich całkowitego wycofania.

7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową/ porównaniem pośrednim: [46], [47], [48], [49],
- 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57],
- 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: [58], [59], [60], [61],
- 18 analiz zbiorczych: [62], [63], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80].

Dodatkowo, zidentyfikowano także przeglądy systematyczne z agregacją danych [91], [92], [93] oraz analizę zbiorczą [94], które zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa pregabaliny (por. rozdz. 8.1. oraz 14.8.).

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.12., natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.6.

7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową [46] było oszacowanie i porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa 6 terapii stosowanych w bolesnej neuropatii cukrzycowej, tj. amitryptyliny, pregabaliny, gabapentyny, duloksetyny, duloksetyny w skojarzeniu z gabapentyną oraz wenlafaksyny. W metaanalizie opartej na wynikach 21 randomizowanych badań klinicznych oceniano odsetek pacjentów raportujących $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych, a także odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie $\geq 50\%$ redukcji nasilenia bólu wskazały na brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między:

- amitryptyliną i pregabalina (OR=0,71; 95% CrI: 0,30; 1,54),
- pregabalina i wenlafaksyną (OR=0,63; 95% CrI: 0,19; 1,74),
- gabapentyną i pregabalina (OR=1,44; 95% CrI: 0,71; 3,06).

W odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych, również nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między:

- wenlafaksyną i pregabalina (OR=0,99; 95% CrI: 0,19; 6,36),
- pregabalina i gabapentyną (OR=2,18; 95% CrI: 0,73; 6,68).

Raportowano natomiast istotną statystycznie różnicę między pregabalina, a amitryptyliną na korzyść pregabaliny (OR=0,31; 95% CrI: 0,11; 0,87). Względem amitryptyliny, lepszy profil bezpieczeństwa

wykazywała także gabapentyna, podczas gdy różnica między amitryptyliną, a wenlafaksyną oraz duloksetyną nie była statystycznie istotna.

Wyniki niniejszej metaanalizy były spójne z wynikami randomizowanego badania [6], w którym raportowano brak istotnych różnic między pregabalina, amitryptyliną oraz duloksetyną stosowanych w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej. Również autorzy badania RCT [13] wskazali na brak istotnych różnic między pregabalina, gabapentyną i duloksetyną, ale jednocześnie na szybszy początek działania analgetycznego w przypadku pregabaliny.

Do wyników randomizowanego badania [13] odwołują się także autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową [48], którą oparto na danych dotyczących 29 opcji terapeutycznych, wyekstrahowanych z 58 badań klinicznych uwzględniających łącznie 11 883 pacjentów z bólową neuropatią cukrzycową. Obserwacje z ww. metaanalizy zostały określone jako porównywalne do wyników przeglądu, który nie został uwzględniony w niniejszym opracowaniu (Wolff i wsp., 2010), a w którym wykazano porównywalne efekty analgetyczny lidokainy, amitryptyliny, kapsaicyny, gabapentyny oraz pregabaliny.

Z kolei, w badaniu wtórnym [47] przeprowadzono przegląd systematyczny z metaanalizą dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa opcji terapeutycznych w leczeniu popółpaścowego bólu neuropatycznego, jak i innych rzadziej opisywanych zespołów bólu neuropatycznego. W opracowaniu uwzględniono 50 badań klinicznych, w tym: 33 dotyczących leczenia neuralgii popółpaścowej, 2 – ośrodkowego bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego, 3 – ośrodkowego, poudarowego bólu neuropatycznego, 3 – bólu pourazowego oraz 9 badań dotyczących leczenia obwodowej neuropatii związanej z zakażeniem wirusem HIV. W metaanalizie sieciowej uwzględniającej dane z 28 badań dotyczących leczenia neuralgii popółpaścowej wykazano, że spośród najczęściej stosowanych preparatów w tym wskazaniu tj. pregabaliny, gabapentyny, amitryptyliny oraz 8% kapsaicyny w postaci plastrów, największą skutecznością względem placebo cechowała się pregabalina podawana w dawkach ≥ 300 mg/dobę. W przypadku pacjentów z poudarowym bólem neuropatycznym, w 3 odnalezionych badaniach RCT oceniano zastosowanie pregabaliny, amitryptyliny, lamotryginy lub karbamazepiny względem placebo, niemniej wykonanie porównań bezpośrednich, jak i pośrednich było niemożliwe ze względu na brak wystarczających danych. Dla oceny efektów leczenia ośrodkowego bólu neuropatycznego u chorych ze stwardnieniem rozsianym, zidentyfikowane badania RCT nie dotyczyły pregabaliny. Z kolei, leczenie pregabalina u pacjentów z pourazowym bólem neuropatycznym wiązało się z istotną redukcją nasilenia bólu w skali NRS, jak i liczbowo większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja bólu) względem placebo, podczas gdy stosowanie gabapentyny, uśmierzało ból oceniany w skali VAS ale nie było istotnie lepsze względem placebo w zakresie odsetka chorych raportujących $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu. W analizie dotyczącej leczenia obwodowego bólu neuropatycznego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, uwzględniono 1 badanie RCT, w którym stosowano pregabalina, niemniej jedynym preparatem wpływającym na istotną klinicznie poprawę była

miejscowo stosowana kapsaicyna, co pozostaje zgodne z rekomendacjami i wytycznymi praktyki klinicznej [47].

W ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą [49], przeprowadzone porównanie pośrednie obejmowało pregabalinę, ale w opracowaniu nie uwzględniono żadnego z analizowanych komparatorów. Niemniej, pregabalina w dawce 600 mg/dobę była (obok duloksetyny w dawce 120 mg/dobę) lekiem skutecznie zmniejszającym nasilenie bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową. Pozostałe badane preparaty, takie jak: okskarbazepina, lakoamid, topiramát, zonisamid oraz dekstrometorfan z chinidyną nie wykazywały wyraźnego efektu przeciwbólowego.

W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono także wyniki 2 najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczących terapii pregabalina, które opublikowane zostały w 2019 roku [50], [51]. Do metaanalizy [50] włączono 45 badań RCT trwających od 2 do 16 tygodni i obejmujących 11 906 pacjentów z bólem neuropatycznym, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w dawkach 150 mg, 300 mg oraz 600 mg/dobę względem placebo. Dostępne dowody naukowe wskazały na skuteczność kliniczną pregabaliny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej oraz mieszanego/ niesklasyfikowanego neuropatycznego bólu pourazowego. Nie wykazano skuteczności pregabaliny w leczeniu neuropatii obwodowej związanej z zakażeniem wirusem HIV, a dowody wskazujące na skuteczność leku u chorych z ośrodkowym bólem neuropatycznym zostały określone jako niewystarczające, jakkolwiek dane z 3 badań RCT wskazują na przewagę pregabaliny w dawce 600 mg/dobę względem placebo w zakresie odsetka pacjentów raportujących $\geq 30\%$, jak i $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych. Z kolei, do opracowania [51] włączono 28 badań RCT trwających od 3 do 20 tygodni i obejmujących 6 087 dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazały na istotną statystycznie korzyść z terapii pregabalina względem placebo w populacjach pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym, podczas gdy różnica w zakresie redukcji nasilenia bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wynika to z włączenia do metaanalizy badania dotyczącego leczenia rwy kulszowej, która poza komponentą neuropatyczną wykazuje cechy bólu receptorowego. Wyniki ww. badania wyraźnie odstają od wyników raportowanych w 3 pozostałych badaniach RCT, uwzględniających pacjentów z ośrodkowym bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego [156], [167] oraz ośrodkowym bólem poudarowym [177] i wskazujących na istotną przewagę pregabaliny. Poza znamiennej redukcją nasilenia bólu neuropatycznego, obserwowano także istotny wpływ pregabaliny na poprawę jakości snu, która zaburzona była przez odczuwany ból.

Autorzy przeglądu [51] wskazują na zbieżność raportowanych wyników z obserwacjami w innych badaniach wtórnych oceniających efekty kliniczne pregabaliny względem placebo w leczeniu bólu neuropatycznego. Wyniki metaanalizy [52] oraz [54] potwierdziły wysoką skuteczność pregabaliny w

leczeniu, odpowiednio w neuralgii popółpaścowej oraz bólowej neuropatii cukrzycowej. Istotną statystycznie przewagę pregabaliny względem placebo w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową w zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ($\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ redukcja nasilenia bólu), zmniejszenia zaburzeń snu i ogólnego wrażenia poprawy stanu klinicznego w ocenie pacjenta, raportowano także w metaanalizie [53].

Co istotne, stosowanie pregabaliny w leczeniu przewlekłego bólu wynikającego z neuropatii cukrzycowej lub neuralgii popółpaścowej wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów oraz możliwością normalnego funkcjonowania, co potwierdziły wyniki agregacji danych z 11 badań RCT kontrolowanych placebo [63]. Korzyści te wynikają nie tylko z uśmierzania bólu ale także wpływu pregabaliny na redukcję objawów towarzyszących bólowi neuropatycznego, m.in. zaburzeń snu, obniżonego nastroju i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych.

W odniesieniu do leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, efekty kliniczne pregabaliny u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego oceniano m.in. w ramach przeglądów systematycznych i metaanaliz [55], [59], [60] oraz w analizach zbiorczych [65], [66]. Wyniki badań włączonych do przeglądów [59], [60] oraz metaanalizy [55] wskazały na wysoką skuteczność kliniczną pregabaliny w terapii ośrodkowego bólu neuropatycznego, w stopniu porównywalnym do gabapentyny. Wyniki analiz zbiorczych również potwierdziły istotną i szybką redukcję nasilenia dolegliwości bólowych w wyniku zastosowania pregabaliny w porównaniu do placebo.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PREGABALINY

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pregabaliny (Egzysta®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w analizowanych wskazaniach klinicznych, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre* Lareb.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa pregabaliny, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 14.8.

8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PREGABALINY

Według informacji z Charakterystyki produktu leczniczego Egzysta® [81], dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pregabaliny oparte są na obserwacji ponad 8 900 pacjentów poddanych leczeniu, z których 5 600 stosowało pregabalinę w ramach podwójnie zamaskowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo. Działania/ zdarzenia niepożądane raportowane w czasie stosowania pregabaliny były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność, które stanowiły też najczęstszą przyczynę przerwania leczenia. Odsetek przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych we wszystkich badaniach kontrolowanych wynosił 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę oraz 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Z kolei, w ulotce informacyjnej dla pacjentów do produktu leczniczego Lyrica® opracowanej przez amerykańską agencję FDA [83] podano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w czasie stosowania pregabaliny u osób dorosłych (u $\geq 5\%$ pacjentów oraz dwukrotnie częściej niż w grupach placebo) należą: zawroty głowy, senność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, obrzęki, niewyraźne widzenie, wzrost masy ciała oraz trudności w koncentracji.

W Podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysta® [82] zamieszczonym na stronie internetowej URPLWMIpB, do istotnego zidentyfikowanego ryzyka zaliczono: zwiększenie masy ciała; obrzęk naczynioruchowy i obrzęk obwodowy; zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia i zwiększone ryzyko przypadkowego urazu; zdarzenia obserwowane po odstawieniu pregabaliny, takie jak: trudności z zasypianiem, ból głowy, nudności, uczucie lęku, biegunkę, objawy grypopodobne, drgawki, niepokój, depresję, ból, potliwość i zawroty głowy; interakcje z innymi produktami leczniczymi, które mogą prowadzić do nasilenia (zwiększenia) działań niepożądanych opisywanych dla tych produktów leczniczych; nastroj euforyczny; reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne; zastoinowa niewydolność serca; zaburzenia widzenia, a także nadużywanie, niewłaściwe użycie oraz zależność lekowa [82].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania pregabaliny uwzględniono także opracowania wtórne, w tym przegląd systematyczny z metaanalizą [91], którego celem było porównanie profilu bezpieczeństwa pregabaliny stosowanej w ramach badań RCT prowadzonych w zachodnich ośrodkach klinicznych względem danych z 2 badań RCT uwzględniających chorych pochodzenia japońskiego. Stosowanie pregabaliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej lub neuralgii popółpaścowej wiązało się najczęściej z występowaniem zawrotów głowy, senności, obrzęków obwodowych oraz wzrostu masy ciała, zarówno w zachodniej, jak i japońskiej populacji pacjentów. Zawroty głowy oraz senność raportowane były na początku leczenia pregabaliną, ale u większości pacjentów ustępowały w czasie terapii. Częstość występowania zawrotów głowy oraz senności była nieznacznie wyższa w populacji japońskiej, niemniej mogło to wynikać z większej ekspozycji na lek związanej z niższą, średnią masą ciała pacjentów w tej grupie (większa dawka w przeliczeniu na kg m.c.). Ryzyko wycofania z badania z powodu jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obu grupach, a ogólny profil bezpieczeństwa pregabaliny stosowanej w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego w populacji zachodniej oraz populacji japońskiej wydaje się być porównywalny [91].

Wyniki metaanalizy [92], do której włączono 38 badań RCT obejmujących zróżnicowane populacje pacjentów, wykazały, że 20 z 39 zidentyfikowanych działań/ zdarzeń niepożądanych (51%), było istotnie związanych ze stosowaniem pregabaliny. Należały do nich: zawroty głowy, zaburzenia koordynacji i równowagi, ataksja, podwójne lub/i niewyraźne widzenie, drżenie, senność, stan splątania, zaburzenia koncentracji, zaburzenia myślenia, euforia, astenia, zmęczenie, obrzęki, obrzęki obwodowe, suchość w jamie ustnej oraz zaparcie). Nie raportowano istotnego związku między stosowaniem pregabaliny a wystąpieniem ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych.

Obserwowano ponadto, że pregabalina wydaje się nie wykazywać interakcji farmakokinetycznych, niemniej możliwość wystąpienia interakcji farmakodynamicznych mogą nadal wpływać na tolerancję leku i ryzyko pojawienia się pewnych działań niepożądanych. W większości badań RCT uwzględnionych w metaanalizie [92], pregabalina stosowana była w monoterapii (w leczeniu zaburzeń lękowych, bólu neuropatycznego oraz fibromialgii), podczas gdy w leczeniu padaczki – najczęściej była lekiem dodanym

do terapii podstawowej. Ponieważ w niniejszej metaanalizie nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa pregabaliny w zależności od wskazania do jej stosowania, wpływ choroby podstawowej mógł mieć znaczenie dla ogólnej tolerancji leku. Zależność tę analizowano natomiast w opracowaniu [93], do którego włączono 22 badania RCT. Wyniki metaanalizy wskazały na porównywalną tolerancję pregabaliny w dawce 600 mg/dobę w 4 różnych populacjach pacjentów tj. z lekooporną padaczką częściową, zaburzeniami lękowymi, fibromialgią oraz bólem neuropatycznym, za wyjątkiem ryzyka wystąpienia ataksji raportowanej częściej u chorych z padaczką.

W analizie zbiorczej [94] uwzględniono 31 badań klinicznych dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu różnych zespołów bólu neuropatycznego. W wyniku agregacji danych wykazano, że:

- do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały zawroty głowy (24,3%) oraz senność (15,1%),
- z powodu wystąpienia zawrotów głowy oraz senności, z dalszego udziału w badaniach wycofanych zostało odpowiednio 4% oraz 1,9% chorych,
- większość przypadków zawrotów głowy oraz senności obserwowano w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia, a czasie 2 kolejnych tygodni raportowano ich ustępowanie,
- większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem oraz przejściowym charakterem i ustępowała przed zakończeniem badania,
- chorzy o niższej wyjściowej masie ciała wykazywali większą predyspozycję do wzrostu wagi w czasie leczenia.

Autorzy badania podkreślili, że celu minimalizacji ryzyka wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia pregabaliną zaleca się stopniowe zwiększanie dawki aż do najwyższej dawki tolerowanej, a także podawanie dawek początkowych i zwiększonych w porze wieczornej [94].

Z kolei, w publikacji [95] zestawiono zdarzenia niepożądane, jakie zgłaszane były do francuskiej bazy monitorowania bezpieczeństwa terapii *French Pharmacovigilance System* przez pacjentów leczonych pregabaliną lub gabapentyną w rzeczywistej praktyce klinicznej w okresie do 1995 roku do 2009 roku. Poza dobrze opisanymi działaniami/ zdarzeniami niepożądanymi o charakterze neuropsychiatrycznym, w opracowaniu tym wskazano na rzadko raportowane zdarzenia niepożądane, takie jak toksyczność hematologiczna w czasie stosowania pregabaliny oraz hepatotoksyczność w wyniku terapii gabapentyną.

Podsumowują, dostępne dane z badań klinicznych oraz obserwacji postmarketingowych z praktyki klinicznej wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa pregabaliny i dobrą tolerancję leku w zakresie dawek do 600 mg/dobę. Większość raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych była łagodnie/ umiarkowanie nasiloną, występowała na początku terapii i ustępowała po 2-4 tygodniach leczenia. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania pregabaliny były zawroty głowy i w mniejszym stopniu - uczucie senności.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina w dawce 75 mg, 150 mg i 300 mg, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, za wyjątkiem bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową.

Pregabalina, będąca interwencją wnioskowaną, oraz gabapentyna określane wspólnie jako gabapentynoidy, wykazują strukturalne podobieństwo do kwasu γ -aminomasłowego (GABA) – głównego neuroprzekaźnika hamującego w układzie nerwowym, niemniej żaden z tych leków nie wiąże się z receptorami typu GABA_A, GABA_B, jaki i receptorami dla benzodiazepin. Pregabalina jest selektywnym ligandem podjednostki α -2- δ napięciowozależnych kanałów wapniowych zlokalizowanych na zakończeniach neuronów w mózgu i rdzeniu kręgowym. Wiążąc się z wysokim powinowactwem do białkowej podjednostki kanału jonowego, pregabalina hamuje napływ jonów wapnia do komórek neuronalnych, co z kolei moduluje nadmierne uwalnianie pobudzających neuroprzekaźników takich jak m.in. glutaminian, norepinefryna, substancja P lub Peptyd pochodny genu kalcytoniny, oraz związane jest z analgetyczną, anksjolityczną oraz przeciwdrgawkową aktywnością leku. Ponieważ pregabalina nie blokuje kanałów sodowych, nie wykazuje potencjalnego wpływu na akcję serca, a ponadto nie hamuje działania dopaminy, serotoniny oraz norepinefryny [296], [303].

Po podaniu doustnym, pregabalina szybko ulega absorpcji i co istotne – wykazuje liniową farmakokinetykę. Farmakokinetyka liniowa powoduje, że relacja między dawką, a skutecznością leku jest bardziej widoczna i możliwa do przewidzenia. Biodostępność pregabaliny wynosi $\geq 90\%$ i jest niezależna od dawki. Zarówno maksymalne stężenie w surowicy krwi (C_{max}), jak i zmiany stężenia leku w czasie (AUC) rosną proporcjonalnie do dawki, zarówno pojedynczej (25-300 mg) oraz wielokrotnych (75-900 mg/dobę) [303].

Ponieważ pregabalina nie indukuje ani nie hamuje głównych izoenzymów cytochromu P450 i podlega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu, jej stosowanie nie wiąże się z ryzykiem rozwoju hepatotoksyczności. Pregabalina nie wykazuje również żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami, co pozwala na jej stosowanie przy współistnieniu wielu innych chorób. Stąd też jest lekiem z wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukowania działań niepożądanych oraz u chorych z bólem neuropatycznym towarzyszącym chorobie nowotworowej [303].

Zgodnie z zaleceniami w ChPL Egzysta®, leczenie pregabaliną w bólu neuropatycznym można rozpocząć od dawki 150 mg/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/dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach dawkę można zwiększyć do maksymalnej wynoszącej 600 mg/dobę [81].

Dawkowanie pregabaliny może być dostosowywane również po uwzględnieniu innych stosowanych leków, klirensu kreatyniny oraz tolerancji wcześniej stosowanych analgetyków. U większości pacjentów, skuteczna dawka pregabaliny wynosi 300 mg lub 600 mg/dobę, niemniej niektórzy chorzy uzyskują zadowalający efekt przeciwbólowy w wyniku stosowania niższych dawek leku. Stosowanie wyższych dawek pregabaliny zwiększa ryzyko jej nietolerancji. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia za pomocą dawek 300-600 mg/dobę nie osiąga się odpowiedniej redukcji nasilenia bólu, lub lek jest źle tolerowany w zakresie dawek 75-600 mg/dobę, należy przerwać terapię [303].

Skuteczność pregabaliny wykazano w szeregu badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, a jej efekty kliniczne najczęściej analizowane były u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, rzadziej w leczeniu neuropatii w przebiegu choroby nowotworowej i bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, a także w terapii przetrwałego bólu pooperacyjnego, neuralgii trójdzielnej i obwodowej neuropatii związanej z zakażeniem wirusem HIV. Wysoka skuteczność pregabaliny względem placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu neuropatycznego i objawów mu towarzyszących została udokumentowana w licznych metaanalizach oraz analizach zbiorczych, uwzględniających pacjentów z bólową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, z bólem pourazowym i pooperacyjnym, jak i bólem pochodzenia ośrodkowego, tj. po udarze lub uszkodzeniu rdzenia kręgowego. Wyniki i wnioski z ww. opracowań wtórnych zostały przedstawione w rozdz. 7.1. oraz 14.6. niniejszej Analizy klinicznej.

Za odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, na etapie analizy problemu decyzyjnego uznano amitryptylinę, wenlafaksynę, a także opcjonalnie – gabapentynę [296].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu: bolesnej neuropatii cukrzycowej [1], [2], [3], [4], [5], [6] oraz neuralgii popółpaścowej [7]-[8], [9]; 2 badania RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej [10], [11], a także 6 badań RCT, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny i gabapentyny w leczeniu: bolesnej neuropatii cukrzycowej [12], [13], bolesnej neuropatii obwodowej u osób poddawanych hemodializom [14]-[16], bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych [17] oraz po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [18], [19].

Odnaleziono także szereg badań o niższej wiarygodności, w tym 1 prospektywne badanie kohortowe porównujące pregabalinę i amitryptylinę w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej.

W większości badań klinicznych obserwowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmian nasilenia bólu ocenianego za pomocą różnych skali i kwestionariuszy, głównie w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej. Jednocześnie wyniki części badań pozostają niejednoznaczne, jak np. obserwacje z badania [2] sugerujące przewagę amitryptyliny względem pregabaliny, ocena niektórych punktów końcowych w badaniu [7]-[8] z przewagą pregabaliny względem amitryptyliny, a także wyniki badania [10] wskazujące na przewagę pregabaliny względem wenlafaksyny. Należy jednak wskazać na ograniczone wnioskowanie na podstawie wyżej wymienionych badań, cechujących się licznymi ograniczeniami obniżającymi poziom ich wiarygodności, takimi jak m.in.: nieodpowiednio zbilansowane grupy pacjentów pod względem cech klinicznych i demograficznych, jednoośrodkowy charakter badań czy brak zamaskowania. Na niską wiarygodność badania [7]-[8] uniemożliwiającą jednoznaczne wskazanie przewagi pregabaliny nad amitryptyliną w leczeniu neuralgii popółpaścowej, jak i ograniczone szanse przełożenia się raportowanych wyników na praktykę kliniczną, wskazuje również Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Rekomendacji nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 r. [296], [302].

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, po uwzględnieniu ograniczeń zidentyfikowanych badań RCT można wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej, ale także w leczeniu popółpaścowego bólu neuropatycznego. Ze względu na brak badań typu *head-to-head*, jak i przeciwwskazania do przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, wnioskowanie o przewadze któregośkolwiek z porównywanych preparatów w tym wskazaniu pozostaje aktualnie niemożliwe.

W odniesieniu do porównania efektów klinicznych pregabaliny względem wenlafaksyny w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej, wyniki raportowane w 2 badaniach RCT [10], [11], z których jedno dostępne jest tylko w postaci abstraktu, również są niejednoznaczne. Dotyczy to przede wszystkim badania RCT [10], w którym część ocenianych punktów końcowych wskazuje na przewagę pregabaliny, a część na brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Uwzględniając brak istotnej statystycznie różnicy między pregabalina a wenlafaksyna w badaniu [11] i opisanej w dostępnym abstrakcie, a także ograniczenia badania [10] dotyczące m.in. nieodpowiednio zbilansowanych grup pod względem wyjściowego nasilenia bólu, jak i możliwości ratunkowego stosowania paracetamolu po zakończeniu 4-tygodniowego okresu leczenia, a przed zebraniem końcowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii po 5 tygodniach obserwacji, można wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej pregabaliny i wenlafaksyny w leczeniu obwodowej, bólowej neuropatii cukrzycowej. Wnioski te znajdują potwierdzenie w wynikach metaanalizy sieciowej [46], które wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między pregabalina a wenlafaksyna w zakresie odsetka pacjentów raportujących $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu neuropatycznego.

Porównanie efektów klinicznych pregabaliny z gabapentyną na podstawie zidentyfikowanych badań RCT wskazało na brak istotnych różnic między grupami w zakresie leczenia bólowej neuropatii cukrzycowej [12], [13], bólu neuropatycznego u chorych hemodializowanych [14]-[16], jak i bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych [17]. W badaniu [13], średnia różnica zmian nasilenia bólu w skali VAS oszacowana przez autorów niniejszej analizy i wskazująca na różnicę między grupami nie była potwierdzona w obliczeniach autorów badania, a zapis w referencyjnej publikacji [13] sugeruje brak istotnych różnic między pregabalina i gabapentyną.

Jednocześnie wyniki kohortowych badań retrospektywnych [24], [25] sugerują, że pacjenci z neuralgią popółpaścową nie są wystarczająco skutecznie leczeni zarówno pregabalina, jak i gabapentyna, ze względu na stosowanie suboptymalnych lub minimalnie skutecznych dawek tych leków.

Obserwacje z badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny i gabapentyny u pacjentów z ośrodkowym bólem neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego wskazują na brak istotnych różnic między grupami, niemniej wyniki te nie są wiążące we wnioskowanym wskazaniu obejmującym leczenie bólu neuropatycznego, ze względu na traktowanie gabapentyny jako dodatkowego (opcjonalnego) komparatora, ale także zarejestrowanie i wskazanie do stosowania gabapentyny tylko w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego.

Należy podkreślić, że rozbieżne wyniki raportowane w kilku badaniach klinicznych mogą wynikać z zastosowania różnego dawkowania pregabaliny w różnym okresie obserwacji (fazy titracji, fazy leczenia podtrzymującego itp.), jak i z wykorzystania różnego rodzaju narzędzi do pomiaru nasilenia bólu, będącego doznaniem bardzo subiektywnym.

Wnioskowaną populację docelową do stosowania produktu leczniczego Egzysto® stanowią dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego. Niemniej, przygotowana dokumentacja nie dotyczy leczenia bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową.

Ponieważ interwencja wnioskowana jest odpowiednikiem produktu leczniczego Lyrica® refundowanego ze środków publicznych we wskazaniu "Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym", wnioski o refundację produktu leczniczego Egzysto® w ww. wskazaniu są składane oddzielnie [296].

Uwzględniając brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pregabaliny oraz amitryptyliny w leczeniu zespołów bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego, innych niż bolesna neuropatia cukrzycowa oraz neuralgia popółpaścowa, jak i brak badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących pregabalina z amitryptylina w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego oraz przeciwwskazania do porównania pośredniego dla wskazania: ośrodkowy ból neuropatyczny po urazie rdzenia kręgowego, można uznać, że populacja pacjentów oceniana w badaniach RCT włączonych do niniejszego

opracowania częściowo odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania pregabaliny w analizowanych wskazaniach, a jej reprezentatywność należy ocenić jako umiarkowaną.

Co istotne, większość randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy przeprowadzona była w pojedynczych ośrodkach klinicznych w Indiach, Pakistanie i Turcji, a wpływ zróżnicowania etnicznego na efekty kliniczne pregabaliny i wybranych komparatorów nie był analizowany.

Dawka pregabaliny stosowana w badaniach klinicznych w znacznej mierze odpowiadała dawkowaniu zalecanemu w Charakterystyce produktu leczniczego. Dawka pregabaliny stosowana w bezpośrednich porównaniach względem amitryptyliny zawierała się w przedziale 150-600 mg/dobę [1], [5], [6], [9], za wyjątkiem badań cechujących się najniższym poziomem wiarygodności tj. badania [2], w którym wynosiła 75-300 mg/dobę oraz badania [7]-[8], gdzie wynosiła zaledwie 75-150 mg/dobę. Dodatkowo w badaniu [3] ocenianą interwencją była pregabalina w formie o przedłużonym uwalnianiu. Niskie dawki pregabaliny wynoszące 75-150 mg/dobę stosowano także w badaniu [10]. Dawkowanie pregabaliny było potencjalnie odpowiednie w badaniach porównujących ją z gabapentyną w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej [12] i bólu neuropatycznego w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych [17] i po urazie rdzenia kręgowego [18], [19]. Natomiast w badaniu [13] pregabalinę stosowano w zakresie dawek 75-300 mg/dobę, a w badaniu [14]-[16] – w niskiej dawce wynoszącej 75 mg/dobę, niemniej należy podkreślić, że w badaniu tym ocenianą populację stanowili chorzy z niewydolnością nerek i poddawani hemodializom. Dodatkowo, ponieważ większość badań RCT przeprowadzona była w indyjskich, pakistańskich i tureckich ośrodkach klinicznych, autorzy badań [1], [3], [13] zwrócili uwagę na obserwowane działanie analgetyczne pregabaliny w niższych dawkach niż pierwotnie zakładane i rekomendowane. Efekt ten może wynikać z ogólnie niższej średniej masy ciała mieszkańców tych krajów, na co wskazuje również autor opracowania wtórnego [80] w kontekście porównania bezpieczeństwa pregabaliny stosowanej w populacji zachodniej i populacji japońskiej.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, jak i możliwość indywidualnego dopasowywania dawki pregabaliny w zależności od reakcji chorego, zarówno pod kątem działania analgetycznego, jak i tolerancji leczenia, **reprezentatywność interwencji w zdecydowanej większości badań RCT należy ocenić umiarkowanie wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla dawek leku mieszczących się w zakresie terapeutycznym.**

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest umiarkowanie wysokie, ze względu na częściową reprezentatywność populacji chorych, jak i reprezentatywność zastosowanej interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: stopień redukcji nasilenia bólu względem wartości wyjściowych oceniany za pomocą różnych skali i kwestionariuszy, szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie, jak i wpływ bólu neuropatycznego i zastosowanego leczenia na jakość życia chorych, nasilenie objawów depresyjnych czy funkcjonowanie w życiu codziennym.

Zidentyfikowane badania kliniczne włączone do niniejszej analizy cechują się licznymi ograniczeniami (por. rozdz. 10), jak i zróżnicowanym poziomem wiarygodności, zarówno w odniesieniu do badań randomizowanych (por. 14.9.), nierandomizowanych badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych ocenianych w skali NOS (por. 14.11.), jak i badań jednoramiennych ocenianych według kryteriów NICE (por. 14.10.).

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pregabaliny oraz amitryptyliny w leczeniu zespołów bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego, innych niż bolesna neuropatia cukrzycowa oraz neuralgia popółpaścowa,
- brak badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pregabaliny oraz amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego,
- ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych badań RCT potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego (w zakresie okresu leczenia oraz ocenianych punktów końcowych), odstąpiono od jego wykonania,
- brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników zidentyfikowanych badań, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną lub gabapentyną w leczeniu określonych zespołów bólu neuropatycznego, ze względu na: zastosowanie ocenianych preparatów w różnych dawkach/ różnym zakresie dawek, różny okres leczenia/ obserwacji, zastosowanie różnych narzędzi/ skal do oceny skuteczności leczenia, jak i zastosowania pregabaliny lub gabapentyny w różnej postaci,
- zidentyfikowano tylko 1 pełnotekstowe badanie RCT opublikowanego w języku angielskim, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny z wenlafaksyną w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej,
- brak kohortowych badań o niższej wiarygodności oceniających efekty stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny,
- zidentyfikowano tylko 2 badania RCT, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny z gabapentyną w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego tj. bólu po urazie rdzenia kręgowego, a także 1 obserwacyjne badanie prospektywne, w którym porównywano efekty stosowania pregabaliny i gabapentyny w leczeniu ostrego bólu neuropatycznego po operacji przepukliny dysku lędźwiowego,
- brak badań RCT bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pregabaliny oraz gabapentyny w leczeniu neuralgii popółpaścowej; zidentyfikowano 1 obserwacyjne badanie retrospektywne, w

którym porównywano efekty stosowania pregabaliny i gabapentyny w leczeniu neuralgii popółpaścowej,

- brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pregabaliny względem wybranych komparatorów w leczeniu zespołów bólu neuropatycznego takich jak, m.in.: ból neuropatyczny w przebiegu zakażenia wirusem HIV, ból po amputacji, przetrwały ból pooperacyjny,
- w zakresie stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego po amputacji (ból fantomowy) zidentyfikowano tylko serię przypadków [45],
- w zakresie stosowania pregabaliny w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego zidentyfikowano tylko jednoramienne badania pilotażowe [44],
- uwzględniono 3 badania RCT dostępne tylko w postaci abstraktu: [4], [9], [11],
- uwzględniono 2 abstrakty dotyczące badań jednoramiennych [40], [41],
- zidentyfikowano tylko 3 meta-analizy sieciowe dotyczące leczenia bólu neuropatycznego, w których uwzględniono pregabalinę, przy czym tylko w jednym opracowaniu przedstawiono wyniki bezpośrednich/pośrednich porównań pregabaliny względem wybranych komparatorów tj. amitryptyliny, wenlafaksyny oraz gabapentyny,
- do niniejszej Analizy włączono przeglądy systematyczne z i bez meta-analizy oraz analizy zbiorcze, które dotyczyły tylko oceny efektów klinicznych pregabaliny (nie uwzględniono innych przeglądów i meta-analiz, które obejmowały również inne preparaty/ metody stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego,
- zidentyfikowano rozbieżność między pewnymi wynikami przedstawionymi w referencyjnych publikacjach, a wynikami obliczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszej Analizy.

Ograniczenia badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej

- badania przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym: [1], [2], [4], [10], [13], [14]-[16], [17] [19],
- badania przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*): [1], [6], [14]-[16], [18], [19],
- badania przeprowadzone bez zamaskowania (otwarte): [3], [4], [7]-[8], [13], [14]-[16], [17],
- badania przeprowadzone z pojedynczym zamaskowaniem: [2], [19],
- brak informacji o zamaskowaniu w referencyjnej publikacji: [5], [9], [18],
- mała liczba pacjentów w grupach (<30 chorych w ramieniu): [6], [7]-[8], [17], [18], [19],
- brak oceny bezpieczeństwa terapii: [2], [5],
- niedokładny opis analizy bezpieczeństwa: [7]-[8] (brak informacji o rodzajach oraz częstotliwości występowania działań/ zdarzeń niepożądanych),
- brak pełnych tekstów badań: [4] (brak dostępu do pełnego tekstu), [9] (dostępny tylko abstrakt), [11] (pełnotekstowa publikacja w języku perskim),
- w badaniu [3] zastosowano pregabalinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (SR); ze względu na odnalezienie relatywnie niewielu wiarygodnych badań typu *head-to-head* oraz dawkowanie pregabaliny SR w badaniu [3] wynoszące 75-300 mg/dobę, a więc częściowo zawierające się w

zalecanym dawkowaniu produktu leczniczego Egzysta® na dobę, wyniki ww. badania zostały uwzględnione w Analizie,

- w badaniu [3] oszacowanie średniej różnicy zmian (względem wartości wyjściowych) między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji, w której przedstawiono tylko mediany nasilenia bólu bez parametrów rozrzutu,
- w publikacji dotyczącej badania [2] brak jest jasnych kryteriów włączenia do badania, jak i charakterystyki wyjściowej pacjentów pod względem cech klinicznych,
- w badaniu [1] kryterium włączenia był wiek powyżej 16 lat, a w badaniu [18] – powyżej 14 lat,
- w publikacji dotyczącej badania [5] nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do poszczególnych grup; podstawowe dane przedstawiono łącznie mimo, że badanie było przeprowadzone w grupach równoległych,
- w badaniu [7]-[8] do grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną włączono dużo więcej pacjentów z neuralgią popółpaścową 4. stopnia (20% vs 8%) oraz bardzo silnym bólem tj. w 5. stopniu ciężkości (16% vs 8%),
- w badaniu [7]-[8] przeprowadzono analizę *per-protocol* (PP),
- w badaniu [10] oszacowanie średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz średniej różnicy zmian między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w referencyjnej publikacji, w której przedstawiono tylko średnie wartości nasilenia bólu bez parametrów rozrzutu,
- w badaniu [12] zastosowano enakarbil gabapentyny będący prolekiem,
- w abstrakcie [4] nie podano informacji dotyczących dawkowania pregabaliny oraz amitryptyliny (jednocześnie, ze względu na brak pełnego tekstu badania nie można wykluczyć, że stosowane dawki były zgodne z zalecanymi, stąd też wyniki ww. badania na podstawie abstraktu zostały uwzględnione w Analizie),
- w abstrakcie [11] nie podano rodzaju skali, za pomocą której oceniano skuteczność leczenia.

Ograniczenia w badaniach o niższej wiarygodności i opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej:

- brak pełnotekstowych publikacji [40], [41],
- badania bez grupy kontrolnej (jednoramienne): [31], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [42], [43], [44],
- opis zaledwie 3 przypadków: [45],
- badania retrospektywne: [24], [25],
- badania prawdopodobnie prospektywne: [43], [33], [37], [42],
- niewielka liczba uwzględnionych pacjentów (<50 w przypadku badań jednoramiennych; <50/grupę w przypadku badań z grupą kontrolną): [20], [23], [32], [33], [38], [44],
- brak danych na temat sponsora: [33], [34], [39], [42], [44], [45],
- brak dokładnych danych na temat dawkowania stosowanych leków: [26], [27]-[30], [31],
- analizy *post-hoc* wyników badań: [21], [22], [26], [27]-[30],

- brak oceny bezpieczeństwa terapii: [21], [22], [23], [24], [25],
- badania jednośrodkowe: [20], [23], [32], [34], [44],
- brak danych czy badanie było wielośrodkowe czy jednośrodkowe: [33], [39], [42], [45],
- krótki okres leczenia (≤ 4 tygodnie): [33], [36],
- brak danych na temat wymaganego wieku chorych w kryteriach włączenia do badania: [32], [33], [34], [39], [42], przy czym bazując na charakterystykach wyjściowych pacjentów we wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli,
- głównym celem badania [22] było porównanie duloksetyny z pregabalina/gabapentyną; w związku z czym nie przeprowadzono formalnego porównania (analizy statystycznej) dla porównania pregabaliny z gabapentyną,
- ocena jedynie drugorzędowych punktów końcowych - średnich dziennych dawek stosowanych interwencji: [25],
- badania uwzględniające porównanie pregabaliny z innymi, bliżej niezdefiniowanymi terapiami przeciwbólowymi (innymi terapiami - łącznie): [26], [27]-[30].

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą we ich włączeniu do analizy.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Wyniki raportowane w większości randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy wskazały na porównywalną skuteczność kliniczną pregabaliny względem amitryptyliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową.
- II. Na podstawie mniej wiarygodnego badania RCT przedstawionego w 2 publikacjach dla różnych okresów obserwacji można również wnioskować o porównywalnych efektach klinicznych pregabaliny i amitryptyliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej.
- III. Ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych i przeciwskazania do wykonania porównania pośredniego, wnioskowanie o efektach stosowania pregabaliny względem amitryptyliny w ośrodkowym bólu neuropatycznym pozostaje aktualnie niemożliwe.
- IV. Wnioskowanie odnośnie efektów stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej jest utrudnione ze względu na brak jednoznacznych wyników w jedynym pełnotekstowym badaniu klinicznym (w grupach pacjentów o niezbilansowanym wyjściowym nasileniu bólu), podczas gdy wynik w badaniu RCT dostępnym tylko w postaci abstraktu wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.
- V. Porównanie efektów klinicznych pregabaliny z komparatorem opcjonalnym – gabapentyną wskazało na porównywalną skuteczność obu leków określaną wspólnie jako gabapentynoidy w leczeniu nie tylko bolesnej neuropatii cukrzycowej, ale także w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u osób hemodializowanych, po uszkodzeniu nerwów obwodowych oraz po urazie rdzenia kręgowego.
- VI. Dostępne dowody naukowe wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa pregabaliny; większość raportowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem i ustępowała samoistnie bez konieczności przerywania terapii.
- VII. Wyniki metaanalizy sieciowej [46] wykazały brak istotnych statystycznie różnic między pregabalina, a amitryptylina oraz wenlafaksyna w zakresie odsetka pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową raportujących istotną klinicznie ($\geq 50\%$) redukcję nasilenia bólu względem wartości wyjściowych. Na zbliżoną skuteczność kliniczną pregabaliny, amitryptyliny i gabapentyny w leczeniu neuropatii cukrzycowej wskazują także autorzy metaanalizy sieciowej [48].
- VIII. Wyniki analiz zbiorczych potwierdziły, że stosowanie pregabaliny wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów oraz umożliwia ich normalne funkcjonowanie, co wynika nie tylko z uśmierzania bólu ale także wpływu leczenia na redukcję objawów towarzyszących bólowi neuropatycznemu, takich jak m.in. zaburzenia snu, objawy depresyjne i ograniczenia w pełnieniu ról społecznych.
- IX. Podsumowując, pregabalina stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego oraz ośrodkowego. Uwzględniając liczne ograniczenia zidentyfikowanych badań klinicznych można wnioskować o porównywalnej skuteczności pregabaliny względem amitryptyliny, wenlafaksyny oraz gabapentyny.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania RCT

Pregabalina vs amitriptylina

- [1] Bansal D, Bhansali A, Hota D, i wsp. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med.* 2009 Oct;26(10):1019-26.
- [2] Soomro IA, Ahmad F, Ahmad N. Comparison between the efficacy of pregabalin and amitriptyline in alleviating pain associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pak Armed Forces Med J* 2018; 68 (2): 198-201.
- [3] Daniel SR, Badyal DK, Jacob JJ, Kaur J. Efficacy and safety of pregabalin versus amitriptyline in patients with painful diabetic neuropathy. *Int J Adv Med.* 2018; Jun;5(3):716-721.
- [4] Arshad I, Zulfiqar H, Shafi B. To compare the efficacy of pregabalin and amitriptyline for pain relief in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Pioneering Medical Sciences* 2018; 8:2 (21-25).
- [5] Shabbir B, Shafi F, Mahboob F. Amitriptyline Vs Pregabalin in Painful Diabetic Neuropathy A Randomised Placebo-Based Study. *P J M H S;* 2011;5:745–7.
- [6] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, i wsp. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2451-8.
- [7] Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, i wsp. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20(2):89-94.
- [8] Achar A, Bisai S, Biswas R, i wsp. Amitriptyline versus pregabalin in post herpetic neuralgia: A randomized clinical trial. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 145-9.
- [9] Gabrani A, Dobi D, Tomori S i wsp. Effectiveness of pregabalin compared with amitriptyline in acute Herpetic Neuralgia. *Neurology [Internet].* 2016;86(16).

Pregabalina vs wenlafaksyna

- [10] Razazian N, Baziyar M, Moradian N, i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh).* 2014 Jul;19(3):192-8.
- [11] Kardanpour N, Khorvash F, Khorvash F, Memarzadeh M. A comparative study on the effect of duloxetine hydrochloride, venlafaxine hydrochloride, and pregabalin on the sensory symptoms in patients with diabetic polyneuropathy. *Journal of Isfahan Medical School;* 2018 35:462 (1885-1891).

Pregabalina vs gabapentyna

- [12] Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, i wsp. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2013 Jul;13(6):485-96. (NCT00643760).
- [13] Devi P, Madhu K, Ganapathy B, i wsp. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Indian J. Pharmacol.* 2012;44:51–56.
- [14] Solak Y, Biyik Z, Atalay H, i wsp. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(8):710–717.
- [15] Atalay H, Solak Y, Biyik Z, i wsp. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clin Drug Investig.* 2013 Jun;33(6):401-8.
- [16] Biyik Z, Solak Y, Atalay H, i wsp. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol.* 2013 Jun;45(3):831-7.
- [17] Kelle B, Yavuz F, Yasar E, i wsp. The Efficacy of Gabapentin and Pregabalin in the Treatment of Neuropathic Pain due to Peripheral Nerve Injury. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2012; 20(4): 300-305.
- [18] Yilmaz B, Yasar E, Köroglu Ö, i wsp. Gabapentin vs. Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury: A Crossover Study. *Turk J Phys Med Rehab* 2014;61:1-5.

- [19] Kaydok E, Levendoglu F, Ozebril MO, Karahan AY. Comparison of the efficacy of gabapentin and pregabalin for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. A crossover study. *Acta Medica Mediterranea* 2014; 30: 1343-1348.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [20] Sankar V, Oommen AE, Thomas A, i wsp. Efficacy, Safety and Cost Effectiveness of Amitriptyline and Pregabalin in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Indian J Pharm Sci* 2017;79(4):646-650.
- [21] Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, i wsp. Pregabalin and gabapentin in matched patients with peripheral neuropathic pain in routine medical practice in a primary care setting: Findings from a cost-consequences analysis in a nested case-control study. *Clin Ther.* 2010 Jul;32(7):1357-70.
- [22] Happich M, Schneider E, Boess FG i wsp. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain.* 2014;30(10):875-885.
- [23] Dolgun H, Turkoglu E, Kertmen H, i wsp. Gabapentin versus pregabalin in relieving early post-surgical neuropathic pain in patients after lumbar disc herniation surgery: a prospective clinical trial. *Neurol Res.* 2014 Dec;36(12):1080-5.
- [24] Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1655-70.
- [25] Johnson P, Becker L, Halpern R, Sweeney M. Real-World Treatment of Post-herpetic Neuralgia with Gabapentin or Pregabalin. *Clinical Drug Investigation* 2013; 33:35-44.
- [26] Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, i wsp. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int.* 2010 Jun;30(8):1005-15.
- [27] Saldaña MT, Pérez C, Navarro A, Masramón X, Rejas J. Pain alleviation and patient-reported health outcomes following switching to pregabalin in individuals with gabapentin-refractory neuropathic pain in routine medical practice. *Clin. Drug Investig.* 2012;32:401-12.
- [28] Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, i wsp. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Cephalalgia.* 2009 Jul;29(7):781-90.
- [29] Navarro A, Saldaña MT, Pérez C, i wsp. Patient-reported outcomes in subjects with neuropathic pain receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Pain Med.* 2010 May;11(5):719-31.
- [30] Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, i wsp. Clinical and resource utilization patterns in patients with refractory neuropathic pain prescribed pregabalin for the first time in routine medical practice in primary care settings in Spain. *Pain Med.* 2013 Dec;14(12):1954-63.
- [31] Crawford ME, Poulsen PB, Schiøttz-Christensen B, i wsp. Real-life efficacy of pregabalin for the treatment of peripheral neuropathic pain in daily clinical practice in Denmark: the NEP-TUNE study. *J Pain Res.* 2016 May 20;9:293-302. (NCT01524796)
- [32] Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2010 Mar;11(3):456-65.
- [33] Ifuku M, Iseki M, Hidaka, i wsp. Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. *Pain Med.* 2011 Jul;12(7):1112-6.
- [34] Obermann M, Yoon MS, Sensen K, i wsp. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia.* 2008 Feb;28(2):174-81. bez kontroli
- [35] Xochilcal-Morales M, Castro EM, Guajardo-Rosas J, i wsp. A prospective, open-label, multicentre study of pregabalin in the treatment of neuropathic pain in Latin America. *Int J Clin Pract.* 2010 Aug;64(9):1301-9.
- [36] Baron R, Brunnmüller U, Brassler M, i wsp. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: Open-label, non-comparative, flexible-dose study. *Eur J Pain.* 2008 Oct;12(7):850-8.
- [37] Perez-Lloret S, Rojas GM, Menoni MC, i wsp. Pregabalin beneficial effects on sleep quality or health-related quality of life are poorly correlated with reduction on pain intensity after an 8-week treatment course. *Clin Neuropharmacol.* 2012 Jan-Feb;35(1):21-4.
- [38] Otsuki T, Higuchi T, Yamazaki T, Okawa E, Okada K, M Abe. Efficacy and Safety of Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clinical drug investigation.* 2017;37(1):95-102

- [39] Lo YL, Cheong PW, George JM i wsp. Pregabalin and Radicular Pain Study (PARPS) for Cervical Spondylosis in a Multiracial Asian Population. *J Clin Med Res.* 2014;6(1):66-71.
- [40] Anastassiou E., Iatrou C., Vlaikidis N, i wsp. Assessing the impact of pregabalin treatment on pain, quality of sleep and general well-being in Greek patients with neuropathic pain. *Eur J Pain Suppl.* 2010;4(1):140.
- [41] Orts A, Salvachua R, Ruiz G. The effect of pregabalin on postherniorrhaphy inguinal neuralgia. *Eur J Pain Suppl.* 2010;4(1):86.
- [42] Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, i wsp. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med.* 2008 Nov;9(8):1202-8.
- [43] Satoh J, Yagihashi S, Baba M, i wsp. Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2011 Nov 30;2(6):457-63.
- [44] Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol.* 2009 Oct;256(10):1773-4.
- [45] Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Phantom limb pain in patients with severe cryoglobulinemic vasculitis: Usefulness of long-term pregabalin treatment. *J Musculoskelet Pain* 2012;20(4):306–9.

C. Opracowania (badania) wtórne

- [46] Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, i wsp. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: 705-714.
- [47] Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, i wsp. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *Int J Clin Pract.* 2014 Jul;68(7):900-18.
- [48] Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, i wsp. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2014 Feb;14(2):167-84.
- [49] Ney JP, Devine EB, Watanabe, i wsp. Comparative efficacy of oral pharmaceuticals for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: meta-analysis and indirect treatment comparisons. *Pain Med.* 2013 May;14(5):706-19.
- [50] Derry S, Bell RF, Straube S, i wsp. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 23;1:CD007076.
- [51] Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, i wsp. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2019 Jan 21;9(1):e023600.
- [52] Wang SL, Wang H, Nie HY, i wsp. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9167.
- [53] Yin J, Pan Y, Zeng Z, i wsp. Efficacy of pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(11):20693-20701.
- [54] Zhang SS, Wu Z, Zhang LC, i wsp. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:147–59.
- [55] Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, i wsp. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Nov;95(11):2180-6.
- [56] Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain.* 2017 May;158(5):775-783.
- [57] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, i wsp. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia.* 2012; 115(2): 428–442.
- [58] Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. *Pain Med.* 2013 Nov;14(11):1681-8.
- [59] Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Sep;64(9):851-8.
- [60] Kaya YE. An evaluation of gabapentin and pregabalin usage in the treatment of neuropathic pain related to spinal cord injury. *Ann Med Res* 2019;26(3):517-24.

- [61] Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2010 Oct;26(10):2411-9.
- [62] Parsons B, Argoff CE, Clair A, Emir B. Improvement in pain severity category in clinical trials of pregabalin. *Journal of Pain Research* 2016; 9 (779-785).
- [63] Vinik A, Emir B, Cheung R, Whalen E. Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. *Clin Ther.* 2013 May;35(5):612-23.
- [64] Vinik A, Emir B, Parson B, i wsp. Prediction of pregabalin-mediated pain response by severity of sleep disturbance in patients with painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia. *Pain Medicine (United States)* 2014; 15(4): 661 - 670.
- [65] Parsons B, Sanin L, Yang Ri wsp. Efficacy and safety of pregabalin in patients with spinal cord injury: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Dec;29(12):1675-83.
- [66] Cardenas DD, Emir B, Parsons B. Examining the Time to Therapeutic Effect of Pregabalin in Spinal Cord Injury Patients With Neuropathic Pain. *Clin Ther.* 2015 May 1;37(5):1081-90.
- [67] Markman JD, Jensen TS, Semel D, i wsp. Effects of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain Previously Treated with Gabapentin: A Pooled Analysis of Parallel-Group, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trials. *Pain Pract.* 2017 Jul;17(6):718-728.
- [68] Parsons B, Li C. The efficacy of pregabalin in patients with moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2016 May;32(5):929-37.
- [69] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care.* 2008;31:1448-1454.
- [70] Arnold LM, McCarberg BH, Clair AG, i wsp. Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad Med.* 2017 Nov;129(8):921-933.
- [71] Semel D, Murphy TK, Zlateva G, i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract.* 2010 Nov 5;11:85.
- [72] Parsons B, Fujii K, Nozawa K, i wsp. The efficacy of pregabalin for the treatment of neuropathic pain in Japanese subjects with moderate or severe baseline pain. *J Pain Res.* 2019 Mar 22;12:1061-1068.
- [73] Parsons B, Pan X, Xie L, i wsp. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin for postherpetic neuralgia in Chinese and international patients. *J Pain Res.* 2018;11:1699-1708.
- [74] Serpell M, Latymer M, Almas M, i wsp. Neuropathic pain responds better to increased doses of pregabalin: An in-depth analysis of flexible-dose clinical trials. *J Pain Res.* 2017;10:1769-1776.
- [75] Almas M, Parsons B, Whalen E. Prediction of therapeutic response to pregabalin in subjects with neuropathic pain. *Curr Med Res Opin.* 2018 Dec;34(12):2041-2052.
- [76] Perez C, Latymer M, Almas M, i wsp. Does Duration of Neuropathic Pain Impact the Effectiveness of Pregabalin? *Pain Pract.* 2017;17(4):470-9.
- [77] Parsons B, Emir B, Clair A. Temporal analysis of pain responders and common adverse events: when do these first appear following treatment with pregabalin. *J Pain Res.* 2015 Jun 29;8:303-9.
- [78] Parsons B, Emir B, Knapp L. Examining the Time to Improvement of Sleep Interference With Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia. *Am J Ther.* 2015 Jul-Aug;22(4):257-68.
- [79] Sharma U, Griesing T, Emir B, Young JP Jr. Time to onset of neuropathic pain reduction: A retrospective analysis of data from nine controlled trials of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia. *Am J Ther.* 2010;17:577-585.
- [80] Ogawa S, Arakawa A, Hayakawa K, Yoshiyama. Pregabalin for Neuropathic Pain: Why Benefits Could Be Expected for Multiple Pain Conditions. *Clin Drug Investig.* 2016 Nov;36(11):877-888.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

[81] Charakterystyka produktu leczniczego Egzysta®.

URPLWMI PB

- [82] Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysta przeznaczone do publicznej wiadomości. <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Egzysta-streszczenie-RMP.pdf>, czerwiec 2019.

FDA

- [83] Lyrica (pregabalin) label. Revised: 5/2018.
- [84] Medication guide. Lyrica. <https://www.fda.gov/media/76602/download>, czerwiec 2019.
- [85] Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): October - December 2018. <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-22>, czerwiec 2019.

LAREB

- [86] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=N03AX16&drug=PREGABALINE>, czerwiec 2019.
- [87] Härmark L, Puijtenbroek van EP, Straus S, Grootheest van AC. Intensive Monitoring of Pregabalin; results from an Observational, Web-Based, Prospective Cohort Study in the Netherlands Using Patients as a Source of Information. *Drug Safety*. 2011; 34(3):221-231.
- [88] Härmark LVD, Puijtenbroek van EP, Grootheest van AC. Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: the case of pregabalin. *PEDS*. 2011; 20(6):591-597.
- [89] Winterfeld U, Paul Merlob P, Baud D, i wsp. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2016; 86(24):2251-2257.
- [90] Winterfeld U, de Vries L. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin: preliminary results of collaborative ENTIS and motherisk study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100(7):519-559.

Opracowania wtórne

- [91] Ogawa S, Satoh J, Arakawa A, i wsp. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west. *Drug Saf*. 2012 Oct 1;35(10):793-806.
- [92] Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, i wsp. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2011;52:826–36.
- [93] Zaccara G, Perucca P, Gangemi PF. The adverse event profile of pregabalin across different disorders: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;68(6):903-12.
- [94] Freynhagen R, Serpell M, Emir B, i wsp. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract* 2015;15:47–57.
- [95] Fuzier R, Serres I, Guitton E, i wsp. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2013 Jan;36(1):55-62.

Badania pierwotne

- [96] Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, i wsp. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 May;29(3):177-82.
- [97] Calkins A, Shurman J, Jaros M, i wsp. Peripheral Edema and Weight Gain in Adult Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) Receiving Gabapentin Enacarbil (GEn) or Pregabalin Enrolled in a Randomized Phase 2 Trial (I6-1.004). *Neurology* 2014; 82 (10 Supplement).

E. Badania nieopublikowane

- [98] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00892008> (Pregabalin (Lyrica) Action In Neuropathic Pain Syndrome (PAINS): A Post Marketing Surveillance Study On Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin), czerwiec 2019.
- [99] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03186443> (Prevention Effect of Pregabalin on Postherpetic Neuralgia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial), czerwiec 2019.
- [100] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00843284> (Assessing the Treatment of Patients With Neuropathic Pain Using LYRICA; A Non Interventional Post-marketing Study (NI-PMS), czerwiec 2019.
- [101] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541476> (Non-Interventional Study In Patients With Peripheral Or Central Neuropathic Pain Undergoing Symptomatic Treatment With Lyrica), czerwiec 2019.

- [102] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01279850> (Special Investigatiogation of Long Term Use of Lyrica (Regulatory Post Marketing Commitment Plan), czerwiec 2019.
- [103] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01256593> (Drug Use Investigation of Lyrica (Regulatory Post Marketing Commitment Plan), czerwiec 2019.
- [104] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01220180> (Post Marketing Surveillance Study For Observing Safety And Efficacy Of Lyrica), czerwiec 2019.
- [105] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00631943> (An Open Label, Non-comparative, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Peripheral Neuropathic Pain), czerwiec 2019.
- [106] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00424372> (A Long-Term Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Pregabalin In The Treatment Of Postherpetic Neuralgia), czerwiec 2019.
- [107] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00150436> (An Open-Label Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Postherpetic Neuralgia), czerwiec 2019.
- [108] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00141362> (An Open-Label, Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Chronic Neuropathic Pain), czerwiec 2019.
- [109] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264875> (An Open-Label, Extension Safety And Efficacy Trial Of Pregabalin In Subjects With Neuropathic Pain Associated With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Neuropathy), czerwiec 2019.
- [110] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00407511> (A Prospective, Open Label, Multi-Center, Study Of Pregabalin In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, HIV-Related Peripheral Neuropathic Pain And Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathic Pain), czerwiec 2019.
- [111] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202227> (An Open-Label Long-Term Study Of Pregabalin For The Treatment Of Central Neuropathic Pain (Post Spinal Cord Injury Pain, Post Stroke Pain, And Multiple Sclerosis Pain), czerwiec 2019.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [112] Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, i wsp. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007076.
- [113] Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, i wsp. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2017 Aug 15;14(8):e1002369
- [114] Dosenovic S, Jelcic Kadic A, Miljanovic M, i wsp. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg.* 2017 Aug;125(2):643-652.
- [115] Bramness JG, Pål Sandvik P, Engeland A, Skurtveit S. Does Pregabalin (Lyrica®) Help Patients Reduce their Use of Benzodiazepines? A Comparison with Gabapentin using the Norwegian Prescription Database. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2010; 107: 883–886.
- [116] Othman AA, Dutta S, Awani W, Mandema J. Efficacy of pregabalin, gabapentin and duloxetine in treatment of diabetic neuropathic pain, postherpetic neuralgia and fibromyalgia: A model-based meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 51:9 (1351-).
- [117] Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Enriched enrollment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Aug;66(2):266-75.
- [118] Grant MC, Betz M, Hulse M, Zorrilla-Vaca A, i wsp. The Effect of Preoperative Pregabalin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016 Nov;123(5):1100-1107.
- [119] Ordoñez Molina JE, Orozco Giraldo JJ, Gutierrez-Ardila MV. Cost-effectiveness analysis of pregabalin for the treatment of neuropathic pain in colombia_ Value in Health 2013; 16:3 (A118-).
- [120] Parker L, Huelin R, Khankhel Z, i wsp. A systematic review of pharmacoeconomic studies for pregabalin. *Pain Pract.* 2015 Jan;15(1):82-94.
- [121] Darbà J, Kaskens L, Pérez C, i wsp. Pharmacoeconomic outcomes for pregabalin: a systematic review in neuropathic pain, generalized anxiety disorder, and epilepsy from a Spanish perspective. *Adv Ther.* 2014 Jan;31(1):1-29.

- [122] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Paramo M, i wsp. Consequences on economic outcomes of generic versus brand-name drugs used in routine clinical practice: the case of treating peripheral neuropathic pain or generalized anxiety disorder with pregabalin. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019 Feb;19(1):45-57.
- [123] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Paramo M, Navarro-Artieda R. Cost of treatment of peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin in routine clinical practice: impact of their loss of exclusivity. *J Eval Clin Pract.* 2017 Apr;23(2):402-412.
- [124] Gordon J, Lister S, Prettyjohns M, i wsp. A cost-utility study of the use of pregabalin in treatment-refractory neuropathic pain. *J Med Econ.* 2012;15(2):207-18.
- [125] O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG. A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic neuralgia. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Aug;55(8):1176-84.
- [126] Rodriguez MJ, Diaz S, Vera-Llonch M, i wsp. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin.* 2007 Oct;23(10):2585-96.
- [127] Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(37):e8031.
- [128] Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015 Jan;114(1):10-31.
- [129] Doggrell SA. Pregabalin or morphine and gabapentin for neuropathic pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005; 6:14 (2535-2539).
- [130] Davydov OS. Antiepileptic drugs beyond epilepsy (use of anticonvulsants in the treatment of pain syndromes). *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2014; 44:7 (772-778).
- [131] Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Research and Management* 2006; 11:SUPPL. A(16A-29A).
- [132] Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: Current evidence and future directions. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007; 20:5 (456-472).
- [133] Bonicalzi V, Canavero S. Pharmacological treatment of neuropathic pain: Present status and future directions. *Therapy* 2006; 3:5 (651-677).
- [134] Alharbi GS, Chen L-C, Knaggs R. Efficacy of anticonvulsant, antidepressant and opioid in treating neuropathic pain - A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25 Supplement 3 (582-).
- [135] Sonnett TE, Setter SM, Campbell RK. Pregabalin for the treatment of painful neuropathy. *Expert Rev Neurother.* 2006 Nov;6(11):1629-35.
- [136] Snedecor S, Sudharshan L, Cappelleri J, i wsp. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with post-herpetic neuralgia. *Journal of Pain* 2013 14:4 SUPPL. 1 (S11-).
- [137] Salah S, Thomas L, Ram S, i wsp. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Oral Medications Compared with Placebo Treatment in the Management of Postherpetic Neuralgia. *J Oral Facial Pain Headache.* Summer 2016;30(3):255-66.
- [138] Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother.* 2011 Dec;45(12):1483-90.
- [139] Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, i wsp. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005 Jul;2(7):e164.
- [140] Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, i wsp. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology.* 2017 May 16;88(20):1958-1967.
- [141] Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, i wsp. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2010 Dec 28;5(12):e14433.
- [142] Teasell RW, Mehta S, Aubut JA, i wsp. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 May;91(5):816-31.

- [143] Khadem T, Stevens V. Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013 Aug;27(3):268-83.
- [144] Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016 Nov;16(11):1263-1277
- [145] Guy S, Mehta S, Leff L, i wsp. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal Cord.* 2014 Feb;52(2):89-96.
- [146] Iyer S, Tanenberg RJ. Pharmacologic management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Sep;14(13):1765-75.
- [147] Rogers LC, Alam U, Malik A, Tesfaye S. Treatment of painful diabetic neuropathy: A review of the most efficacious pharmacological treatments. *Practical Diabetes International* 2004 21:8 (301-306).
- [148] Watson CP, Gilron I, Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Res Manag.* 2010 May-Jun;15(3):147-57.
- [149] Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, i wsp. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009 Feb 10;9:6.
- [150] Papazisis, Tzellos T, Toulis K, i wsp. Safety/tolerability of α_{2δ} ligand pregabalin in the treatment of fibromyalgia: An evidence based evaluation. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition* 2010; 24:2 (181-182).
- [151] Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, i wsp. 1066 HIV Neuropathy Study Group. Pregabalin for painful HIV neuropathy. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010;74:413–420.
- [152] Simpson DM, Rice AS, Emir B, i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy. *Pain.* 2014 Oct;155(10):1943-54.
- [153] Markman J, Resnick M, Greenberg S, i wsp. Efficacy of pregabalin in post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2815-2824.
- [154] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, i wsp. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain.* 2008 May;136(1-2):150-7.
- [155] Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, i wsp. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain.* 2008 Feb;12(2):203-13.
- [156] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, i wsp. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1792-800.
- [157] van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, i wsp. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2006 Feb;22(2):375-84.
- [158] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, i wsp. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 2005 Jun;115(3):254-63.
- [159] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, i wsp. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain.* 2005 Apr;6(4):253-60.
- [160] Mu Y, Liu X, Li Q, i wsp. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: a randomized placebo-controlled trial. *J Diabetes.* 2018;10(3):256–265.
- [161] Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2004 Dec 14;63(11):2104-10.
- [162] Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2004 Aug;110(3):628-38.
- [163] Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.* 2008 Sep 16;8:33.

- [164] Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, i wsp. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1274-83.
- [165] Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, i wsp. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain*. 2008 Nov;9(11):1006-17.
- [166] Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, i wsp.; 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2004 May;109(1-2):26-35.
- [167] Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, i wsp. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):533-9.
- [168] de Andrade DC, Jacobsen Teixeira M, i wsp. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1154-e105.
- [169] Zarei M, Najafi A, Mansouri P, i wsp. Management of postoperative pain after Lumbar surgery-pregabalin for one day and 14 days-a randomized, triple-blinded, placebo-controlled study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Dec;151:37-42.
- [170] Huffman CL, Goldenberg JN, Weintraub J, i wsp. Efficacy and Safety of Once-Daily Controlled-Release Pregabalin for the Treatment of Patients With Postherpetic Neuralgia: A Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal, Placebo-Controlled Trial. *Clin J Pain*. 2017 Jul;33(7):569-578.
- [171] Raskin P, Huffman C, Toth C, i wsp. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain*. 2014 May;30(5):379-90.
- [172] González-Duarte A, Lem M, Díaz-Díaz E, i wsp. The Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Prediabetic Neuropathic Pain. *Clin J Pain*. 2016 Nov;32(11):927-932.
- [173] Liu Q, Chen H, Xi L, i wsp. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain Pract*. 2017 Jan;17(1):62-69.
- [174] Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, i wsp. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 May-Jun;40(3):262-9.
- [175] Guan Y, Ding X, Cheng Y, i wsp. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther*. 2011 Feb;33(2):159-66.
- [176] Moon DE, Lee DI, Lee SC, i wsp. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2370-85.
- [177] Kim JS, Bashford G, Murphy TK, i wsp. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2011 May;152(5):1018-23.
- [178] Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2011 Mar-Apr;27(3):185-93.
- [179] Satoh J, Yagihashi S, Baba M, i wsp. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):109-16.
- [180] Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, i wsp.; A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010 Sep;150(3):420-7.
- [181] van Seventer R, Bach FW, Toth CC, i wsp. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1082-9.
- [182] Jenkins TM, Smart TS, Hackman F, i wsp. Efficient assessment of efficacy in post-traumatic peripheral neuropathic pain patients: pregabalin in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Res*. 2012;5:243-50.
- [183] Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, i wsp. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Jan 1;110(1):199-207.
- [184] Hincker A, Frey K, Rao L, Wagner-Johnston N, i wsp. Somatosensory predictors of response to pregabalin in painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. [Article in Press] *Pain* 2019.

- [185] Jiang J, Li Y, Shen Q, i wsp. Effect of pregabalin on radiotherapy-related neuropathic pain in patients with head and neck cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:2 (135-143).
- [186] Reyad RM, Omran AF, Abbas DN, i wsp. The Possible Preventive Role of Pregabalin in Postmastectomy Pain Syndrome: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2019 ;57:1 (1-9).
- [187] Parsons B, Li C, Emir B, Vinik AI. The efficacy of pregabalin for treating pain associated with diabetic peripheral neuropathy in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion* 2018; 34:11 (2015-2022).
- [188] Zidverc-Trajkovic J, Radojicic A. Pharmacotherapy of persistent idiopathic facial pain - are trigeminal neuralgia medications efficacious? *Cephalalgia* 2016; 36 Supplement 1 (133-).
- [189] Baba M, Gomyo I. Retrospective evaluation of pregabalin for cancer-related neuropathic pain. *Masui*. 2012;61:147-54.
- [190] Gu L-L, Zhang X-X, Zhang D-Y. Efficacy and safety of pregabalin in patients with post-herpetic neuralgia. *Chinese Journal of New Drugs* 2012; 21:16 (1920-1922).
- [191] Sjölund K-F, Yang R, Lee K-H, Resnick M. Randomized study of pregabalin in patients with cancer-induced bone pain. *Pain Ther.* 2013;2:1-12.
- [192] Ghai A, Gupta M, Hooda S, i wsp. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth.* 2011 Jul-Sep; 5(3): 252-257.
- [193] Mishra J, Tripathi M, Chandola HC. Comparative clinical study of gabapentin and pregabalin for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2016; 10(2): 201-206.
- [194] Manas A, Ciria JP, Fernández MC, i wsp. TENOR collaborative study group. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain better pain relief sleep and physical health. *Clin. Transl. Oncol.* 2011;13(9):656-63.
- [195] Selvarajah D, Petrie J, White D, i wsp. Multicentre, double-blind, crossover trial to identify the Optimal Pathway for TreatIng neuropathic pain in Diabetes Mellitus (OPTION-DM): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2018 Oct 22;19(1):578.
- [196] Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, i wsp. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc.* 2011 Jul;86(7):615-26.
- [197] Kim BS, Jin JY, Kwon JH, Woo IS, wsp. Efficacy and safety of oxycodone/naloxone as add-on therapy to gabapentin or pregabalin for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Korea. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 Oct;14(5):e448-e454.
- [198] Schug SA, Parsons B, Almas M, Whalen E. Effect of Concomitant Pain Medications on Response to Pregabalin in Patients with Postherpetic Neuralgia or Spinal Cord Injury-Related Neuropathic Pain. *Pain Physician.* 2017 Jan-Feb;20(1):E53-E63.
- [199] Fallon M, Hoskin PJ, Colvin LA, i wsp. Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction With Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 20;34(6):550-6.
- [200] Min K, Oh Y, Lee SH, Ryu JS. Symptom-Based Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord-Injured Patients: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016 May;95(5):330-8.
- [201] Yoshimura N, Iida H, Takenaka M, i wsp. Effect of Postoperative Administration of Pregabalin for Post-thoracotomy Pain: A Randomized Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Dec;29(6):1567-72.
- [202] Raskin P, Huffman C, Yurkewicz L, i wsp. Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Using an NSAID for Other Pain Conditions: A Double-Blind Crossover Study. *Clin J Pain.* 2016 Mar;32(3):203-10.
- [203] Holbeck JV, Bach FW, Finnerup NB, i wsp. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain.* 2015 May;156(5):958-66.
- [204] Karmakar S, Rashidian H, Chan C, i wsp. Investigating the role of neuropathic pain relief in decreasing gait variability in diabetes mellitus patients with neuropathic pain: a randomized, double-blind crossover trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2014 Aug 20;11:125.

- [205] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, i wsp. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2616-25.
- [206] Garassino MC, Piva S, La Verde N, i wsp. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e59981.
- [207] Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, i wsp. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract*. 2014 Jan;14(1):32-42.
- [208] Ozgencil E, Yalcin S, Tuna H, i wsp. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day⁻¹ and pregabalin 300 mg day⁻¹ for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore Med J*. 2011 Dec;52(12):883-9.
- [209] Kim SY, Song JW, Park B, i wsp. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar;55(3):290-6.
- [210] Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, i wsp. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc*. 2010 Nov;24(11):2776-81.
- [211] Krceviski Skvarc N, Kamenik M. Effects of pregabalin on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia incidence. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 May;122 Suppl 2:49-53.
- [212] Lampl C, Schweiger C, Haider B, Lechner A. Pregabalin as mono- or add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain: a post-marketing prescription-event monitoring study. *J Neurol*. 2010 Aug;257(8):1265-73.
- [213] Achar A, Chatterjee G, Ray TG, Naskar B. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Jan-Feb;76(1):63-5.
- [214] Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, i wsp. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol*. 2009;61(3):129-37.
- [215] Parsons B, Whalen E, Bhadra Brown P, i wsp. Relationship between euphoria and early treatment response to pregabalin in patients with chronic OsL pain. *Journal of Pain* 2017; 18:4 Supplement 1 (S77-).
- [216] Schmidt P, Rao S. Effects of gabapentin, pregabalin and gastroretentive gabapentin on simulated driving, daytime sedation and cognition. *Pain Manag*. 2018 Jul 1;8(4):297-306.
- [217] Freeman R, Emir B, Parsons B. Predictors of placebo response in peripheral neuropathic pain: insights from pregabalin clinical trials. *J Pain Res*. 2015 Jun 1;8:257-68.
- [218] Ji C-M, Li X-M, Sun D-H, i wsp. Clinical study on stellate ganglion block combined with pregabalin for treating postherpetic neuralgia at chest and back. *Chinese Journal of New Drugs* 2012; 21:13 (1503-1506).
- [219] Cánovas Martínez L, Gómez Gutiérrez I, Castro Bande M, i wsp. Analgesic efficacy of the association of duloxetine plus pregabalin in neuropathic pain: experience in 60 patients. *Revista de la Sociedad Espanola del Dolor* 2009; 16:7 (381-385).
- [220] Dworkin RH, Thakur R, Griesing T, i wsp. Randomized clinical trials of pregabalin for neuropathic pain: Methods, results, and implications. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology* 2008; 3:1 (167-187).
- [221] Tanenberg RJ, Clemow DB, Giaconia JM, Risser RC. Duloxetine compared with pregabalin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with suboptimal pain response to gabapentin and treated with or without antidepressants: A post Hoc analysis. *Pain Practice* 2014; 14:7 (640-648).
- [222] Diaper A, Rich AS, Wilson SJ, i wsp. Changes in cardiovascular function after venlafaxine but not pregabalin in healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled study of orthostatic challenge, blood pressure and heart rate. *Human Psychopharmacology* 2013; 28:6 (562-575).
- [223] Homma T, Doki Y, Yamamoto Y, i wsp. Efficacy of 50 mg pregabalin for prevention of postoperative neuropathic pain after video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy: A 3-month prospective randomized controlled trial. *Journal of Thoracic Disease* 2019 11:3 (694-701).

- [224] De Jaeger M, Goudman L, Van Schuerbeek P, i wsp. Cerebral Biochemical Effect of Pregabalin in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Therapy* 2018 9:4 (1591-1604).
- [225] Robertson K, Marshman LAG, Hennessy M, i wsp. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of sciatica: study protocol for a randomised, double-blind, cross-over trial (PAGPROS). *Trials*. 2018 Jan 9;19(1):21.
- [226] Ho JM, Tricco AC, Perrier L. Risk of heart failure and edema associated with the use of pregabalin: a systematic review. *Syst Rev*. 2013 May 4;2:25.
- [227] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, i wsp. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
- [228] Smith TL, Baldwin A, Cunningham LL Jr, Cook AM. Rash associated with pregabalin use. *Ann Pharmacother*. 2008 Dec;42(12):1899-902.
- [229] Shilpa R, Sreekrishnan TP, Kumar KPG, Neethu CM. A Case Report on Pregabalin-Induced Eosinophilia. *Consult Pharm*. 2018 Jun 1;33(6):317-320.
- [230] Erdogan G, Ceyhan D, Güleç S. Possible heart failure associated with pregabalin use. *Case report. Agri*. 2011;23(2):80–83.
- [231] Murphy N, Mockler M, Ryder M, i wsp. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J. Card Fail*. 2007;13(3):227–9.
- [232] De Smedt RH, Jaarsma T, van den Broek SA, Haaijer-Ruskamp FM. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in a 73-year-old patient with postherpetic neuralgia: a case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Aug;66(2):327-8.
- [233] Desai A, Kherallah Y, Szabo C, Marawar R. Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: A case series and literature review. *J Clin Neurosci*. 2019;61:225–234.
- [234] Kim JB, Jung J-M, Park M-H, i wsp. Negative myoclonus induced by gabapentin and pregabalin: A case series and systematic literature review. *J Neurol Sci*. 2017;382:36–39.
- [235] Page RL 2nd, Cantu M, Lindenfeld J, i wsp. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(9):922–925.
- [236] Ogawa S, Arakawa A, Yoshiyama T i wsp. Long-term efficacy and safety of pregabalin in patients with postherpetic neuralgia: results of a 52-week, open-label, flexible-dose study. *Japanese journal of anesthesiology*. 2010;59(8):961-970.
- [237] Orita S, Yamashita M, Eguchi Y, i wsp. Pregabalin for Refractory Radicular Leg Pain due to Lumbar Spinal Stenosis: A Preliminary Prospective Study. *Pain Res Manag*. 2016;2016:5079675.
- [238] Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, i wsp. A case control comparison of the effect of pregabalin and gabapentin on Patient-Reported-Outcomes (PRO) measurements in patients with neuropathic pain in routine medical practice. *Pain Pract*. 2009;9:41.
- [239] Brookfield R.B. Medication adherence, treatment patterns, and health care costs among members taking gastroretentive gabapentin versus pregabalin. *Value Health*. 2016;19(3):A250.
- [240] de la Calle J-L, De Andres J, Perez M, Lopez V. Add-on treatment with pregabalin for patients with uncontrolled neuropathic pain who have been referred to pain clinics. *Clin Drug Investig*. 2014;34(12):833–44.
- [241] Isufi I, James E, Keley K i wsp. Pregabalin (PGB) in treatment of oxaliplatin-induced neuropathy. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):e15045.
- [242] Moghaddam M, Mirkheshti A, Yahyavi P. Comparison between analgesic effect of gabapentin and pregabalin in controlling delayed onset Post Dural Puncture Headache in non-pregnant patients. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28:203-204.
- [243] Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM i wsp. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(5):347–350.
- [244] Hota D. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy in indian patients: Preliminary report. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2009;105(SUPPL. 1)63.
- [245] Daniel SR, Badyal DK, Jacob JJ, Kaur J. Effect of amitriptyline and pregabalin sustained release on pain relief and quality of life in painful diabetic neuropathy. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013; 45 (Suppl.1):S148.

- [246] Johnson P, Becker L, Halpern R i wsp. Use of opioid analgesics in patients with postherpetic neuralgia (PHN) first treated with gabapentin or pregabalin. *J Pain*. 2012;13(4):S70.
- [247] Johnson P, Halpern R, Becker L i wsp. Titration with gabapentin and pregabalin therapy in patients with post-herpetic neuralgia (PHN). *J Managed Care Pharm*. 2011;17(7):569–570.
- [248] Stavropoulou E, Sifaka I, Argyra E i wsp. The use of pregabalin in patients suffering from chronic low back pain. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2014;39(5 SUPPL. 1):e279-e280.
- [249] Papazisis G, Tzachanis D. Pregabalin's abuse potential: a mini review focusing on the pharmacological profile. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(8):709–716.
- [250] Toth C. Drug safety evaluation of pregabalin. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(3):487–502.
- [251] Bozkurt M, Gocmez C, Soylemez H i wsp. Association between neuropathic pain, pregabalin treatment, and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2014;11(7):1816–1822.
- [252] Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29(1):26–48.
- [253] Robertson K, Marshman LAG, Plummer D. Pregabalin and gabapentin for the treatment of sciatica. *J Clin Neurosci*. 2016;26:1–7.
- [254] Dalal KL, Felix ER, Cardenas DD. Pregabalin for the management of neuropathic pain in spinal cord injury. *Pain Manage*. 2013;3(5):359–367.
- [255] Parsons B, Almas M, Whalen E i wsp. Effect of concomitant neuropathic pain medications on pregabalin-mediated improvements in pain and pain related sleep interference in patients with spinal cord injury. *Journal of pain*. 2014;15(4 SUPPL. 1):S71.
- [256] Parsons B, Emir B. Emergence of new responders to treatment and new adverse events in clinical trials of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Journal of pain*. 2014;15(4 SUPPL. 1):S75.
- [257] Parsons B, Emir B. Shifts in pain severity categories among patients with neuropathic pain due to spinal cord injury treated with pregabalin. *Journal of pain*. 2014;15(4 SUPPL. 1):S71.
- [258] Parsons B, Almas M, Whalen E i wsp. Effects of concomitant neuropathic pain medications on pregabalin-mediated improvements in pain and painrelated sleep interference in patients with postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2015;16(4):S74.
- [259] Parsons B., Emir B., Knapp L. Examining the time-to-improvement of sleep disturbance in patients with painful diabetic peripheral neuropathy and post-herpetic neuralgia. *J Pain*. 2012;13(4):S63.
- [260] Parsons B, Vinik A, Emir B i wsp. Prediction of pain response by severity of sleep interference in neuropathic pain. *J Pain*. 2012;13(4):S63.
- [261] Bruce P, Emir B. Emergence of new responders to treatment and new adverse events in clinical trials of pregabalin in diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology [Internet]*. 2014;82(10 SUPPL. 1).
- [262] Freynhagen R, Busche P, Konrad C i wsp. Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain. *Schmerz*. 2006 Aug;20(4):285-8, 290-2.
- [263] Gammaitoni AR, Smugar SS, Jensen MP i wsp. Predicting response to pregabalin from pretreatment pain quality: clinical applications of the pain quality assessment scale. *Pain Med*. 2013;14(4):526–532.
- [264] Bruce P, Emir B. Shifts in pain severity categories among patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. *Neurology [Internet]*. 2014;82(10 SUPPL. 1).
- [265] Leon T, Emir B, Murphy TK i wsp. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2009;16(S3):82.
- [266] Sadosky A, Parsons B, Emir B i wsp. Pain relief and functional improvement in patients with neuropathic pain associated with spinal cord injury: an exploratory analysis of pregabalin clinical trials. *Journal of pain research*. 2016;9:405-416.
- [267] Vinik A, Zlateva G, Cheung R i wsp. Understanding the impact of pain response on changes in function, quality of life, and sleep interference in patients with painful diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia treated with pregabalin. *J Pain*. 2010;11(4):S17.
- [268] Alviar M, Hale T, Lim-Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016;(10).

- [269] Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B i wsp. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):124–141.
- [270] Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(14):1475–1482.
- [271] Cappuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia: focus on pregabalin. *Clin Interv Aging*. 2009;4:17–23.
- [272] Chiechio S, Zammataro M, Caraci F i wsp. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. *Clin Drug Investig*. 2009;29(3):203–213.
- [273] Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65(1):111–118; discussion 119-120.
- [274] Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs*. 2004;64(24):2813–2820; discussion 2821.
- [275] Gutierrez-Alvarez AM, Beltran-Rodriguez J, Moreno CB. Antiepileptic drugs in treatment of pain caused by diabetic neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(2):201–208.
- [276] Vinik A. CLINICAL REVIEW: Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4936–4945.
- [277] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA i wsp. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD010567.
- [278] Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312(2):182–183.
- [279] Zhang J, Yang M, Zhou M i wsp. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013;(12).
- [280] Stacey BR, Swift JN. Pregabalin for neuropathic pain based on recent clinical trials. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(3):179–84.
- [281] Williams J. Systematic review of the efficacy of pharmacological treatments for post herpetic neuralgia. *Eur J Pain Suppl*. 2010;4(1):40.
- [282] Baidya DK, Agarwal A, Khanna P i wsp. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(3):307–314.
- [283] Dixit S, Alahmari, Asiri F. Pharmacological and nonpharmacological therapies in the management of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A comprehensive review. *J Cardiovasc Dis Res*. 2014;5(4):37–48.
- [284] Finnerup NB, Jensen TS. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(6):885–891.
- [285] Gajraj NM. Pregabalin for pain management. *Pain Pract*. 2005;5(2):95–102.
- [286] Ji S, Mao Z, Han H, Yang Q i wsp. Randomized study of the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain in PD. *Movement disorders*. 2015;30:S95.
- [287] Guay DRP. Pregabalin in neuropathic pain: a more „pharmaceutically elegant” gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(4):274–87.
- [288] McKeage K, Keam SJ. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs Aging*. 2009;26(10):883–92.
- [289] Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(17):3035–41.
- [290] George K, Bellet F, Beyens MN. Pregabalin and weight gain: Analysis of French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28:48–49.
- [291] Martinez L, Therasse C, Ginisty S i wsp. Cardiac events and pregabalin: Spontaneous reports notified to the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013;27:95.
- [292] Masa-Vazquez LA, Villamil-Cajoto I, Villar Del Castillo A. Efficacy and safety of pregabalin in neuropathic pain treatment: a still unreported adverse effect. *Minerva Med*. 2008;99(5):533–534.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [293] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl (czerwiec 2019).

- [294] Wytyczne Cochrane Collaboration; *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.; www.cochrane.org.
- [295] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [296] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [297] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [298] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- [299] Biondi-Zoccai G, ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [300] Bisaga W, Dorazil M, Dobrogowski J, Wordliczek J. Porównanie przydatności wybranych skal oceny bólu neuropatycznego u pacjentów z przewlekłymi zespołami bólowymi: krótkie doniesienie. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2011; 5, 1: 22–26.
- [301] <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/91404,skale-oceny-bolu>, czerwiec 2019.
- [302] Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lyrica (pregabalina) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgia popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4350-12/2015.
- [303] Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5(1): 38–56.
- [304] Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, i wsp. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinalcord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96(3):365-73.
- [305] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [306] Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków; <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>.

13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne i przeciwbólowe rekomendowane w leczeniu bólu neuropatycznego [296].	30
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania RCT, jak i badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii) dotyczących stosowania pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.	37
Tabela 3. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.	39
Tabela 4. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego u osób dorosłych.	41
Tabela 5. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; mediana [IQR] [1].	44
Tabela 6. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [1].	44
Tabela 7. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali Likerta; mediana [IQR] [1].	45
Tabela 8. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali SF-MPQ; mediana [IQR] [1].	46
Tabela 9. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [2].	47
Tabela 10. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [2].	48
Tabela 11. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; mediana [3].	48
Tabela 12. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [3].	49
Tabela 13. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali NRS; średnia \pm SD [4].	50
Tabela 14. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali NRS; n (%) [5].	51
Tabela 15. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; odpowiedź na leczenie według skali NRS; n (%) [5].	51
Tabela 16. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu oraz zaburzeń snu wywołanych bólem w skali BPI; średnia \pm SE (SD [^]) [6].	52
Tabela 17. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SE (SD [^]) [6].	53
Tabela 18. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36; średnia \pm SE (SD [^]) [6].	53
Tabela 19. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; n (%) [7].	55
Tabela 20. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem amitryptyliny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; n (%) [8].	56
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [1].	57
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych; n (%) [1].	58
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [3].	59
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem amitryptyliny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [6].	60
Tabela 25. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego.	62
Tabela 26. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wenlafaksyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego u osób dorosłych.	67
Tabela 27. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem wenlafaksyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia [10].	68

Tabela 28. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem wenlafaksyny; odpowiedź na leczenie według skali VAS; n (%) [10].	69
Tabela 29. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem wenlafaksyny; zmiany jakości snu, nastroju oraz efektywności pracy według BDI; średnia \pm SD [10].	70
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem wenlafaksyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [10].	71
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem wenlafaksyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [10].	72
Tabela 32. Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.	75
Tabela 33. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja średniego 24-godzinnego nasilenia bólu w skali NRS; średnia \pm SD [13].	77
Tabela 34. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [13].	78
Tabela 35. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja zaburzeń snu wywołanych bólem; średnia \pm SD [13].	79
Tabela 36. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta – PGIC; średnia \pm SD [13].	80
Tabela 37. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza – CGIC; średnia \pm SD [13].	80
Tabela 38. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu według SF-MPQ Total; średnia zmiana \pm SD (%) [15].	81
Tabela 39. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu według subskali SF-MPQ VAS; średnia zmiana \pm SD (%) [15].	81
Tabela 40. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu według subskali SF-MPQ PPI; średnia zmiana \pm SD (%) [15].	82
Tabela 41. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36; średnia zmiana \pm SD [15].	82
Tabela 42. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia objawów depresyjnych według BDI; średnia \pm SD [16].	83
Tabela 43. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany jakości snu wywołane bólem neuropatycznym według PSQI; średnia \pm SD [16].	83
Tabela 44. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [17].	84
Tabela 45. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali LANNS; średnia \pm SD [17].	85
Tabela 46. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym; średnia \pm SD [17].	85
Tabela 47. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS – faza pierwsza; średnia \pm SD [18].	86
Tabela 48. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia \pm SD [19].	88
Tabela 49. Skuteczność kliniczna pregabaliny względem gabapentyny; zmiany nasilenia bólu w skali NPS; średnia \pm SD [19].	89
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [12].	90
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [13].	93
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [14]-[16].	93

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [17].	94
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa pregabaliny względem gabapentyny; działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia; n (%) [19].	95
Tabela 55. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.	143
Tabela 56. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2019 roku).	144
Tabela 57. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2019 roku).	146
Tabela 58. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	154
Tabela 59. Charakterystyka kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.	157
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Bansal 2009 [1].	188
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Soomro 2018 [2].	188
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Daniel 2018 [3].	189
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Shabbir 2011 [5].	189
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Boyle 2012 [6].	189
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Achar 2012/ Achar 2013 [7]-[8].	190
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Razazian 2014 [10].	191
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Rauck 2012 [12].	191
Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Devi 2011 [13].	192
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Solak 2012 [14][16].	192
Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kelle 2012 [17].	193
Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Yilmaz 2014 [18].	193
Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kaydok 2014 [19].	194
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sankar 2017 [20].	194
Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pérez 2010 [21].	195
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Happich 2013 oraz specjalizacje lekarzy opiekujących się pacjentami [22].	196
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Dolgun 2014 [23].	197
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gore 2007 [24].	198
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Johnson 2013 [25].	199
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIDO; dane dla subpopulacji pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny [29], [30].	200
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIDO; dane dla subpopulacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego [28].	201
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIDO; dane dla subpopulacji pacjentów stosujących wcześniej gabapentynę [27].	202
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIRA (pacjenci nieleczeni wcześniej pregabalina) [26].	203
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Crawford 2016 [31].	203
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Toth 2010 [32].	204

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ifuku 2011 [33].....	205
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Obermann 2008 [34].....	206
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Xochilcal-Morales 2010 [35].....	207
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Baron 2008 [36].....	208
Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Perez-Lloret 2012 [37].....	208
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Otsuki 2017 [38].....	209
Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lo 2014 [39].....	210
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Stacey 2008 [42].....	210
Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Satoh 2011 [43].....	211
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Solaro 2009 [44].....	211
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Giuggioli 2012 [45].....	212
Tabela 96. Charakterystyka, najważniejsze wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	213
Tabela 95. Sposób dawkowania i wyniki terapii gabapentyną i pregabaliną stosowanych w minimalnych efektywnych dawkach ^{a, b} (odpowiednio ≥ 1800 mg/dobę i ≥ 150 mg/dobę), wśród pacjentów z nerwobólem popółpaścowym [25].....	228
Tabela 98. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz analiz zbiorczych.....	255
Tabela 99. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	266
Tabela 100. Działania niepożądane, które raportowano w czasie stosowania pregabaliny [81].....	272
Tabela 101. Zidentyfikowane, potencjalne i nieznanne ryzyka [82].....	278
Tabela 102. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pregabaliny, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 6 czerwca 2019 roku [86].....	283
Tabela 103. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pregabaliny zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy <i>VigiBase</i> ® (stan na czerwiec 2019) [86].....	283
Tabela 104. Publikacje przygotowane przez Lareb (stan na czerwiec 2019) [86].....	284
Tabela 105. Liczba raportów dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych pregabaliny zgłoszona do bazy <i>EudraVigilance</i> (stan na 26 październik 2019 r.) [86].....	285
Tabela 106. Opracowania (badania) wtórne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania pregabaliny.....	287
Tabela 107. Badania pierwotne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania pregabaliny.....	290
Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [1], [2].....	291
Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [3], [5].....	291
Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [6], [7]-[8].....	292
Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [10], [12].....	293
Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [13], [14]-[16].....	293
Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [17], [18].....	294
Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania [19].....	295
Tabela 115. Ocena jednoramiennych badań prospektywnych zgodnie z kryteriami NICE.....	296
Tabela 116. Ocena jednoramiennych badań prospektywnych zgodnie z kryteriami NICE.....	296
Tabela 117. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).....	298
Tabela 118. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).....	300
Tabela 119. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	302
Tabela 120. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	306
Tabela 121. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	310
Tabela 122. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania [300], [301].....	315

Tabela 123. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	317
Tabela 124. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [294].....	317
Tabela 125. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	318
Tabela 126. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [298].....	318
Tabela 127. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	321

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	148
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	149
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w bezpośrednim porównaniu z wenlafaksyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	150
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w bezpośrednim porównaniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	151
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.....	152

opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Podczas wyszukiwania zrezygnowano z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych, ale także z terminów odpowiadających określonemu rodzajowi bólu neuropatycznego (szerokie wyszukiwanie). Odpowiednie badania, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do Analizy wyodrębniano w czasie selekcji na podstawie tytułów, abstraktów i analizy pełnych tekstów.

Tabela 55. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	Neuropathic pain OR neuropathic pains OR neuralgia OR neuralgias OR neurodynia OR Neurodynias OR Paroxysmal Nerve Pain OR Paroxysmal Nerve Pains OR Nerve Pain OR Nerve Pains OR neuralgic pain OR neuralgy
AND	
Interwencja wnioskowana: pregabalina (produkt leczniczy Egzysta®)	Pregabalin OR Egzysta OR Lyrica OR CI 1008 OR 1008, CI OR CI-1008 OR CI1008 OR pd 144723 OR pd144723
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory):	Amitriptyline OR Tryptine OR Amineurin OR Amitrip OR Amitriptylin OR Amitriptylin-Neuraxpharm OR Amitrol OR Anapsique OR Apo-Amitriptyline OR Damilen OR Domical OR Laroxyl OR Lentizol OR Novoprotect OR Saroten OR Sarotex OR Syneudon OR Triptafen OR Endep OR Tryptizol OR Elavil OR Tryptanol OR adepress OR adepril OR ambivalon OR amilit OR amineurin OR amiplin OR amiprin OR amirol OR amitid OR amitril OR amitriptylene OR amitriptylinum OR amitriptyline OR amitriptylline OR amitryptine OR amitryptiline OR amyline OR amytril OR amytriptiline OR amytriptiline OR amytriptiline OR amytriptiline OR amytriptiline OR anapsique OR anp 3548 OR antalín OR antitriptyline OR apo-amitriptyline OR damilene OR damylene OR deprelío OR elatrol OR elatrolet OR enafon OR enovil OR etafon OR etafon OR euplit OR lantron OR laroxal OR miketorin OR mk 230 OR n 750 OR ormal OR pinsaun OR proheptadien OR qualitriptyne OR redomex OR ro 4 1575 OR sarboten OR sarotard OR sarotena OR stelminal OR sylvemid OR syneydon OR teperin OR terepin OR trepline OR tridep OR tripta OR triptanol OR triptizol OR triptyl OR triptyline OR trynol OR tryptizol R trytomer OR uxen OR vanatrip
Amitriptylina	
Wenlafaksyna	Venlafaxine OR Wy 45030 OR Wy-45030 OR Wy45030 OR Wy-45,030 OR Wy 45,030 OR Wy45,030 OR Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Efexor OR Dobupal OR aplaven OR duofaxin OR efectin OR elafax OR faxiprol OR genexin OR pracet OR serosmine OR sunveniz OR trewilor OR vaxor OR venix-xr OR venla OR venlabrain OR venlafaxin OR venlafaxina OR venlalic OR venlaneo OR venlax OR venlaxin OR venlazid OR venxin OR venzip OR viepax OR zarelis
Gabapentyna	Gabapentin OR Neurontin OR Convalis OR Gabapentin-Ratiopharm OR Novo-Gabapentin OR NovoGabapentin OR PMS-Gabapentin OR Apo-Gabapentin OR ApoGabapentin OR dineurin OR gabalept OR gabaliquid OR geriasan OR gabatin OR gantin OR gralise OR kaptin OR keneil OR neurotonin OR nupentin OR go 3450 OR go3450 OR goe 3450 OR goe3450
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports, Observational study; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>

Słowa kluczowe	
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 56. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2019 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Neuropathic pain OR neuropathic pains ^{1,3} (neuropathic AND ('pain'/exp OR pain) OR neuropathic) AND pains ²	42 851	592	3 444
#2	neuralgia OR neuralgias ^{1,3} 'neuralgia' OR neuralgias ²	30 204	30 510	2 680
#3	neurodynia OR neurodynias ^{1,2,3}	30 047	7	2
#4	Paroxysmal Nerve Pain OR Paroxysmal Nerve Pains ^{1,3} (paroxysmal AND nerve AND pain OR paroxysmal) AND nerve AND pains ²	30 151	29	50
#5	Nerve Pain OR Nerve Pains ^{1,3} (nerve AND pain OR nerve) AND pains ²	78 521	1 062	12 945
#6	neuralgic pain OR neuralgy ^{1,3} neuralgic AND pain OR neuralgy ²	503	758	21
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	86 908	32 030	16 937
Interwencja wnioskowana (pregabalina)				
#8	Pregabalin ^{1,2,3}	3 331	13 091	1 925
#9	Egzysta OR Lyrica ^{1,2,3}	3 336	1 085	190
#10	CI 1008 OR 1008, CI OR CI-1008 OR CI1008 ^{1,3} (ci AND 1008 OR 1008,) AND ci OR 'ci 1008' OR ci1008 ²	3 333	1 195	305
#11	pd 144723 OR pd144723 ^{1,3} pd AND 144723 OR pd144723 ²	3	5	5
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	3 339	14 268	2 212
Komparator (gabapentyna)				
#13	Gabapentin ^{1,2,3}	6 433	29 200	2 309
#14	Neurontin OR Convalis OR Gabapentin-Ratiopharm OR Novo-Gabapentin OR NovoGabapentin OR PMS-Gabapentin OR Apo-Gabapentin OR ApoGabapentin ^{1,3} neurontin OR convalis OR 'gabapentin ratiopharm' OR 'novo gabapentin' OR novogabapentin OR 'pms gabapentin' OR 'apo gabapentin' OR apogabapentin ²	6 443	2 020	121
#15	dineurin OR gabalept OR gabaliquid OR geriasan OR gabatin OR gantin OR gralise OR kaptin OR keeil OR neurotonin OR nupentin ^{1,2,3}	31	132	19
#16	go 3450 OR go3450 OR goe 3450 OR goe3450 ^{1,3} (go AND 3450 OR go3450 OR goe) AND 3450 OR goe3450 ²	14	34	12
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	6 472	29 236	2 324
Komparatory (amitryptylina)				
#18	Amitriptyline ^{1,2,3}	9 113	39 245	2 711
#19	Tryptine OR Amineurin OR Amitrip OR Amitriptylin OR Amitriptylin-Neuraxpharm OR Amitrol OR Anapsique OR Apo-Amitriptyline OR Damilen OR Domical OR Laroxyl OR Lentizol OR Novoprotect OR Saroten OR Sarotex OR Syneudon OR Triptafen OR Endep OR Tryptizol OR Elavil OR Tryptanol ^{1,3} tryptine OR amineurin OR amitrip OR amitriptylin OR 'amitriptylin neuraxpharm' OR amitrol OR anapsique OR 'apo amitriptyline' OR damilen OR domical OR laroxyl OR lentizol OR novoprotect OR saroten OR sarotex OR syneudon OR triptafen OR endep OR tryptizol OR elavil OR tryptanol ²	9 168	3 500	224
#20	adepress OR adepril OR ambivalon OR amilit OR amineurin OR amiplin OR amiprin OR amirol OR amidit OR amitril ^{1,2,3}	9 115	109	3

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#21	amitriptylene OR amitriptylinum OR amitriptyline OR amitriptylline OR amitryptine OR amitryptylene OR amyline OR amytril OR amytriptiline OR amytriptylene OR amytriptiline OR amyazol OR anapsique ^{1,2,3}	9 260	689	114
#22	anp 3548 OR antalin OR antitriptyline OR apo-amitriptyline OR damilene OR damylene OR deprelie OR elatrol OR elatrolet OR enafon OR enovil OR etafon OR etafon OR euplit OR lantron OR laroxal ^{1,3} anp AND 3548 OR antalin OR antitriptyline OR 'apo amitriptyline' OR damilene OR damylene OR deprelie OR elatrol OR elatrolet OR enafon OR enovil OR etafon OR etafon OR euplit OR lantron OR laroxal ²	9 114	30	2
#23	miketorin OR mk 230 OR n 750 OR ormal OR pinsaun OR proheptadien OR qualitriptide OR redomex OR ro 4 1575 OR sarboten OR sarotard OR sarotena OR stelminal OR sylvemid OR syneydon ^{1,3} (((miketorin OR mk) AND 230 OR n) AND 750 OR ormal OR pinsaun OR proheptadien OR qualitriptide OR redomex OR ro) AND 4 AND 1575 OR sarboten OR sarotard OR sarotena OR stelminal OR sylvemid OR syneydon ²	7 714	96	3 131
#24	teperin OR teredin OR trepiline OR tridep OR tripta OR triptanol OR triptizol OR triptyl OR triptyline OR trynol OR tryptizol R trytomer OR uxen OR vanatrip ^{1,3} (teperin OR teredin OR trepiline OR tridep OR tripta OR triptanol OR triptizol OR triptyl OR triptyline OR trynol OR tryptizol) AND r AND trytomer OR uxen OR vanatrip ²	315	9	9
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	17 034	39 422	5 889
Komparatory (wenlafaksyna)				
#26	Venlafaxine ^{1,2,3}	4 191	20 648	1 893
#27	Wy 45030 OR Wy-45030 OR Wy45030 OR Wy-45,030 OR Wy 45,030 OR Wy45,030 ^{1,3} (wy AND 45030 OR 'wy 45030' OR wy45030 OR 'wy 45,030' OR wy) AND 45,030 OR wy45,030 ²	2 523	5	1
#28	Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Efexor OR Dobupal ^{1,3} 'sila venlafaxine' OR effexor OR trevilor OR vandral OR efexor OR dobupal ²	2 549	2 035	86
#29	aplaven OR duofaxin OR efectin OR elafax OR faxiprol OR genexin OR pracet OR serosmine OR sunveniz OR trevilor ^{1,2,3}	2	19	3
#30	vaxor OR venix-xr OR venla OR venlabrain OR venlafaxin OR venlafaxina OR venlalic OR venlaneo OR venlax OR venlaxin OR venlazid OR venxin OR venzip OR viepax OR zarelis ^{1,3} vaxor OR 'venix xr' OR venla OR venlabrain OR venlafaxin OR venlafaxina OR venlalic OR venlaneo OR venlax OR venlaxin OR venlazid OR venxin OR venzip OR viepax OR zarelis ²	2 555	279	102
#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	4 225	20 773	1 909
Interwencja wnioskowana (pregabalina) + populacja				
#32	#7 AND #12	1 208	1 691	724
Interwencja wnioskowana (pregabalina) + populacja – opracowania wtórne				
#33	#32*	266	30	118
#34	#33^	240	26	-
Interwencja wnioskowana (pregabalina) + populacja – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#35	#32**	317	594	620
#36	#35^	296	527	-
Interwencja wnioskowana (pregabalina) + populacja + komparatory – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#37	#32 AND #17 (vs gabapentyna)	449	1 125	218
#38	#37^	69	11	136
#39	#32 AND #25 (vs amitriptylina)	91	588	114
#40	#39^	13	5	46
#41	#32 AND #31 (vs wenlafaksyna)	44	283	17
#42	#41^	5	0	7

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

& zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled

Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pregabaliny względem wybranych komparatorów, badania kohortowe bez randomizacji oraz badania jednoramienne, a także opracowania wtórne, w tym metaanalizy sieciowe dotyczące stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) oraz rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®, kapsułki twarde) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 57. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych (data ostatniego wyszukiwania: 08.06.2019 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	3
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	33
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	205
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	25
Health Canada (HC)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	13
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	9
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Pregabalin</i>	5
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Pregabalin</i>	6
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWiPB)	#1	<i>Pregabalina</i>	0
	#2	<i>Egzysta</i>	0
Badania pierwotne			

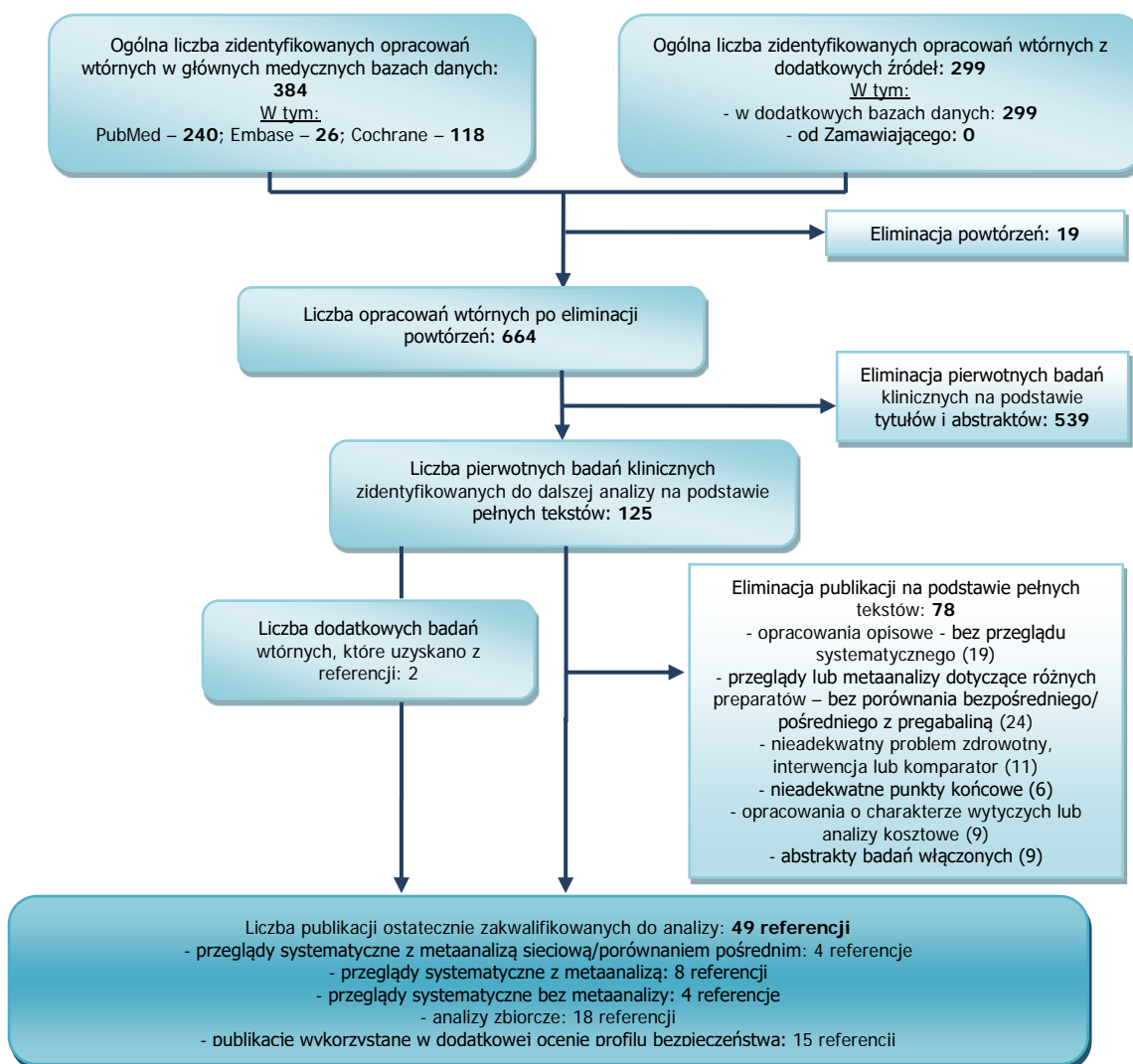
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Trip Database	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	875
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	113
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>Pregabalin AND neuropathic pain</i>	37

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje dotyczące zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej pregabaliny stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – pregabalina



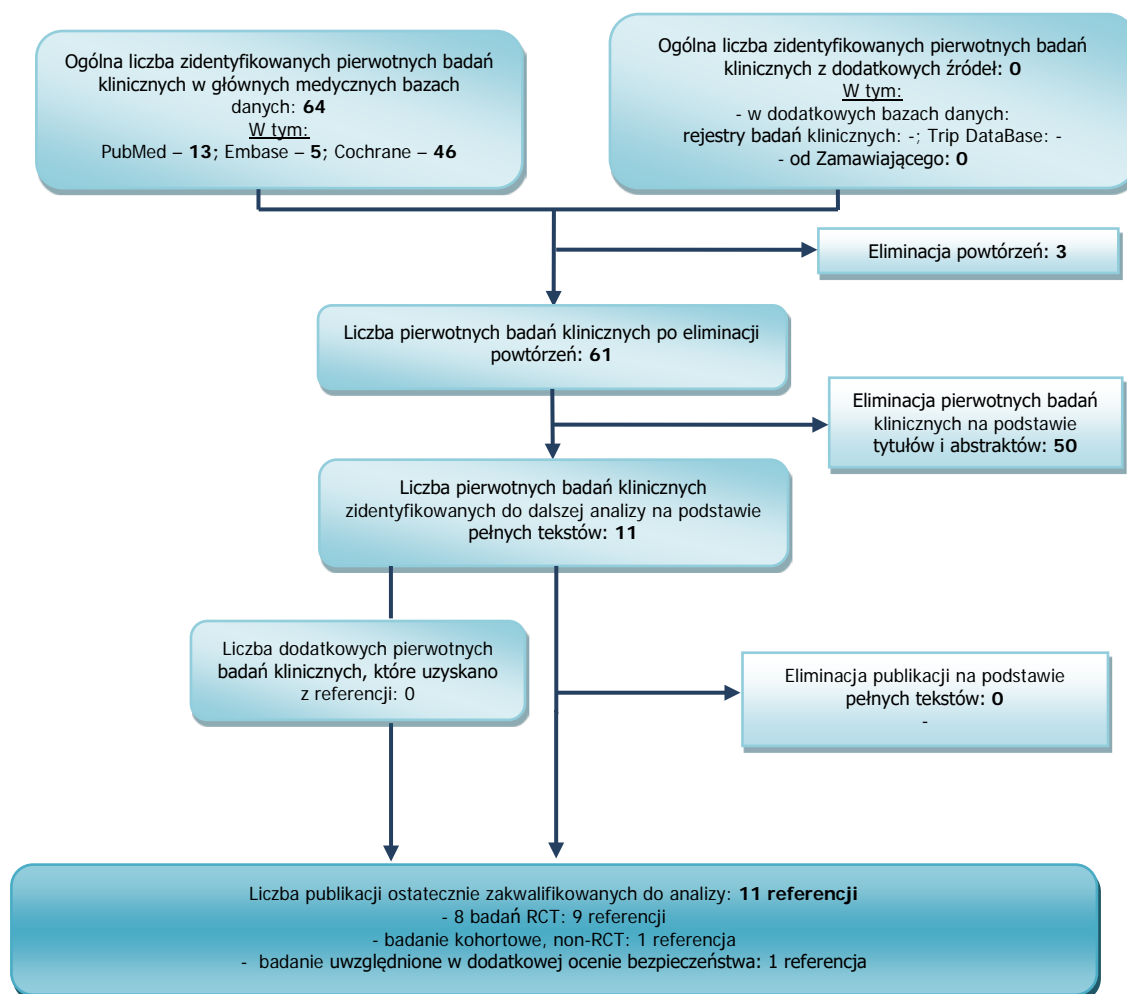
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysto®) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową/porównaniem pośrednim: [46], [47], [48], [49],
- 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57],
- 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: [58], [59], [60], [61],
- 18 analiz zbiorczych: [62], [63], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80],
- 15 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania pregabaliny:

Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Egzysta® [81], Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysta przeznaczone do publicznej wiadomości [82], dokumenty wydane przez amerykańską agencję FDA [83], [84], [85], informacje i publikacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [86], [87], [88], [89], [90], a także przeglądy systematyczne z agregacją danych [91], [92], [93], analiza zbiorcza [94] oraz dane z bazy *French Pharmacovigilance Database* [95].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – pregabalina vs amitryptylina



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

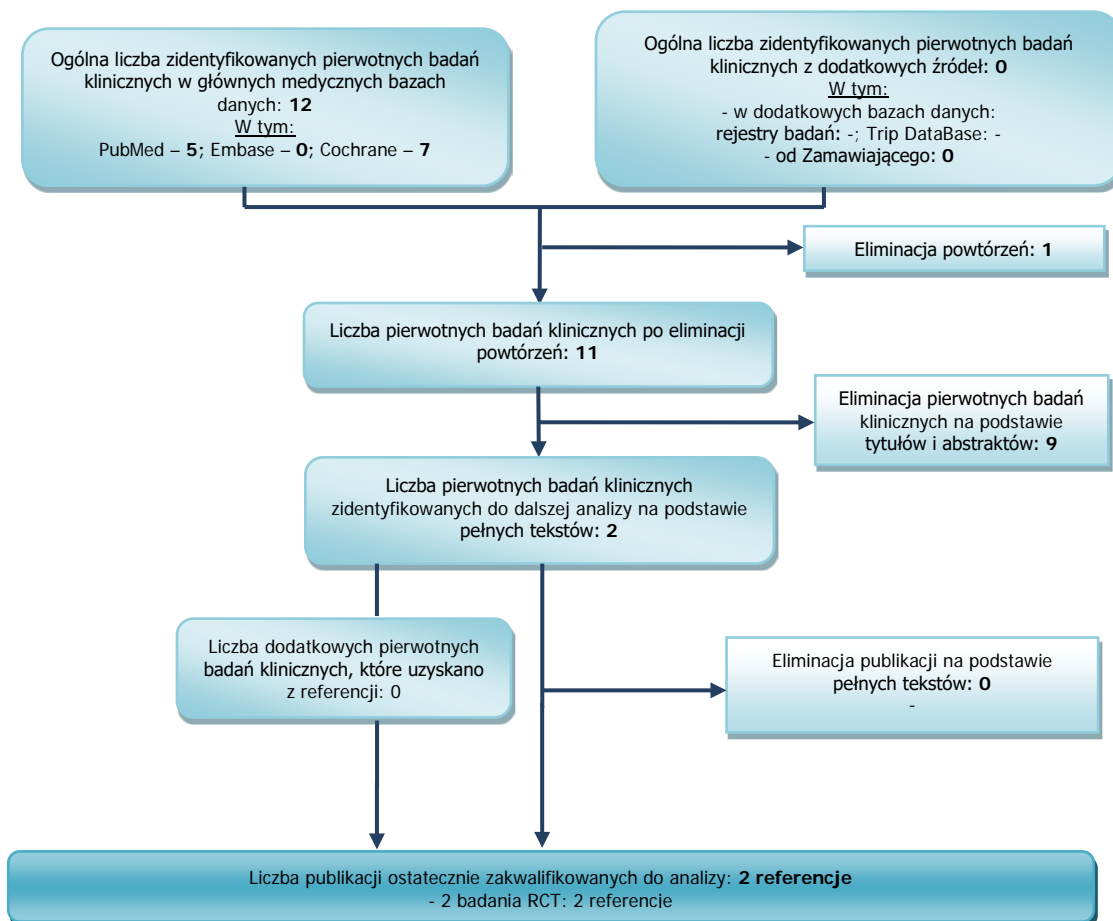
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 8 badań RCT, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny względem amitryptyliny [1], [2], [3],

[4], [5], [6], [7]-[8], [9],

- 1 prospektywne badanie non-RCT z kohortą kontrolną, bezpośrednio porównujące pregabalinę z amitryptyliną [20],
- 1 badanie 1 RCT uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [96].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – pregabalina vs wenlafaksyna

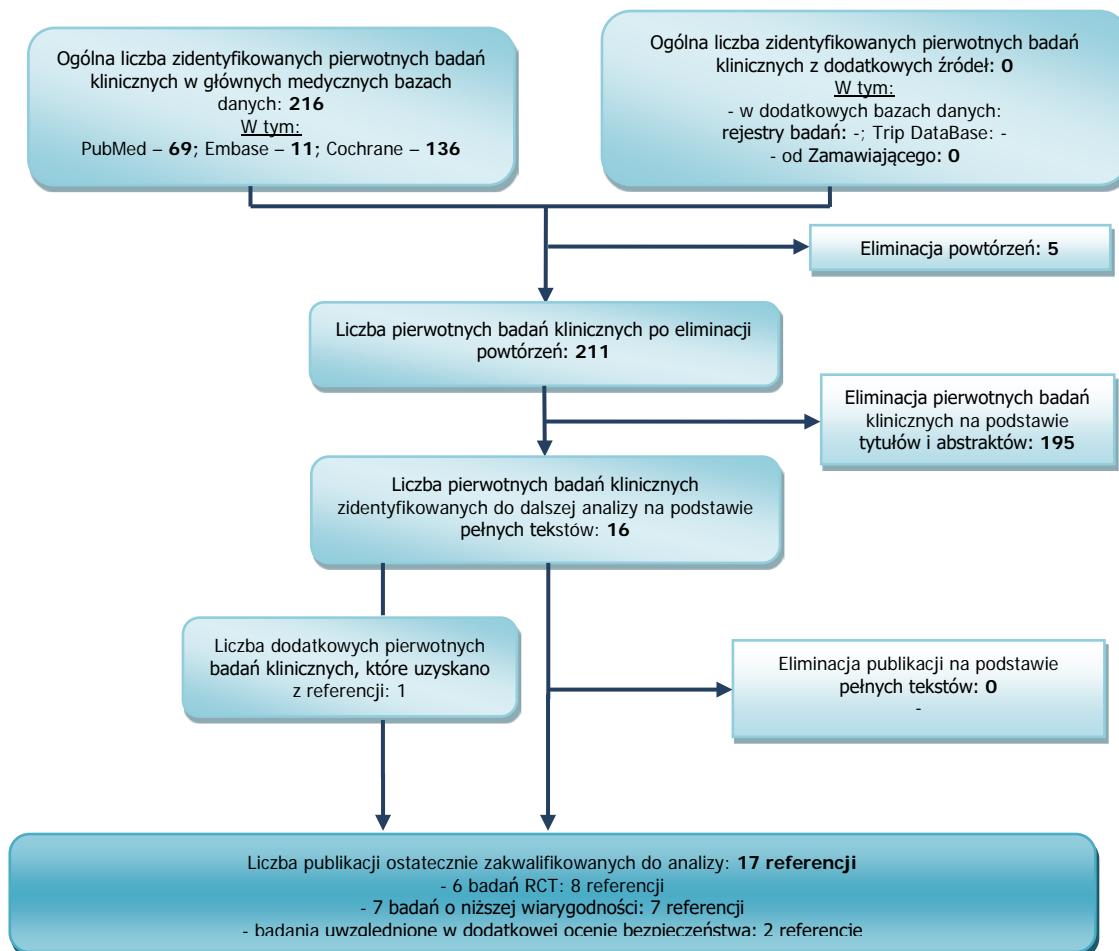


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysto®) w bezpośrednim porównaniu z wenlafaksyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 badania RCT, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny względem wenlafaksyny [10], [11].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – pregabalina vs gabapentyna



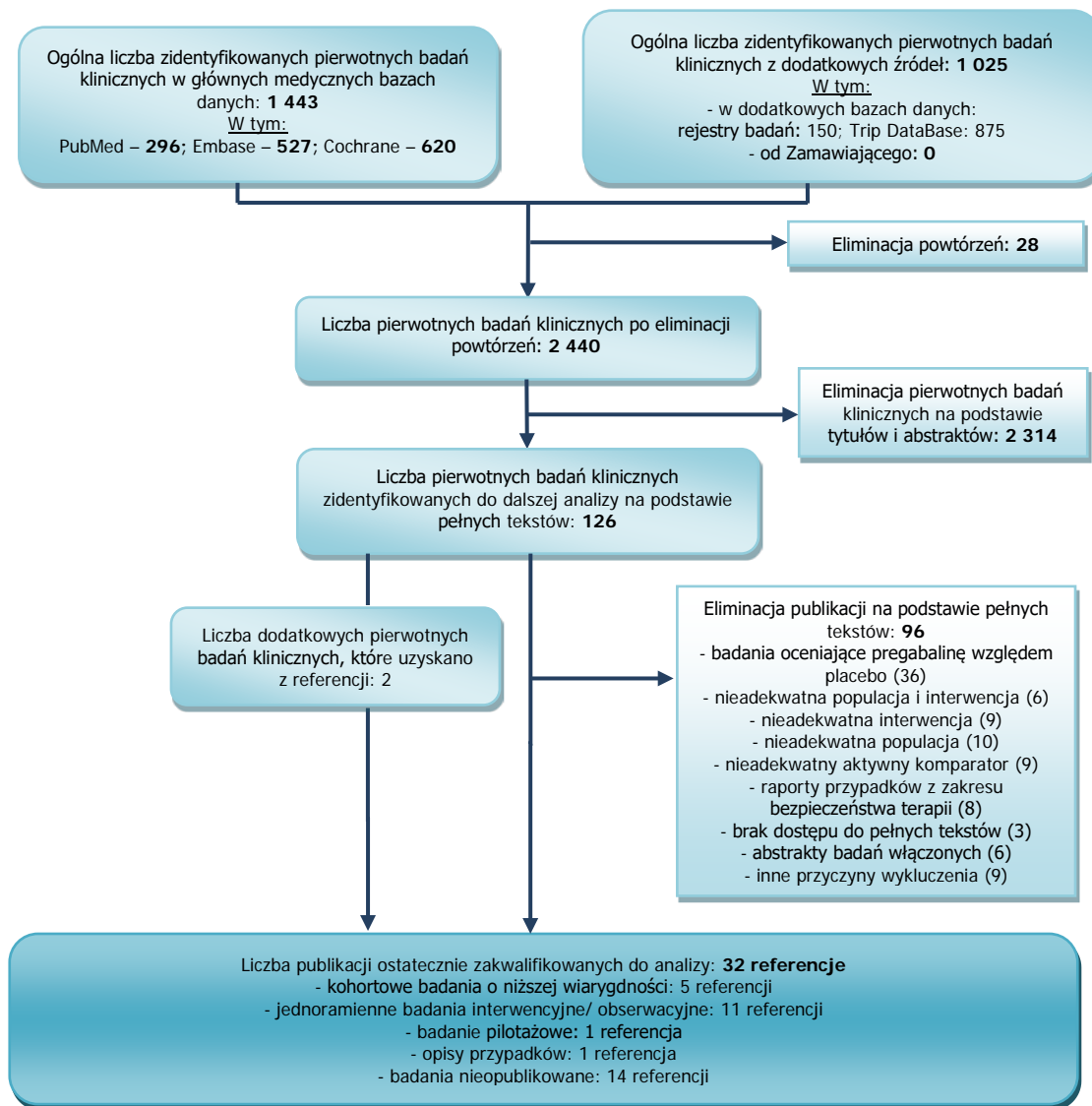
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysto®) w bezpośrednim porównaniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 6 badań RCT, w którym oceniano efekty kliniczne pregabaliny w bezpośrednim porównaniu do gabapentyny [12], [13], [14]-[16], [17], [18], [19],
- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne, bezpośrednio porównujące pregabalinę z gabapentyną [21],
- 2 prospektywne oraz 2 retrospektywne badania z kohortą kontrolną, bezpośrednio porównujące pregabalinę z gabapentyną [22], [23], [24], [25],
- 2 prospektywne badanie kohortowe typu *self-control study* (zmiana leczenia z gabapentyny na pregabalinę) [32], [33],

- 2 badania RCT uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [96], [97].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – pregabalina



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta®) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 5 kohortowych badań obserwacyjnych opartych na rzeczywistej praktyce klinicznej: [26], [27], [28], [29], [30],

- 9 jednoramiennych, prospektywnych badań obserwacyjnych/ interwencyjnych: [31], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41],
- 2 jednoramiennie, prospektywne badania uwzględniające pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniach RCT [42], [43],
- 1 prospektywne, otwarte badanie pilotażowe [44],
- seria przypadków [45],
- 14 badań nieopublikowanych [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania pregabaliny (produkt leczniczy Egzyst®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

W analizie skuteczności klinicznej nie brano pod uwagę publikacji:

- w których pregabalinę podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż ból neuropatyczny (zarówno w leczeniu padaczki, ale także w leczeniu bólu receptorowego, w tym bólu w przebiegu chorób reumatycznych, bólu pooperacyjnego o charakterze nieneuropatycznym, złożonych (mieszanych) zespołów bólu receptorowego i neuropatycznego),
 - w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową,
 - w pojedynczych dawkach przed i po zabiegu chirurgicznym,
 - w skojarzeniu z innym leczeniem farmakologicznym lub technikami inwazyjnymi,
 - w populacji osób w wieku poniżej 18. roku życia,
- które dotyczyły badań:
 - stanowiących raporty przypadków (ang. *case*) cechujące się niską wiarygodnością,
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - randomizowanych, w których porównywano pregabalinę względem placebo,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych/ opisowych, ale także opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i meta-analizy), w których, poza pregabaliną uwzględniano szereg różnych preparatów/ metod stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego i nie przeprowadzano między nimi porównań typu metaanalizy sieciowej/ *Mixed Treatment Comparison* (MTC).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 58. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne o charakterze opisowym dotyczące pregabaliny, nie oparte na przeglądzie systematycznym	Doggrell 2005 [129], Davydov 2014 [130], Gilron 2006 [131], Bonicalzi 2006 [133], Sonnett 2006 [135], Toth 2012 [250], Dalal 2013 [254], Blommel 2007 [270], Cappuzzo 2009 [271], Chiechio 2009 [272], Frampton 2005 [273], Frampton 2004 [274], Stacey

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	2006 [280], Baidya 2011 [282], Dixit 2014 [283], Finnerup 2007 [284], Gajraj 2005 [285], McKeage 2009 [288], Gray 2007 [289]
Opracowania wtórne, w tym przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące różnych preparatów stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego, w których nie przeprowadzono porównań typu metaanalizy sieciowej/ (MTC)	Gilron 2007 [132], Alharbi 2016 [134], Salah 2016 [137], Edelsberg 2011 [138], Hempenstall 2005 [139], Waldfoegel 2017 [140], Phillips 2010 [141], Teasell 2010 [142], Khadem 2013 [143], Calandre 2016 [144], Guy 2014 [145], Iyer 2013 [146], Rogers 2004 [147], Watson 2010 [148], Finnerup 2015 [227], Alviar 2016 [268], Atttal 2009 [269], Gutierrez-Alvarez 2009 [275], Vinik 2005 [276], Wiffen 2013 [277], Moore 2014 [278], Zhang 2013 [279], Williams 2010 [281], Guay 2005 [287]
Opracowania wtórne, w których oceniano zróżnicowane populacje lub interwencje (np. mieszany rodzaj bólu [nie tylko neuropatyczny], terapia skojarzona, leczenie farmakologiczne wraz z terapią inwazyjną, nieadekwatny komparator)	Moore 2009 [112], Shanthanna 2017 [113], Dosenovic 2017 [114], Quilici 2009 [149], Papazisis 2010 [150], Tassone 2007 [252], Robertson 2016 [253], Parson 2014 [255], Parsons 2015 [258]
Opracowania wtórne, w których oceniano podawanie pojedynczych dawek leku w okresie okołoperacyjnym	Liu 2017 [127], Mishriky 2015 [128]
Opracowania wtórne, w których oceniano nieadekwatne punkty końcowe	Bramness 2010 [115], Othman 2011 [116], Straube 2008 [117], Grant 2016 [118], Gammaitoni 2013 [263], Sadosky 2016 [266]
Opracowania wtórne; wytyczne, analizy kosztowe itp.	Ordoñez Molina 2013 [119], Parker 2015 [120], Darbà 2014 [121], Sicras-Mainar 2019 [122], Sicras-Mainar 2017 [123], Gordon 2012 [124], O'Connor 2007 [125], Rodríguez 2007 [126], Brookfield 2016 [239]
Badania pierwotne; badania bezpośrednio porównujące pregabalinę z placebo w analizowanym wskazaniu	Simpson 2010 [151], Simpson 2014 [152], Markman 2018 [153], Vranken 2008 [154], Tölle 2008 [155], Siddall 2006 [156], van Seventer 2006 [157], Freynhagen 2005 [158], Richter 2005 [159], Mu 2018 [160], Lesser 2004 [161], Rosenstock 2004 [162], Arezzo 2008 [163], Dworkin 2003 [164], Stacey 2008 [165], Sabatowski 2004 [166], Cardenas 2013 [167], de Andrade 2017 [168], Huffman 2017 [170], Raskin 2014 [171], González-Duarte 2016 [172], Liu 2017 [173], Brulotte 2015 [174], Guan 2011 [175], Moon 2010 [176], Kim 2011 [177], Gilron 2011 [178], Satoh 2011 [179], Baron 2010 [180], van Seventer 2010 [181], Jenkins 2012 [182], Buvanendran 2010 [183], Hincker 2019 [184], Jiang 2019 [185], Reyad 2019 [186], Parsons 2019 [187]
Badania pierwotne; nieodpowiedna interwencja / populacja (podawanie pojedynczych dawek leku w okresie okołoperacyjnym)	Zarei 2016 [169], Ghai 2011 [192], Mishra 2016 [193], Ozgencil 2011 [208], Kim 2011 [209], Kim 2010 [210]
Badania pierwotne; nieodpowiedna interwencja (pregabalina w terapii skojarzonej)	Manas 2011 [194], Kim 2018 [197], Schug 2017 [198], Fallon 2016 [199], Raskin 2016 [202], Garassino 2014 [206], Ji 2012 [218], Cánovas Martínez 2009 [219], de la Calle 2014 [240]
Badania pierwotne; nieodpowiednia populacja (np. mieszany ból neuropatyczny, zdrowi ochotnicy)	Zidverc-Trajkovic 2016 [188], Sjölund 2013 [191], Parsons 2017 [215], Schmidt 2018 [216], Diaper 2013 [222], Orita 2016 [237], Isufi 2009 [241], Moghaddam 2011 [242], Sommer 2017 [243], Stavropoulou 2014 [248]
Badania pierwotne; nieodpowiedni aktywny komparator	Tanenberg 2011 [196], Min 2016 [200], Yoshimura 2015 [201], Holbech 2015 [203], Tesfaye 2013 [205], Raptis 2014 [207], Gatti 2009 [214], Tanenberg 2014 [221], Homma 2019 [223]
Badania pierwotne; nieadekwatne punkty końcowe	Karmakar 2014 [204], Krcevski Skvarc 2010 [211], Lampi 2010 [212], Freeman 2015 [217], Dworkin 2008 [220], De Jaeger 2018 [224], Papazisis 2014 [249], Bozkurt 2014 [251]
Abstrakty badań pierwotnych i wtórnych, których pełnotekstowe (aktualne) publikacje zostały włączone do niniejszej analizy	Snedecor 2013 [136], Hota 2009 [244], Daniel 2013 [245], Perez 2009 [238], Johnson 2012 [246], Johnson 2011 [247], Parsons 2014 [256], Parsons 2014 [257], Parsons 2012 [259], Parsons 2012 [260], Bruce 2014 [261], Bruce 2014 [264], Leon 2009 [265], Vinik 2010 [267]
Raporty przypadków (case) dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie stosowania pregabaliny	Smith 2008 [228], Shilpa 2018 [229], Erdogan 2011 [230], Murphy 2007 [231], De Smedt 2008 [232], Desai 2019 [233], Kim 2017 [234], Page 2008 [235]
Brak dostępu do pełnych tekstów	George 2014 [290], Martinez 2013 [291], Masa-Vazquez 2008 [292]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Inne publikacje; protokół badania; publikacja typu „ <i>letter to editors</i> ”; język publikacji inny niż angielski/polski; brak dokładanych danych w abstrakcie	Selvarajah 2011 [195], Robertson 2018 [225], Ho 2013 [226], Achar 2010 [213], Baba 2012 [189], Gu 2012 [190], Ogawa 2010 [236] Freynhagen 2006 [262], Ji 2015 [286]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA®

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Egzysto® (pregabalina, kapsułki twarde) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [296].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 59. Charakterystyka kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne						
Bansal 2009 [1]	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), podwójnie zamaskowane, z grupami skrzyżowanymi, typu IIA[^], typu <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2007 – listopad 2008.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina (Cipla Pharmaceuticals) 150-600 mg/dobę, N=51.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina (Wockhardt Pharmaceuticals) 10-50 mg/dobę, N=51.</p> <p>Schemat leczenia: Pregabalina stosowana początkowo w dawce 75 mg 2 x na dobę, zwiększanie dawki było dozwolone od końca 1. i 3. tygodnia terapii i obejmowało dawki 150 i 300 mg 2 x na dobę. Amitryptylina stosowana początkowo w dawce 10 mg 1 x na dobę, zwiększanie dawki było dozwolone od końca 1. i 3. tygodnia terapii i obejmowało dawki 25 i 50 mg 1 x na dobę. W grupie kontrolnej podawano również w ramach zamaskowania placebo.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 5 tygodni (każdym z leków).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 14 tygodni.</p>	<p>Z badania utracono 3 pacjentów z grupy amitryptyliny i 4 z grupy pregabaliny, w pierwszej fazie badania (przed <i>cross-over</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS, - ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu bólu McGill'a (<i>Short-Form</i>) – (ang. <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i>; SF-MPO), - ocena nasilenia bólu w 5-punktowej skali Likerta (gdzie 0 oznacza brak bólu, a 4 rozdzierający ból), - całkowita ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dokonywana przez lekarza w skali VAS, - ocena nastoju w 24-punktowej skali Hamiltona, - zmiany wzorca snu, - ocena terapii przez pacjenta w kwestionariuszu: ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC), - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-75 lat, - cukrzyca typu 2., - ból związany z obwodową neuropatią cukrzycową, trwający od co najmniej 1. miesiąca, - obwodowa neuropatia cukrzycowa potwierdzona: historią choroby, wynikiem w skali DNS >1, wynikiem badania w kierunku neuropatii cukrzycowej DNE>3 (ang. <i>diabetic neuropathy examination</i>), podniesieniem prognozy w teście odczuwania wibracji, wynikiem test z użyciem monofilamentu, - stabilna terapia obniżająca poziom cukru we krwi w okresie poprzedzającego miesiąca, - nasilenie bólu definiowane jako 50% w ocenie przeprowadzanej w skali VAS, - dozwolone było wcześniejsze stosowanie gabapentyny, pregabaliny, amitryptyliny i innych leków wobec DPN, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie znaczące lub niestabilne schorzenie medyczne lub psychiatryczne, - schorzenia wątroby, nerek (kreatynina w osoczu > 132 μmol/l), padaczka, schorzenia psychiatryczne, niekontrolowane nadciśnienie, nowotwór złośliwy, uzależnienie lekowe/ alkoholowe, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w najbliższym czasie, - dowody na inną przyczynę neuropatii i bólu, - przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych, lokalnych anestetyków i opioidów,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Badanie obejmowało fazę początkową (bez stosowania leków), 5 tygodni terapii jednym z leków, 3-tygodniowy okres wymywania i kolejne 5 tygodni terapii kolejnym z leków.				- udział w innym badaniu klinicznym, w okresie 30 poprzedzających dni.
Soomro 2018 [2]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Pakistan), z pojedynczym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA [^] , nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: kwiecień 2014-październik 2014. Sponsor: nie podano. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/niejasne.	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. <u>Grupa badana:</u> pregabalina 75-300 mg/dobę, N=330. <u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina 25 mg/dobę, N=330. Schemat leczenia: Pregabalina w początkowej dawce 75 mg 1 x na dobę, następnie do 150 mg 2 x na dobę. Amitryptylina 25 mg/dobę w pojedynczej dawce ma dobę.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Nie podano.	- ocena nasilenia bólu w skali VAS, - jako skuteczność leczenia założono >50% redukcję początkowego wyniku w skali VAS.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 16-60 lat, - ból związany z obwodową neuropatią cukrzycową, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba płuc, toczeń rumieniowy układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, padaczka, schorzenia psychiatryczne, nowotwór złośliwy i uzależnienie lekowe/ alkoholowe, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w najbliższym czasie, - przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych, lokalnych anestetyków i opioidów.
Daniel 2018 [3]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA [^] , nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: nie podano.	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. <u>Grupa badana:</u> pregabalina-SR (ang. <i>slow-release</i>) 75-300 mg/dobę, N=40. <u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina 25-125 mg/dobę, N=40.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie w obydwu grupach.	- ocena nasilenia bólu w skali VAS, - >50%, 25-50% i poniżej 25% redukcja początkowego wyniku w skali VAS była uznawana jako dobra, umiarkowana i łagodna odpowiedź na leczenie, - ocena terapii przez pacjenta w kwestionariuszu: ang. <i>Patient Global</i>	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-65 lat, - cukrzyca typu 2., - obwodowa neuropatia cukrzycowa potwierdzona: historią choroby, wynikiem w skali DNS >1, wynikiem w skali MNSI >2 (ang. <i>Michigan neuropaty screening instrument</i>), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków wobec PDN w ostatnich 2 tygodniach przed włączeniem do badania, - inne przyczyny neuropatii (alkoholizm, AIDS lub infekcja HIV), chemioterapia i in.).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/niejasne.	Schemat leczenia: Pregabalina-SR w początkowej dawce 75 mg, następnie zwiększanie dawki w tygodniowych odstępach do maksymalnie 300 mg/dobę. Amitryptylina w początkowej dawce 25 mg, następnie zwiększanie dawki w tygodniowych odstępach do maksymalnie 125 mg/dobę.			<i>Impression of Change</i> (PGIC), - zmiany poziomu cukru we krwi, - profil bezpieczeństwa.	- przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych, opioidów, - klinicznie znaczące schorzenie medyczne lub psychiatryczne, - schorzenia nerek, przewlekłe zaburzenia pracy wątroby, padaczka, nowotwór złośliwy, niekontrolowane nadciśnienie, uzależnienie lekowe/alkoholowe, - ciąża lub karmienie piersią.
Arshad 2018 [4] (opisane na podstawie abstraktu)	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jedno-ośrodkowe (Pakistan), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA^. Opublikowane (brak dostępu do pełnego tekstu). Czas trwania badania: styczeń – sierpień 2015. Sponsor: brak danych. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: brak możliwości oceny.	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową, N=320. <u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=160. <u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina, N=160. Schemat leczenia: Brak danych odnośnie dawkowania.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Brak danych.	- ocena nasilenia bólu w skali numerycznej Likerta - <i>Numeric Rating Scale</i> (NRS), - ocena bezpieczeństwa terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> - brak danych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Shabbir 2011 [5]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, dwuośrodkowe (Pakistan), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA^, nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: nie podano.	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. <u>Grupa badana:</u> pregabalina 75-300 mg/dobę, N=70. <u>Grupy kontrolne:</u> amitryptylina 10-75 mg/dobę, N=70, placebo, N=70.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.	Nie podano.	- ocena nasilenia bólu w skali numerycznej (NRS), - jako skuteczność leczenia założono >50% redukcję początkowego wyniku w skali NRS.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - obwodowa neuropatia cukrzycowa trwająca co najmniej od 6 miesięcy, - średni wynik oceny nasilenia bólu ≥ 4 w 11-stopniowej numerycznej skali Likerta, w początkowym, 7-dniowym okresie, - pacjenci wcześniej przyjmujący leki poddani byli 1-tygodniowemu okresowi wymywania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ból niezwiązany z DPN,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: nie podano. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/ niejasne.	Schemat leczenia: Pregabalina w początkowej dawce 75 mg/dobę 2 x na dobę, zwiększanie dawki było możliwe w tygodniu 1-3 do maksymalnie 300 mg/dobę 2 x na dobę. Amitryptylina w początkowej dawce 10 mg/dobę 1 x na dobę, zwiększanie dawki było możliwe w tygodniu 1-3 do maksymalnie 75 mg/dobę 1 x na dobę.				- mononeuropatia lub proksymalna neuropatia, - wcześniejsze niepowodzenie terapii lekiem antydepresyjnym lub przeciwdrgawkowym.
Boyle 2012 [6]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem i grupami równoległymi, typu IIA [^] , nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: luty 2007-marzec 2009. Sponsor: Pfizer Ltd. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ niejasne.	Pacjenci z przewlekłą, bolesną neuropatią cukrzycową. <u>Grupa badana:</u> pregabalina 300-600 mg/dobę, N=27. <u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina 50-75 mg/dobę, N=28. <u>Grupa kontrolna:</u> duloksetyna 60-120 mg/dobę, N=28. Schemat leczenia: 8-dniowy <i>run-in period</i> ze stosowaniem placebo; następnie 14 dni stosowania niższych dawek + 14 dni stosowania wyższych dawek leku. Możliwość ratunkowego zastosowania paracetamolu.	<u>Okres leczenia:</u> 28 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 36 dni.	Badania nie ukończyło łącznie 18 z 83 randomizowanych pacjentów (22%).	- ocena nasilenia bólu w skali BPI, - ocena jakości życia według SF-36, - wpływ bólu na jakość snu, nastrój, senność w ciągu dnia, - funkcjonowanie psychomotoryczne i poznawcze, - ocena snu w badaniu polisomnograficznym, - monitorowanie stężenia glukozy we krwi, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2 od co najmniej 1 roku, - ból neuropatyczny w wyniku cukrzycy, - co najmniej 1 objaw objawy bolesnej, obwodowej neuropatii cukrzycowej: dysestezja, ból palący, allodynia pod wpływem ciepła/zimna, ból przeszywający, hiperalgezia w obrębie kończyn dolnych, - potwierdzenie bólu neuropatycznego w skali LANSS >12 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zaburzenia funkcji poznawczych, - końcowe stadium chorób systemowych, - nawrotowe lub/ i ciężkie epizody hipoglikemiczne w czasie ostatnich 3 lat, - niedawno przebyte incydenty niedokrwienne sercowe lub mózgowie, - ciąża, okres karmienia piersią, - uzależnienie od alkoholu lub miękkich narkotyków w wywiadzie, - udział w innym badaniu klinicznym w czasie ostatnich 3 miesięcy.
Achar 2012 [7] Achar 2013 [8]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA [^] ,	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z neuralgią popółpaścową.	<u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni [7], 6 miesięcy [8]. <u>Okres obserwacji:</u>	Badania nie ukończyło 3 pacjentów z grupy pregabaliny i 4 pacjentów z grupy	- ocena nasilenia bólu stałego, krótko-przeszywającego lub napadowego oraz allodyni (dotyk skóry) w	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 40 lat, - neuralgia popółpaścowa trwająca ponad miesiąc, - ból w co najmniej umiarkowanym nasileniu (kłopotliwy, nieprzyjemny i nieakceptowany),

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2008-marzec [7], grudzień [8] 2009.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/niejasne.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pregabalina 75-150 mg/dobę, N=25.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina 10-25 mg/dobę, N=25.</p> <p>Schemat leczenia: Pregabalina w początkowej dawce 75 mg/dobę 1 x na dobę, zwiększanie dawki po 5 dniach do 75 mg/dobę 2 x na dobę. Amitryptylina w początkowej dawce 10 mg/dobę 1 x na dobę, zwiększanie dawki po 5 dniach do 25 mg/dobę 1 x na dobę.</p>	<p>8 tygodni [7], 6 miesięcy [8].</p>	<p>amitryptyliny, z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia [7], nie podano danych pochodzących z 6-miesięcznego okresu obserwacji [8].</p>	<p>skali VAS,</p> <ul style="list-style-type: none"> - jako skuteczność leczenia założono >50% redukcję początkowego wyniku w skali VAS po 4 tygodniach i 75% redukcję po 8 tygodniach [7], 80% redukcję po 2 miesiącach, 90% redukcję po 4 miesiącach i 100% redukcję po 6 miesiącach [8], - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - schorzenia sercowe, padaczka, poważna depresja z zamiarami samobójczymi wymagająca szybkiego leczenia, - inny znaczące schorzenie bólowe, - pourazowe lub poudarowe uszkodzenie mózgu w historii choroby.
Gabrani [9] (opisane na podstawie abstraktu)	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, brak danych o zamaskowaniu i ośrodkach klinicznych, typu IIA[^].</p> <p>Nieopublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: brak możliwości oceny.</p>	<p>Pacjenci z ostrą neuralgią półpaścową, N=20.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina 300-600 mg/dobę, N=12.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina 25-200 mg/dobę, N=8.</p> <p>Schemat leczenia: brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące.</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
Razazian 2014 [10]	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Iran), z podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^], nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>).</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina 75-150 mg/dobę, N=86.</p> <p><u>Grupy kontrolne:</u></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 35 dni.</p>	<p>Osoby wycofane z badania z powodu: zdarzeń niepożądanych, utraty z badania, braku skuteczności, odgórnej decyzji o wycofaniu z badania w poszczególnych</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS, - odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcje nasilenia bólu, - jakość życia, - ocena wpływu bólu na sen i nastrój pacjentów 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - ustabilizowana cukrzyca typu 1. lub 2., - obwodowa neuropatia cukrzycowa potwierdzona według kryteriów Boulton'a i wsp. 2004, - ból neuropatyczny trwający co najmniej 3 miesiące, - ocena nasilenia bólu w skali VAS ≥ 40 mm, - pisemna zgoda na udział w badaniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: grudzień 2012-grudzień 2013.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.</p>	<p>wenlafaksyna 75-150 mg/dobę, N=86, karbamazepina 200-400 mg/dobę, N=85.</p> <p>Schemat leczenia: Pregabalina w początkowej dawce 75 mg/dobę 1 x na dobę, od 2. tygodnia 75 mg/dobę 2 x na dobę. Karbamazepina w początkowej dawce 100 mg/dobę 2 x na dobę, od 2. tygodnia 200 mg/dobę 2 x na dobę. Wenlafaksyna w początkowej dawce 75 mg/dobę 1 x na dobę, od 2. tygodnia 150 mg/dobę 1 x na dobę.</p> <p>Podczas badania dozwolone było stosowanie paracetamolu w maksymalnej dawce 4g/dobę.</p>		<p>grupach: wenlafaksyna (N=14, N=1, N=0, N=2, ogółem 17), pregabalina (N=7, N=2, N=0, N=0, ogółem 9), karbamazepina (N=2, N=2, N=2, N=1, ogółem 7).</p>	<p>oraz ich aktywność (również zawodową) oceniana według kwestionariusza ang. <i>Brief Pain Inventory</i> (11 punktowa skala Likerta, w której 0 oznacza brak wpływu, a 10 maksymalny wpływ), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ból niedokrwienny lub inne przyczyny bólu niezwiązane z neuropatią cukrzycową (np. ból fantomowy czy zapalny), - elektrowstrząsy w okresie 30 dni poprzedzających badanie, - stosowanie leków uspokajających, nasennych, przeciwdrgawkowych lub kapsaicyny w okresie 7 poprzedzających dni oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub dekstrometofanu w okresie 4 poprzedzających dni, - stosowanie leków przeciwpsychotycznych, inhibitorów monoaminooksydazy, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, opioidów, leków zwiótczających mięśnie oraz innych antydepresantów, w okresie 14 poprzedzających dni, - uzależnienie lekowe/ alkoholowe, - cukrzycowa kwasica ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny lub padaczka w historii choroby, - ciąża, karmienie piersią lub niezdolność do stosowania metod antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania, przez kobiety w wieku rozrodczym, - poważne schorzenia medyczne, takie jak: schorzenia sercowo-naczyniowe, choroby tarczycy, poważne zaburzenia hematologiczne, nieprawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min.) lub wątroby, poważna depresja (wynik >13 w kwestionariuszu ang. <i>Beck Depression Inventory</i>), choroba dwubiegunowa, psychoza, próba samobójcza w historii choroby lub nadwrażliwość na stosowane leki.
<p>Kardanpour 2018 [11] (opisane na podstawie anglojęzycznego abstraktu)</p>	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, przeprowadzone w Iranie, z grupami równoległymi, typu IIA[^].</p> <p>Opublikowane w języku perskim.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z polineuropatią cukrzycową, N=115.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina 300 mg/dobę, N=bd.</p> <p><u>Grupy kontrolne:</u> wenlafaksyna 37,5 mg/dobę, N=bd, duloksetyna 60 mg/dobę, N=bd.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>- ocena nasilenia bólu i czas trwania bólu (godziny).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - polineuropatia cukrzycowa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: brak możliwości oceny.	Schemat leczenia: brak danych.				
Rauck 2013 [12]	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe (85 ośrodków klinicznych w USA), z podwójnym zamaskowaniem i podwójnym pozorowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^], nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: marzec 2008-luty 2009.</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina 300 mg/dobę, N=66.</p> <p><u>Grupy kontrolne:</u> gabapentyna 3600 mg/dobę, N=117, gabapentyna 2400 mg/dobę, N=56, gabapentyna 1200 mg/dobę, N=62, placebo, N=120.</p> <p>Schemat leczenia: Pregabalina 300 mg/dobę – pregabalina 1 kapsułka 100 mg 3 x na dobę, placebo 3 tabletki 2 x na dobę. Gabapentyna 3600 mg/dobę – gabapentyna 3 tabletki 600 mg 2 x na dobę, placebo 1 kapsułka 3 x na dobę, gabapentyna 2400 mg/dobę – gabapentyna 2 tabletki 600 mg 2 x na dobę, placebo 1 kapsułka 3 x na dobę, placebo 1 tabletki 2 x na dobę, gabapentyna 1200 mg/dobę – gabapentyna 1 tabletki 600 mg 2 x na dobę, placebo 1 kapsułka 3 x na dobę, placebo 1 tabletki 2 x na dobę,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 14 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> około 20 tygodni.</p>	<p>Osoby wycofane z badania z powodu: zdarzeń niepożądanych, zaburzeń protokołu, utraty z badania, braku skuteczności, wycofania zgody, decyzji lekarza w poszczególnych grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pregabalina 300 mg/dobę (9%, 9%, 5%, 5%, 2%, 0%, ogółem 19 chorych - 29%), - gabapentyna 3600 mg/dobę (18%, 3%, 3%, 3%, 2%, ogółem 38 chorych - 32%), - gabapentyna 2400 mg/dobę (21%, 7%, 2%, 0%, 4%, 0%, ogółem 19 chorych - 34%), - gabapentyna 1200 mg/dobę (8%, 10%, 3%, 2%, 2%, 0%, ogółem 15 chorych - 24%), - placebo (9%, 6%, 5%, 3%, 3%, 0%, ogółem 30 chorych - 25%). 	<ul style="list-style-type: none"> - dawko-zależność odpowiedzi na leczenie gabapentyną, mierzonej zmniejszeniem nasilenia bólu w 11-punktowej numerycznej skali nasilenia bólu (ang. <i>Pain Intensity Numerical Rating Scale</i>; PI-NRS) – zmiana na koniec fazy podtrzymującej względem wartości początkowej, średniego, 24-godzinnego wyniku oceny nasilenia bólu, - zmiany względem wartości początkowej średniego: 24-godzinnego wyniku oceny nasilenia bólu, dziennego i nocnego wyniku oceny nasilenia bólu, najgorszego dziennego i nocnego wyniku oceny nasilenia bólu, wyniku zakłócenia snu i przyjmowania leczenia ratunkowego (mg), oceniane w każdym tygodniu terapii i po jej zakończeniu, - ocena nasilenia bólu w skali bólu neuropatycznego (ang. <i>Neuropathic Pain Scale</i>; NPS), - ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu bólu McGill'a (<i>Short-Form</i>) – (ang. <i>Short-Form McGill</i> 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - cukrzyca typu 1. lub 2., - ból związany z obwodową neuropatią cukrzycową (ang. <i>diabetic peripheral neuropathy</i>; DPN), definiowany jako bolesna, dystalna symetryczna polineuropatia sensomotoryczna, trwająca co najmniej 6 miesięcy ale nie więcej niż 5 lat, - ból w nasileniu co najmniej umiarkowanym, definiowany jako średni wynik nasilenia bólu ≥ 4 w 11-punktowej numerycznej skali nasilenia bólu (ang. <i>Pain Intensity Numerical Rating Scale</i>; PI-NRS), gdzie wartość 0 oznacza brak bólu, wartość 10 – najgorszy możliwy ból, - stabilna kontrola glikemii w okresie 3 miesięcy poprzedzających randomizację oraz poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $>8\%$ w momencie randomizacji (dozwolony był wynik w zakresie 8-11% w przypadku niepowodzenia prób kontroli glikemii), - negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym i zgodna na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania, - dozwolone było stosowanie paracetamolu w dawce do 3g/dobę, jako leczenia ratunkowego w czasie trwania badania (ale nie w okresie 24 godzin przed wizytami oceniającymi), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekły ból spowodowany neuropatią lub bólem kończyn dolnych, niezwiązanym z neuropatią cukrzycową obwodową (włączano pacjentów z przewlekłym bólem niezwiązanym z DPN jeśli był on zlokalizowany w innej części ciała, jego nasilenie nie było większe niż nasilenie bólu związanego z DPN, a pacjent był w stanie ocenić nasilenie bólu związanego z DPN niezależnie od innych rodzajów bólu), - pacjenci w stanach (niestabilna depresja, nadużywanie alkoholu i uzależnienia) lub przyjmujący leki (stosowane w ostrym bólu, hipnotyczne,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>placebo – placebo 1 kapsułka 3 x na dobę, placebo 3 tabletki 2 x na dobę.</p> <p>Badanie obejmowało 6 faz: <i>screening</i> (do 4 tygodni), okres początkowy (włączając randomizację – 1 tydzień), zwiększanie dawki (1 tydzień), podtrzymanie (stała dawka leku – 12 tygodni), zmniejszanie dawki (1 tydzień) i okres obserwacji (1 tydzień do 16 dni po ostatniej dawce leku).</p>			<p><i>Pain Questionnaire</i>; SF-MPQ),</p> <ul style="list-style-type: none"> - wynik oceny nasilenia bólu przed i po 15-metrowym teście chodu, - odsetek pacjentów ze znaczącą lub bardzo dużą poprawą uzyskaną w kwestionariuszu: ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) i ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i> (CGIC), - ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short-Form-36</i>), - profil bezpieczeństwa. 	<p>antydepresyjne), które potencjalnie mogły wpływać na ocenę nasilenia bólu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - schorzenia wątroby, nerek, sercowo-naczyniowe, padaczka lub zaburzenia padaczkowe lub inne schorzenia/ leczenie, mogące wpływać na ocenę skuteczności/ bezpieczeństwa lub wchłanianie gabapentyny, - równoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, - niedawna ekspozycja na gabapentynę, nadwrażliwość na lek/ jego składniki lub paracetamol/ jego pochodne.
Devi 2012 [13]	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA[^], nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: RSSDI (ang. <i>Research Society for the Study of Diabetes in India</i>).</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/niejasne.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina, 75-300 mg/dobę, N=52.</p> <p><u>Grupy kontrolne:</u> duloksetyna 20-120 mg/dobę, N=50, gabapentyna 300-1800 mg/dobę, N=50.</p> <p>Schemat leczenia: nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Osoby wycofane z badania z powodu: braku stosowania się do zaleceń lekarskich, utraty z badania, zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pregabalina (N=2, N=0, N=0, ogółem 2 chorych), duloksetyna (N=2, N=2, N=0, ogółem 4 chorych), gabapentyna (N=3, N=2, N=0, ogółem 5 chorych). 	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie nasilenia bólu w 11-punktowej skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i>) - zmiana średniego wyniku po 12 tygodniach względem wartości początkowej, - zmiana średniego, miesięcznego wyniku zakłócenia snu (ocenianego w 11-punktowej skali), - ocena zmian na podstawie kwestionariusza: ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) i ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i> (CGIC), - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-75 lat, - cukrzyca trwająca od 1. roku do 15 lat, - ból związany z neuropatią cukrzycową w oparciu o historię choroby, ocenę kliniczną, biometrię, test z użyciem monofilamentu lub ocenę w skali ang. <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> (MNSI), - wynik oceny nasilenia bólu ≥ 40 mm w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i>), - poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) > 10 mg%, - czas trwania neuropatii cukrzycowej od 1. miesiąca do 5 lat, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dozwolona była kontynuacja dotychczasowej terapii, jeżeli nie oddziaływała ona na leki testowane w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania leków testowanych w badaniu, - stosowanie innych leków wobec neuropatii cukrzycowej w okresie tygodnia przed włączeniem do badania, - schorzenia wątroby, nerek lub serca, - rozpoznana neuropatia z innych przyczyn,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- amputacja jednej z kończyn dolnych, - kobiety w ciąży i karmiące.
Solak 2012 [14] Atalay 2013 [15] Biyik 2013 [16]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami skrzyżowanymi, typu IIA [^] , nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: nie podano. Sponsor: <i>Selcuk university Scientific Research Project Coordinating Office</i> . Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/niejasne.	Pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego. <u>Grupa badana:</u> pregabalina (Lyrica®) 75 mg/dobę, N=40. <u>Grupa kontrolna:</u> gabapentyna (Neurontin®) 300 mg/dobę, N=40. Schemat leczenia: dwie, 6-tygodniowe fazy leczenia (grupy skrzyżowane), rozdzielone 2-tygodniowym okresem wymywania; gabapentyna podawana po każdej sesji hemodializy (3 x w tygodniu), nie podano szczegółów dawkowania dla pregabaliny. Zastosowane dawki leków stanowiły maksymalne dozwolone dawki dla pacjentów hemodializowanych.	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni (każdym z leków). <u>Okres obserwacji:</u> 14 tygodni.	Osoby wycofane z badania z powodu: braku stosowania się do zaleceń lekarskich (N=2), utraty z badania (N=2), stosowania trójcyklicznych antydepresantów (N=1), nudności i wymiotów (N=1), drżenia (N=1), raka jelita grubego (N=1), zawrotów głowy (N=1), odmowy wykonania badań elektromiograficznych (N=1).	- ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu bólu McGill'a (<i>Short-Form</i>) – (ang. <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> ; SF-MPQ), - ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short-Form-36</i>), - ocena parametrów elektromiograficznych, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >18 lat, - wcześniejsza diagnoza neuropatii obwodowej lub obecna terapia wobec neuropatii obwodowej przez co najmniej 3 miesiące, - ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu bólu McGill'a (<i>Short-Form</i>) – (SF-MPQ) wynosząca ≥ 40 mm, - okres trwania hemodializ ≥ 6 miesięcy, - skuteczna dializa (Kt/V >1,2), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - schorzenia wątroby, sercowo-naczyniowe oraz niekontrolowane schorzenia psychiczne, - zespoły bólowe inne niż neuropatia obwodowa, - nieprawidłowa liczba krwinek (leukocyty <2500/ μ l, płytki krwi < 10000/ μ l), - aktywny nowotwór, - nieleczona niedoczynność tarczycy, - amputacja jednej z kończyn, - pacjenci stosujący leki GABA-ergiczne przed włączeniem do badania, musieli przejść 6 tygodniowy okres wymywania przed randomizacją.
Kelle 2012 [17]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA [^] , nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: kwiecień 2010 – marzec 2011.	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z pourazowym uszkodzeniem nerwów obwodowych (weterani wojenni). <u>Grupa badana:</u> pregabalina 150-300 mg/dobę, N=15. <u>Grupa kontrolna:</u> gabapentyna 900-2400 mg/dobę, N=15.	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.	Wszyscy pacjenci w obydwu grupach ukończyli badanie.	- ocena nasilenia bólu w skali VAS i LANSS (ang. <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>), - ocena zakłócenia snu w 11-punktowej skali ang. <i>Daily Sleep Interference Scale</i> (DSIS).	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >18 lat, - pourazowe uszkodzenie nerwów obwodowych zdiagnozowane elektroneuromiograficznie, - całodzienny ból trwający ponad miesiąc, - wynik w skali przesiewowej do oceny bólu neuropatycznego ang. <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i> (LANSS) wynoszący co najmniej 12, - objawy wskazujące na neuropatyczne podłoże bólu, - leki stosowane wobec bólu neuropatycznego musiały zostać wycofane na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.	Schemat leczenia: pregabalina w początkowej dawce 150 mg/dobę podawana w 2 podzielonych dawkach, przez pierwszy tydzień, po 2. tygodniu dawka zwiększana do 300 mg/dobę w 2 podzielonych dawkach, dawka ta była stosowana do końca badania. Gabapentyna w początkowej dawce 900 mg/dobę podawana w 3 podzielonych dawkach, dawka zwiększana o 300 mg/dobę co 3 dni, do maksymalnej dawki 1800-2400 mg/dobę w 3 podzielonych dawkach, dawka ta była stosowana do końca badania.				<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość lub nietolerancja leczenia gabapentyną/ pregabalina, - objawy sercowo-naczyniowe hipotensji ortostatycznej, - objawowa choroba wieńcowa lub choroba naczyń obwodowych, - klirens kreatyniny <0,5 ml/s (<30 ml/min.).
Yilmaz 2014 [18]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami skrzyżowanymi, typu IIA [^] , nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: nie podano. Sponsor: brak. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. <u>Grupa badana:</u> pregabalina do 300 mg/dobę, N=30. <u>Grupa kontrolna:</u> gabapentyna do 1800 mg/dobę, N=30. Schemat leczenia: dwie, 8-tygodniowe fazy leczenia (grupy skrzyżowane), rozdzielone 2-tygodniowym okresem wymywania; gabapentyna podawana 3 x na dobę, pregabalina podawana 2 x na dobę. Przez pierwsze 2 tygodnie dawki leków były	<u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni (każdym z leków). <u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni.	Badanie nie ukończyło 9 pacjentów, 7 z powodu odmowy zmiany leczenia po ukończeniu I fazy badania (przed <i>cross-over</i>) – 4 stosujących gabapentynę i 3 stosujących pregabalinę oraz 2 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w grupie pregabaliny).	- ocena nasilenia bólu w skali VAS i LANSS (ang. <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>), - ocena snu w skali VAS, - ocena nastroju w skali ang. <i>Short Form Beck Depression Inventory</i> , - ocena wpływu przewlekłego bólu na normalne funkcjonowanie pacjenta z zastosowaniem ang. <i>pain disability index</i> .	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 14-75 lat, - pacjenci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego i bólem poniżej rejonu uszkodzenia i obszarach z zaburzeniem prawidłowego czucia, - wynik w skali przesiewowej do oceny bólu neuropatycznego ang. <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i> (LANSS) wynoszący powyżej 12, - stosowanie innych leków przeciwbólowych musiało zostać przerwane na 15 dni przed rozpoczęciem badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - współistniejące uszkodzenie mózgu, - zaburzenia poznawcze, - zaburzenia padaczkowe, - stosowanie leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych, - nadwrażliwość na gabapentynę/ pregabalinę.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		zwiększane do założonych docelowych dawek (300 mg/dobę i 1800 mg/dobę, w przypadku dobrej tolerancji leczenia).				
Kaydok 2014 [19]	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe (Turcja), pojedynczo zamaskowane, z grupami skrzyżowanymi, typu IIA[^], nie podano podejścia do testowanej hipotezy (<i>non-inferiority</i> lub <i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2008 – maj 2009.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina do 150-600 mg/dobę, N=28.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> gabapentyna do 1300-3600 mg/dobę, N=28.</p> <p>Schemat leczenia: dwie, 8-tygodniowe fazy leczenia (grupy skrzyżowane), rozdzielone 2-tygodniowym okresem wymywania, 4 pierwsze tygodnie zwiększania dawki, 4 ostatnie tygodnie podawania leku w stałej dawce: gabapentyna podawana 3 x na dobę: dzień 1. 300 mg/dobę, dzień 2. 600 mg/dobę, dzień 3-7. 900 mg/dobę, pod koniec 2. tygodnia 1800 mg/dobę, pod koniec 3. tygodnia 2700 mg/dobę, pod koniec 4. tygodnia 3600 mg/dobę. Pregabalina podawana 2 x na dobę: tydzień 1. 150 mg/dobę, tydzień 2. 300 mg/dobę, tydzień 3. 450 mg/dobę, tydzień 4. 600 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni (każdym z leków).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni.</p>	<p>Badanie nie ukończyło 9 pacjentów z powodu: wystąpienia zdarzeń niepożądanych (N=5 w grupie pregabaliny i N=2 w grupie pregabaliny) oraz wycofania zgody chorego (N=1 w każdej grupie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS, - ocena nasilenia bólu w skali ang. <i>Neuropathic Pain Scale</i>; NPS, - ocena nasilenia bólu, częstotliwość bólu, wpływ bólu na normalne funkcjonowanie pacjenta i zakłócenia snu w oparciu o <i>Lattinen test</i> (LT), - ocena nastroju w kwestionariuszu BDI (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-70 lat, - pacjenci z pourazowym lub nie-pourazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego i związanym z nim bólem neuropatycznym, - średni wynik oceny nasilenia bólu w skali VAS ≥ 4, - brak schorzeń współistniejących, - brak obecnego lub wcześniejszego stosowania leków testowanych w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania o niższej wiarygodności						
Sankar 2017 [20]	<p>Badanie prospektywne, z kohortą kontrolną, obserwacyjne, jednoośrodkowe, z grupami równoległymi, typu IIIB.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2015-czerwiec 2015.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Ocena w skali NOS: umiarkowana.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=35.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina, N=35.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> pregabalina w dawce 75 mg/dobę; <u>Grupa kontrolna:</u> amitryptylina w dawce 10 mg/dobę.</p> <p>Pacjenci stosowali jednocześnie terapię antydiabetyczną.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie lub więcej.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie lub więcej.</p>	- brak danych; prawdopodobnie wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	<p>- ocena nasilenie bólu w skali NPSI (ang. <i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>) oraz skali VAS;</p> <p>- profil bezpieczeństwa;</p> <p>- ocena kosztów terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci w wieku 18-75 lat, uczęszczający do ambulatoryjnego lub szpitalnego oddziału endokrynologii, medycyny ogólnej oraz medycyny fizycznej i rehabilitacji, z obwodową neuropatią cukrzycową; - cukrzyca 1 lub 2 typu, leczona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, insuliną lub obiema terapiami jednocześnie; - chorzy wcześniej leczeni lub rozpoczynający terapię pregabaliną lub amitryptyliną. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia poznawcze, niedawny mózgowy lub sercowy incydent niedokrwienności; - inna przyczyna neuropatii; - w przeszłości choroby nerek, niewydolność wątroby, padaczka, schorzenia psychiatryczne, nowotwór złośliwy, uzależnienie od alkoholu lub innej substancji aktywnej.
Pérez 2010 [21]	<p>Zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, typu IIIB[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2005-kwiecień 2006.</p> <p>Sponsor: Pfizer Espana (badania LIDO i LIRA, stanowiące porównywane kohorty).</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym.</p> <p><u>Grupa badana:</u> gabapentyna, N= 44.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina, N= 88.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> gabapentyna, średnia dawka 1263 mg (SD=540 mg)/dobę. <u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina, średnia dawka 202 (SD=119) mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 39/44 (88,6%) pacjentów ukończyło badanie; 5 chorych nie ukończyło badania, w tym 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 na własną prośbę i 2 z innych przyczyn.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 86/88 (97,7%) pacjentów ukończyło badanie; 2 chorych nie ukończyło badania, w tym 1 został utracony z okresu obserwacji a jeden przerwał badanie na własną prośbę.</p>	<p>- zmiana częstości korzystania z niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID), przeciwbólowych, przeciwdepresyjnych lub interwencji nefarmakologicznych;</p> <p>- ocena jakości życia w skali EQ-5D;</p> <p>- ocena nasilenia bólu w skali SF-MPQ (ang. <i>Short-Form McGill Questionnaire</i>);</p> <p>- ocena stopnia niesprawności w skali SDS (ang. <i>Sheehan Disability Inventory</i>);</p> <p>- ocena nasilenia depresji i lęku w skali HADS (ang. <i>Hospital</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, w wieku ≥ 18 lat, z przewlekłym bólem (wtórnym do określonego schorzenia), opornym na wcześniejsze leczenie przeciwbólowe z zastosowaniem ≥ 1 leku przez >6 miesięcy; - wynik ≥ 4 w kwestionariuszu do diagnostyki bólu neuropatycznego Dolneur (ang. <i>Dolneur Neuropathique 4 questionnaire</i>; DN4) jak również wystarczający poziom edukacji pozwalający na wypełnienie kwestionariusza w języku hiszpańskim. - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie pregabaliny lub gabapentyny. <p>Dodatkowo: Do grupy badanej dopasowywano po 2 pacjentów z grupy kontrolnej, w następujący sposób: w pierwszej fazie wykluczano pacjentów stosujących wcześniej pregabalinę lub gabapentynę, w drugiej fazie, pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i otrzymali gabapentynę na 1. wizycie byli włączani do</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p><i>Anxiety and Depression Scale</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena jakości snu w skali MOS (ang. <i>Medical Outcomes Study – Sleep</i>); - ocena kosztów terapii i konsekwencji finansowych związanych z produktywnością pacjentów. 	<p>badania. Następnie do pacjentów leczonych gabapentyną dopasowywano po 2 chorych stosujących pregabalina, z uwzględnieniem: wieku (± 5 lat), płci, czynnika wywołującego ból neuropatyczny, czasu od momentu diagnozy (± 6 miesięcy), liczby wcześniej stosowanych leków przeciwbólowych, nasilenia bólu w skróconym kwestionariuszu McGilla (SF-MPQ) wizualnej skali analogowej (VAS) (± 10 mm), nasilenia depresji i lęku w subskalach skali HADS (po ± 3 punkty w każdej podskali), stanu zdrowia w skali EQ-5D VAS (± 10 mm).</p>
Happich 2013 [22]	<p>Badanie prospektywne, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków), typu IIIB[^] (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Lilly Deutschland GmbH.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p>Analiza <i>post-hoc</i> pacjentów, którzy rozpoczęli monoterapię duloksetyną, pregabalina lub gabapentyną.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=931. <u>Grupa kontrolna I:</u> pregabalina, N=248. <u>Grupa kontrolna II:</u> gabapentyna; N=351.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> duloksetyna w monoterapii, brak dokładnych danych na temat doboru dawkowania; średnia dawka po 6 miesiącach: 53,9 mg/dobę. <u>Grupa kontrolna I:</u> pregabalina w monoterapii, brak dokładnych danych na temat doboru dawkowania; średnia dawka po 6</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<p>Badanie ukończyło 1298/1523 (85,2%) pacjentów. W grupie leczonej duloksetyną badania nie ukończyło 14,8% pacjentów, w grupie stosującej pregabalina 17,7% chorych a w grupie leczonej gabapentyną 12,5% pacjentów.</p> <p>225 pacjentów, nie ukończyło badania, w tym: 93 (41,3%) przerwało udział na własne życzenie, 67 (29,8%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 14 (6,2%) w wyniku decyzji lekarza, 6 (2,7%) zmarło, 35 (15,6%) z innych powodów a 10 (4,4%) z nieznanymi przyczynami.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w zmodyfikowanej skali BPI; - ocena nasilenia depresji i lęku w skali HADS; - ogólna ocena zmian (korzyści z terapii) wg lekarza w skali CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression of Severity</i>) oraz wg pacjenta w skali PGI-S (ang. <i>Patient Global Impression of Severity</i>); - ocena stopnia niesprawności w skali SDS; - ocena jakości życia warunkowanej zdrowiem w skali SF 12 (ang. <i>Short Form Health Survey-12</i>). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną obwodową neuropatią cukrzycową i przewlekłym bólem (utrzymującym się przez co najmniej 3 miesiące), rozpoczynający nową terapię przeciwbólową lub zmieniający dotychczas stosowaną terapię przeciwbólową. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>miesiącach: 173,5 mg/dobę.</p> <p><u>Grupa kontrolna II:</u> gabapentyna w monoterapii, brak dokładnych danych na temat doboru dawkowania; średnia dawka po 6 miesiącach: 727,8 mg/dobę.</p> <p>Za zgodą lekarza było możliwe stosowanie dodatkowych leków przeciwbólowych lub zmiana terapii.</p>				
Dolgun 2014 [23]	<p>Badanie prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Turcji) obserwacyjne, z grupami równoległymi, typu IIIB[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2008-grudzień 2008.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z pooperacyjnym bólem neuropatycznym.</p> <p><u>Grupa badana:</u> gabapentyna, N=27. <u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina, N=27.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> gabapentyna: pojedyncza dawka 300 mg pierwszego dnia, 300 mg/2x dobę drugiego dnia, 300 mg/3x dobę trzeciego dnia; następnie dawka podtrzymująca 900-1800 mg/ dobę. Dla kilku pacjentów dawka podtrzymująca wynosiła 2400-3600 mg/dobę przez relatywnie krótki okres czasu i była dobrze tolerowana. Dawka efektywna była dobierana indywidualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie i</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do 1 roku.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 1 roku.</p>	<p>Brak danych, prawdopodobnie wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali LANSS (ang. <i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale</i>) oraz w skali VAS; - ocena indeksu niesprawności ODI (ang. <i>Oswestry disability index</i>).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-75 lat; - ból dolnego odcinka pleców i zdiagnozowana przepuklina dysku lędźwiowego/rwa kulszowa; - przejście kompleksowego programu opieki, w tym leczenie medyczne, fizykoterapia i odpoczynek w łóżku przez co najmniej 6 miesięcy bez sukcesu; - nasilenie bólu neuropatycznego w skali LANSS ≥ 12 punktów; - przejście dyskektomii lędźwiowej i częściowej facektomii przysródkowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroba zwyrodnieniowa i / lub stenoza, istotne psychopatologie w wywiadzie, spondylolisteza, złamanie kręgosłupa, infekcja, nowotwór, schorzenia reumatologiczne lub polineuropatie.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>tolerancji terapii. W przypadku zadowalającej poprawy uzyskanej przed ukończeniem standardowego podawania, było dozwolone wcześniejsze zmniejszanie dawki do zaprzestania leczenia.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina w dawce 50 mg/3x dobę pierwszego dnia (150 mg/dobę), następnie zwiększenie dawki do maksymalnie 100 mg/3x dobę (300 mg/dobę) po 1 tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli bólu po 2-4 tygodniach terapii dawkę zwiększano do 300 mg/2x dobę lub 200 mg/3x dobę.</p> <p>Dawkowanie było monitorowane i mogło być zwiększane w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji terapii.</p> <p>Wszyscy pacjenci przeszli dyskektomię lędźwiową i częściową facektektomię przyśrodkową.</p> <p>Zaangażowane poziomy kręgosłupa obejmowały głównie poziom kręgów L4-L5. Technika operacyjna dla wszystkich pacjentów obejmowała odpowiednią dekompresję elementów kostnych za pomocą hemilaminektomii, częściowej fasettomii, foraminotomii i dyskektomia pod</p>				

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		mikroskopem chirurgicznym.				
Gore 2007 [24]	<p>Badanie retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (>85 komercyjnych programów opieki zdrowotnej w USA), typu IIID[^] (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: identyfikacja pacjentów – lata 2005-2006; identyfikacja pacjentów rozpoczynających terapię pregabaliną lub gabapentyną – 1 września 2005 – 31 marca 2006.</p> <p>Sponsor: Pfizer Inc.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym – neuralgią popółpaścową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> gabapentyna, N= 151. <u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina, N= 100.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> gabapentyna, w dawkach terapeutycznych (≥1800 mg/dobę); średnia dawka początkowa: 822,6 (SD=743,2) mg/dobę; mediana: 800 mg/dobę. <u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina w dawkach terapeutycznych (≥150 mg/dobę); średnia dawka początkowa 198,5 (SD=104,1) mg/dobę; mediana 150 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii + 6 miesięcy terapii.</p>	Nie dotyczy.	<p>- zmiana częstości korzystania z niesteroidowych leków przeciwzapalnych przeciwbólowych, przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych, - ocena średnich dziennych dawek stosowanych interwencji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci, którzy przeszli ≥2 wizyty lekarskie związane z nerwobólem popółpaścowym (kod ICD-9-CM 053.1X) w 2005 lub 2006 roku; spośród tej grupy wybrano chorych, którzy rozpoczęli terapię gabapentyną lub pregabaliną (dostępną w USA od września 2005 r.) i zostali zidentyfikowani między 1 września 2005 a 31 marca 2006 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - niepełne dane dotyczące wieku lub płci; wiek <18 lat (gabapentyna i pregabalina były zatwierdzone do leczenia nerwobólu popółpaścowego tylko u dorosłych); - pacjenci nie rekrutowani (monitorowani) w sposób ciągły przez okres 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania gabapentyny lub pregabaliny, a następnie 6 miesięcy po otrzymaniu pierwszej dawki.</p> <p>Wymóg ciągłej rejestracji został nałożony po to aby upewnić się, że wszystkie aspekty związane z opieką zdrowotną z całego okresu obserwacji były uwzględnione w analizie. Pacjenci rozpoczynający leczenie gabapentyną, nie mogli stosować jej przez wcześniejszych 6 miesięcy. Z uwagi na to, że pregabalina została dopuszczona do obrotu na terenie USA we wrześniu 2005 roku, założono, że wszyscy pacjenci z grupy rozpoczynającej terapię tym lekiem nie stosowali jej w przeszłości.</p>
Johnson 2013 [25]	<p>Badanie retrospektywne kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków), typu IIID[^] (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: identyfikacja pacjentów –</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym – nerwobólem popółpaścowym</p> <p><u>Grupa badana:</u> gabapentyna, N= 939. <u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina, N= 706.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> gabapentyna, stosowana w</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do 12 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 miesięcy.</p>	Brak danych.	<p>- ocena średnich dziennych dawek stosowanych interwencji; - ocena kosztów terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z bólem neuropatycznym – nerwobólem popółpaścowym, których dane demograficzne i medyczne był zbierane w bazie danych leków wydanych na receptę (ang. <i>proprietary claims database</i>) afiliowanej przez OptumInsight; dorośli (≥18 lat) chorzy objęci planem zdrowotnym z różnych rejonów geograficznych, głównie południowego i środkowowschodniego USA; - pacjenci rozpoczynający terapię gabapentyną lub pregabaliną z co najmniej 1 receptą na wydanie tych leków w czasie planowanego okresu obserwacji;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>styczeń 2006 – luty 2009; uwzględniony okres obserwacji: 1 lipca 2005 – 27 lutego 2010.</p> <p>Sponsor: Depomed Inc.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>minimalnych, efektywnych dawkach (≥ 1800 mg/dobę).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> pregabalina, stosowana w minimalnych, efektywnych dawkach (≥ 150 mg/dobę); uwzględniano również pacjentów stosujących dawki ≥ 300 mg/dobę, z uwagi na podobną skuteczność do efektywnych dawek gabapentyny.</p>				<p>- pacjenci obserwowani przed odpowiedni okres czasu – 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia;</p> <p>- niestosowanie wcześniej ocenianych leków (w okresie 6 miesięcy do daty rozpoczęcia terapii).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- niespełnienie powyższych kryteriów włączenia; nieprawidłowości w zakresie zbierania danych.</p>
<p>Badanie o akronimie LIRA Saldaña 2010 [26]</p>	<p>Badanie prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (381 lekarzy pierwszego kontaktu z różnych regionów Hiszpanii) obserwacyjne, typu IIIB[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2005-kwiecień 2006.</p> <p>Sponsor: Pfizer Spain.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka/umiarkowana.</p>	<p>Pacjenci z opornym bólem neuropatycznym spowodowanym radikulopatią lędźwiową lub szyjną.</p> <p>W zidentyfikowanej publikacjach przedstawiono analizę wtórną wyników badania LIRA, w subpopulacji pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> pregabalina w monoterapii, N= 490.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> pregabalina w terapii skojarzonej, N=702.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> inne terapie, N=159.</p> <p>Schemat leczenia: Badanie miało charakter nieinterwencyjny; rodzaj zastosowanego leczenia przeciwbólowego był zależny od oceny decyzji</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> 473/490 (96,5%) pacjentów ukończyło badanie; 17/490 (3,5%) nie ukończyło badania, w tym 6/490 (1,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 5/490 (1,0%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 5/490 (1,0%) na własną prośbę a 1/490 (0,2%) z innych powodów.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> 676/702 (96,3%) pacjentów ukończyło badanie; 26/702 (3,7%) chorych nie ukończyło badania, w tym: 7/702 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 7/702 (1,0%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 7/702 (1,0%) na własną</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu SF-MPQ;</p> <p>- ocena jakości snu w skali MOS;</p> <p>- ocena nasilenia lęku i depresji w skali HADS;</p> <p>- ocena stopnia niesprawności w skali SDI;</p> <p>- ocena jakości życia w skali EQ-5D;</p> <p>- liczba dni bez bólu;</p> <p>- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci obu płci w wieku ≥ 18 lat;</p> <p>- zdiagnozowany przewlekły ból neuropatyczny, utrzymujący się przez ponad 6 miesięcy, spowodowany radikulopatią lędźwiową lub szyjną;</p> <p>- oporność na wcześniejsze terapie przeciwbólowe (oporność definiowano jako brak redukcji nasilenia bólu po zastosowaniu co najmniej jednego kursu leku przeciwbólowego w monoterapii);</p> <p>- nasilenie bólu w kwestionariuszu DN4 wynoszące ≥ 4 punkty;</p> <p>- poziom intelektualny i wyedukowania wystarczający do wypełnienia kwestionariuszy po hiszpańsku;</p> <p>- zgoda na udział w badaniu;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>lekarza opiekującego się danym pacjentem.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> pregabalina w monoterapii (w zastępstwie dotychczas stosowanego leczenia); brak danych dotyczących dawkowania;</p> <p><u>Grupa badana II:</u> pregabalina w terapii skojarzonej (dodana do stosowanego dotychczas leczenia); brak danych na temat dawkowania;</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> inne terapie (inne dostępne leki przeciwbólowe, w zależności od decyzji lekarza); brak danych na temat dawkowania.</p>		<p>prośbę a 5/702 (0,7%) z innych powodów.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 155/159 (97,5%) pacjentów ukończyło badanie; 4/159 (2,5%) chorych nie ukończyło badania w wyniku utraty z okresu obserwacji.</p>		
<p>Badanie o akronimie LIDO Saldaña 2012 [27], Pérez 2009 [28], Navarro 2010 [29], Pérez 2013 [30]</p>	<p>Badanie prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (391 lekarzy pierwszego kontaktu z różnych regionów Hiszpanii) obserwacyjne, typu IIIB[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2005-kwiecień 2006.</p> <p>Sponsor: Pfizer Spain.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka/umiarkowana.</p>	<p>Pacjenci z opornym bólem neuropatycznym, spowodowanym neuropatią cukrzycową, nerwobólem popółpaścowym lub nerwobólem nerwu trójdzielnego</p> <p>W zidentyfikowanych publikacjach przedstawiono analizy wtórne wyników badania LIDO.</p> <p>Analiza w subpopulacji pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny [29], [30]:</p> <p><u>Grupa badana I:</u> pregabalina w monoterapii, N= 598.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> pregabalina w terapii skojarzonej, N=589.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Dane dotyczące pacjentów którzy ukończyli badanie na podstawie danych z ref. [29] (subpopulacja nie stosująca wcześniej pregabaliny):</p> <p><u>Grupa badana I:</u> 577/598 (96,5%) pacjentów ukończyło badanie; 21/598 (3,5%) nie ukończyło badania, w tym 5/598 (0,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 3/598 (0,5%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 10/598 (1,7%) na własną prośbę a 3/598 (0,5%) z innych powodów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu DN4 oraz SF-MPQ; - ocena jakości snu w skali MOS; - ocena nasilenia lęku i depresji w skali HADS; - ocena stopnia niesprawności w skali SDI; - ocena jakości życia w skali EQ-5D; - liczba dni bez bólu; - ocena kosztów terapii; - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci w wieku ≥ 18 lat; - zdiagnozowany przewlekły ból neuropatyczny wtórny do neuropatii cukrzycowej, nerwobólu popółpaścowego lub nerwobólu nerwu trójdzielnego; - oporność na wcześniejsze terapie przeciwbólowe i chroniczny ból utrzymujący się przez ponad 6 miesięcy (oporność definiowano jako brak redukcji nasilenia bólu po zastosowaniu co najmniej jednego kursu leku przeciwbólowego w monoterapii); - nasilenie bólu w kwestionariuszu DN4 wynoszące ≥ 4 punkty; - poziom intelektualny i wyedukowania wystarczający do wypełnienia kwestionariuszy po hiszpańsku; - zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych. <p><u>Każdy z lekarzy uczestniczących w badaniu rekrutował 4 pierwszych pacjentów spełniających predefiniowane kryteria włączenia.</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>Grupa kontrolna:</u> inne terapie, N=167.</p> <p>Analiza w subpopulacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego [28] (N=65):</p> <p><u>Grupa badana I:</u> pregabalina w monoterapii, N= 36.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> pregabalina w terapii skojarzonej, N=29.</p> <p>Analiza w subpopulacji pacjentów stosujących wcześniej gabapentynę [27] (N=174):</p> <p><u>Grupa badana I:</u> pregabalina w monoterapii, N= 100.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> pregabalina w terapii skojarzonej, N=74.</p> <p>Schemat leczenia: Badanie miało charakter nieinterwencyjny; rodzaj zastosowanego leczenia przeciwbólowego był zależny od oceny klinicznej i decyzji lekarza.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> pregabalina w monoterapii (w zastępstwie dotychczas stosowanego leczenia); brak danych dotyczących dawkowania;</p> <p><u>Grupa badana II:</u> pregabalina w terapii skojarzonej (dodana do stosowanego dotychczas leczenia); brak danych na temat dawkowania;</p>		<p><u>Grupa badana II:</u> 575/589 (97,6%) pacjentów ukończyło badanie; 14/589 (2,4%) chorych nie ukończyło badania, w tym: 2/589 (0,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 3/589 (0,5%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 5/589 (0,9%) na własną prośbę a 4/589 (0,7%) z innych powodów.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 157/167 (94%) pacjentów ukończyło badanie; 10/167 (6%) chorych nie ukończyło badania, w tym: 4/167 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 2/167 (1,2%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 2/167 (1,2%) na własną prośbę a 2/167 (1,2%) z innych powodów.</p>		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Grupa kontrolna: inne terapie (inne dostępne leki przeciwbólowe, w zależności od decyzji lekarza); brak danych na temat dawkowania.				
Crawford 2016 [31]	Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków) obserwacyjne, typu IVC^. Opublikowane. Czas trwania badania: rekrutacja pacjentów do badania - grudzień 2012 – marzec 2014. Sponsor: Pfizer Inc. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	Pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym. Grupa badana: pregabalina, N= 128. Schemat leczenia: Dawkowanie i czasie trwania terapii pregabalina zależał od lekarzy przepisujących leki, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.	Okres leczenia: 3 miesiące. Okres obserwacji: 3 miesiące.	Badanie ukończyło 100/128 (78,1%) pacjentów; 28/128 (21,9) chorych nie ukończyło badania ponieważ zostało utraconych z okresu obserwacji lub wycofało się z 3-miesięcznego okresu obserwacji.	- ocena nasilenia bólu w 11-punktowej skali Likerta; - ocena jakości snu w 11- punktowej skali Likerta; - ocena jakości życia w skali EQ-5D; - ogólna ocena efektów terapii w 7-punktowej skali PGIC (ang. <i>Patient's global impression of change</i>); - ocena produktywności i upośledzenia aktywności w kwestionariuszu WPAI (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment</i>); - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - diagnoza obwodowego bólu neuropatycznego; - brak wcześniejszego stosowania pregabaliny w celu leczenia bólu neuropatycznego (pacjenci wcześniej nieleczeni) lub pacjenci stosujący pregabaline ponownie (pacjenci ponownie leżeni), ale nie przyjmujący tego leku przed ostatnie 6 miesięcy; - nie przyjęcie pierwszej dawki pregabaliny w momencie rekrutacji; - umiejętność czytania i rozumienia języka duńskiego i wypełnienia kwestionariuszy; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek < 18 roku życia; - brak zgody na udział w badaniu; - pacjenci, którzy w momencie rekrutacji już mieli przepisaną pregabaline w celu leczenia uogólnionych zaburzeń lękowych lub padaczki.
Toth 2010 [32]	Badanie prospektywne, kohortowe trójramienne, jednoośrodkowe (ośrodek w Kanadzie) obserwacyjne, typu IIIB^ (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy). Opublikowane. Czas trwania badania: wrzesień 2005-czerwiec 2008. Sponsor: brak sponsora. Ocena w skali NOS: umiarkowana.	Pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym neuropatią obwodową. Grupa badana I: pregabalina (pacjenci z odpowiedzią na wcześniejszą terapię gabapentyną), N=33. Grupa badana II: pregabalina (pacjenci nie odpowiadający na wcześniejszą terapię gabapentyną; definiowaną jako brak $\geq 30\%$ redukcji nasilenia bólu), N=36. Grupa kontrolna:	Okres leczenia: do 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.	Grupa badana I: 32/33 (97,0%) pacjentów ukończyło badanie; 1/33 (3%) chory nie ukończył badania – został utracony z okresu obserwacji. Grupa badana II: 29/36 (80,6%) pacjentów ukończyło badanie, 7/36 (19,4%) chorych nie ukończyło badania – zostało utraconych z okresu obserwacji.	- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena jakości życia w skali EQ-5D; - ocena neurologiczna w skali TCSS (ang. <i>Toronto Clinical Scoring System</i>); - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - ból neuropatyczny spowodowany neuropatią obwodową; - wynik ≥ 3 punkty w skali TCSS z zaburzeniami czucia w częściach dystalnych nóg; - ból lub dyskomfort w obrębie stóp i nóg odczuwany prawie codziennie przez ponad 6 miesięcy; - nasilenie bólu w kwestionariuszu DN4 wynoszące ≥ 4 punkty; - świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne schorzenia niż ból neuropatyczny: choroby o podłożu reumatycznym lub choroba obwodowych naczyń krwionośnych w kończynach dolnych; - ból występujący tylko podczas wysiłku, mogący wskazywać na chorobę naczyń obwodowych lub chromanie przestankowe;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		gabapentyna, N=47. Schemat leczenia: <u>Grupa badana I i II:</u> pregabalina w dawkach 150-600 mg/dobę (2x dobę) oferowana pacjentom do stosowania zamiast otrzymywanej wcześniej gabapentyny w monoterapii (gabapentyny stosowanej przez co najmniej 4 tygodnie, w tym przez 2 tygodnie w maksymalnej tolerowanej dawce). <u>Grupa kontrolna:</u> stałe stosowanie gabapentyny w monoterapii.		<u>Grupa kontrolna:</u> 40/47 (85,1%) pacjentów ukończyło badanie, 7/47 (14,9%) chorych nie ukończyło badania - zostało utraconych z okresu obserwacji.		- w przypadkach więcej niż jednego źródła bólu pacjenci mogli uczestniczyć w badaniu tylko wtedy, gdy mogli rozgraniczyć źródła ogólnego przewlekłego bólu - w innych przypadkach byli wykluczeni z dalszej oceny.
Ifuku 2011 [33]	Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, brak danych na temat liczby ośrodków, typu IVC^. Opublikowane. Czas trwania badania: brak dokładnych danych; prawdopodobnie od czerwca 2010 roku. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punkty.	Pacjenci z bólem neuropatycznym, spowodowanym nerwobólem popółpaścowym. <u>Grupa badana:</u> pregabalina, N= 32. Schemat leczenia: przejście z leczenia gabapentyną na terapię pregabalina miało miejsce w sytuacji, gdy dawka gabapentyny nie była zwiększona ani zmniejszona przynajmniej przez poprzedni miesiąc, gdyż działania niepożądane nie były wystarczająco ciężkie, aby wymagały zmiany dawki, lekarz nie zwiększył dawki lub pacjenci nie prosili o zwiększenie dawki.	<u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie.	Brak danych, prawdopodobnie wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena stosowanych dawek pregabaliny; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z nerwobólem popółpaścowym, stosujący gabapentynę, z bólem odczuwanym ciągle przez co najmniej 3 miesiące po zakażeniu wirusem <i>Herpes zoster</i> ; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nerwobólem popółpaścowym otrzymujący blokadę nerwów w czasie zmiany terapii na pregabalina; - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ≤ 30 ml/min/1,73 m ² ; - inne schorzenia powodujące ból i mogące wpłynąć na jego ocenę.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Stosowana w badaniu dawka pregabaliny stanowiła 1/6 dotychczas stosowanej dawki gabapentyny. Dopuszczalne było zwiększenie dawki pregabaliny w sytuacji nieodpowiedniej kontroli bólu (wynik w skali VAS ≥ 25 mm).				
Obermann 2008 [34]	Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek w Niemczech), typu IVC [^] . Opublikowane. Czas trwania badania: rekrutacja pacjentów - sierpień 2004-maj 2006. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z nerwobólem nerwu trójdzielnego z lub bez dodatkowego bólu twarzy. <u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=53. Schemat leczenia: pregabalina w monoterapii, w dawkach 150-600 mg/dobę. Dawka pregabaliny była stopniowo zwiększana z 75 mg do 600 mg/dobę, maksymalnie o 75 mg/tygodniowo przez pierwsze 2 tygodnie a następnie o 150 mg/dobę przez kolejne tygodnie, do momentu osiągnięcia dawki docelowej. Dodatkowe terapia przeciwbólowe dozwolone w sytuacji, gdy po 8 tygodniach terapii pregabaliną w dawce 600 mg/dobę nie osiągnięto wystarczającej redukcji nasilenia bólu. Dodatkowo stosowano karbamazepinę w dawce 600-1200	<u>Okres leczenia:</u> do 1 roku. <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok.	6/53 (11%) pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.	- ocena nasilenia bólu w skali VRS (ang. <i>Verbal Rating Scale</i>); - częstość ataków bólu; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (redukcją bólu $\geq 50\%$ i redukcją ataków bólu o $>50\%$); - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nerwoból nerwu trójdzielnego zdiagnozowany zgodnie z klasyfikacją ICHD-II (ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i>) z lub bez jednoczesnego bólu twarzy; - negatywny wynik testu ciążyowego i stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych w przypadku kobiet; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - dodatkowe poważne schorzenia medyczne lub psychiatryczne; - kobiety w okresie karmienia piersią, - stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, opioidów, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny/norepinefryny; - niedozwolone stosowanie fenotiazyny, środków przeciwwątmicznych i pterydyny, jak również połączenia leków przeciwhistaminowych i antybiotyków makrolidowych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		mg/dobę lub lamotryginę w dawce 50-200 mg/dobę. Dozwolone stosowanie aspiryny w ramach profilaktyki zawału mięśnia sercowego lub udaru, jak również paracetamolu.				
Xochilcal-Morales 2010 [35]	<p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (13 ośrodków w Kolumbii, Ekwadorze, Meksyku, Peru i Wenezueli), typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Pfizer Inc.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową, nerwobólem popółpaścowym, obwodowym bólem neuropatycznym w przebiegu infekcji wirusem HIV lub chemioterapią.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina. N=121.</p> <p>Schemat leczenia: Pregabalina w zakresie dawek 75-300 mg/2x dobę, doustnie. Badanie składało się z 3 faz: 1-tygodniowej fazy przesiewowej, w czasie której stabilizowano dotychczas stosowane leczenie przeciwbólowe, 4-tygodniowej fazy w której dopasowywano dawkę pregabaliny (przez pierwszy tydzień pregabalina w dawce 150 mg/dobę, następnie przez 3 tygodnie dopasowywano dawkę od kolejno 75 mg/2x dobę (150 mg/dobę), 150 mg/2x dobę (300 mg/dobę) do maksymalnie 300 mg/2x dobę (600 mg/dobę) w zależności od stopnia</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni (4 tygodnie fazy dopasowywania dawki+8 tygodni fazy podtrzymującej).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 13 tygodni (1 tydzień fazy przesiewowej+4 tygodnie fazy dopasowywania dawki+8 tygodni fazy podtrzymującej).</p>	<p>Badanie ukończyło 99/121 (81,8%) pacjentów, 22/121 (18,2%) chorych nie ukończyło badania, w tym 4/121 (3,3%) z powodu działań niepożądanych, 5/121 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem, 4/121 (3,3%) zostało utraconych z okresu obserwacji; 4/121 (3,3%) na własne życzenie a 5/121 (4,1%) w wyniku naruszeń protokołu badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dzienna ocena nasilenia bólu (DPRS; ang. <i>Daily pain rating scale score</i>) w 11 stopniowej skali (0-10; gdzie 10 to najsilniejszy ból); - ocena nasilenia bólu w skali mBPI-sf (ang. <i>modified Brief Pain Inventory short-form</i>; 5-pytaniowej) oraz w skali VAS; - ocena satysfakcji z leczenia w skali PTSS; - ocena nasilenia lęku w skali GA-VAS (ang. <i>global anxiety VAS</i>); - ocena jakości snu w skali DSIS (ang. <i>Daily Sleep Interference Scale</i>); - ogólna ocena zmian wg. pacjenta (PGIC; ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>) oraz lekarza (CGIC; ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>) w 7-punktowej skali Likerta; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci ≥ 18 roku życia z diagnozą bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową, nerwobólem popółpaścowym, obwodowym bólem neuropatycznym w przebiegu infekcji wirusem HIV lub chemioterapią; - wyjściowe nasilenie bólu ≥ 40 mm w skali VAS; - nasilenie bólu w skali DPRS ≥ 4 przez 7 dni fazy przesiewowej i możliwość utrzymania dotychczasowego leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego bólu; - pacjenci z nerwobólem popółpaścowym utrzymującym się > 3 miesiące po wyleczeniu wysypki półpaśca, terapii neurolytycznej lub neurochirurgicznej w przeszłości i z prawidłowymi wynikami parametrów badań laboratoryjnych lub nieistotnymi klinicznie nieprawidłowościami; - pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym w przebiegu infekcji wirusem HIV z potwierdzoną diagnozą HIV i w ustabilizowanym stanie, stosujący leki przeciwbólowe ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem badania i nie stosujący neurogennych lub neurotoksycznych chemioterapeutyków w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania lub leków neurotoksycznych w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia badania; dodatkowo wymagana przewidywana długość życia ≥ 6 tygodni i brak chorób płuc wymagających stosowania tlenu; - pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z chemioterapią odczuwanym przez ≥ 3 miesiące, którzy otrzymali ostatnią dawkę promieniowania, chemioterapię lub terapię badaną ≥ 4 tygodnie przed rekrutacją do badania i bez toksycznych efektów tych terapii przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze znanymi nowotworami mózgu;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		uśmierzania bólu i tolerancji leczenia. W czasie 8-tygodniowej fazy podtrzymującej pacjenci kontynuowali terapię pregabalina w dawce ustalonej w poprzedniej fazie.				- ciężką postać bólu niezwiązanego z bólem neuropatycznym lub chorobami skóry mogącymi wywoływać zaburzenia czucia.
Baron 2008 [36]	<p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (53 ośrodki w Niemczech), typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: Listopad 2004-luty2006.</p> <p>Sponsor: Pfizer Karlsruhe, Niemcy.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym cukrzycową neuropatią obwodową lub nerwobólem popółpaścowym.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina. N=217.</p> <p>Schemat leczenia: pregabalina w optymalnych dawkach. Możliwe dawki pregabaliny wynosiły 150 mg/dobę, 300 mg/dobę lub 600 mg/dobę (maksymalna dawka). Początkowo terapię rozpoczynano od dawki 150 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji, dawka była zwiększana do 300 mg/dobę od 4. dnia. W razie potrzeby, dawkę zwiększano do maksymalnie 600 mg/dobę od 14 dnia. Kapsułki pregabaliny stosowano 2x/dobę niezależnie od posiłków.</p> <p>Dozwolone stosowanie dodatkowych leków przeciwbólowych w razie potrzeby i/lub kontynuacja</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 tygodnie fazy wstępnej + 4 tygodnie terapii.</p>	<p>194/217 pacjentów ukończyło badanie; 23/217 (14,9%) pacjentów przerwało udział w badaniu (20 w podgrupie z cukrzycową neuropatią obwodową i 3 w podgrupie z nerwobólem popółpaścowym); w tym 17 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu braku skuteczności terapii, 2 z powodu niestawienia się i 2 z innych przyczyn.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w 11-punktowej skali; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (definiowaną jako min. 50% redukcja nasilenia bólu); - ocena jakości snu w dzienniku <i>Sleep Interference Diary</i> i skali MOS; - ocena nasilenia lęku w <i>Daily Anxiety Diary</i> w 100 mm skali VAS; - ocena satysfakcji z leczenia w skali PTSS (ang. <i>Pain Treatment Satisfaction Scale</i>); - ocena jakości życia w skali EQ-5D; - ogólna ocena zmian wg. pacjenta (PGIC) oraz lekarza (CGIC) w 7-punktowej skali Likerta; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 roku życia; diagnoza obwodowej neuropatii cukrzycowej lub nerwobólu popółpaścowego; - nasilenie bólu w czasie fazy wstępnej, w czasie rozpoczęcia terapii i w momencie rozpoczęcia badania ≥ 4 w skali 0-10; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek istotny klinicznie lub niestabilny stan zdrowia lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym stosujące nieodpowiednie metody antykoncepcji; - pacjenci z nowotworami złośliwymi w ciągu ostatnich dwóch lat lub przewidywany zabieg chirurgiczny w trakcie badania; - pacjenci z nieprawidłowymi parametrami hematologicznymi lub klirensiem kreatyniny < 60 ml / min obliczonym przy użyciu formuły Cockcroft Gault; - nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - uczestnictwo w przeszłości w badaniu klinicznym z udziałem pregabaliny lub innego leku w ciągu miesiąca przed fazą wstępną; - alergia na pregabalina lub jeden z jej składników, nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub złe wchłanianie glukozy-galaktozy, niedokrwistość złośliwa, nieleczona niedoczynność tarczycy, przewlekłe lub ostre (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zakażenie HIV lub wcześniejsze spożycie potencjalnych retinotoksyn w dowolnym momencie (hydroksychlorochina, deferoksamina, tiorydazyna, wigabatryna);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		stosowanego wcześniej przez co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem badania leczenia w niezmienionym schemacie.				- zaburzenia neurologiczne, inne rodzaje bólu niezwiązane obwodową neuropatią cukrzycową lub nerwobólem popółpaścowym lub chorobami skóry w obszarze dotkniętym neuropatią, które w opinii badacza mogą zakłócić ocenę bólu neuropatycznego.
Perez-Lloret 2012 [37]	Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Paragwaju), typu IVC. Opublikowane. Czas trwania badania: rekrutacja pacjentów sierpień 2008- czerwiec 2010. Sponsor: grant edukacyjny z Recalcine Laboratories. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia. <u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=143. Schemat leczenia: pregabalina stosowana początkowo w dawce 75 mg/dobę a następnie dawkę zwiększano do 300 mg/dobę w 4. tygodniu badania. Dawka mogła być zmieniana w zależności od skuteczności i tolerancji terapii.	<u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.	Badanie ukończyło 138/143 (97%) pacjentów; 5/143 (3%) chorych nie ukończyło badania, w tym 2/143 (1%) z powodu zdarzeń niepożądanych a 3/143 (2%) cofnęło zgodę na udział w badaniu.	- ocena nasilenia bólu w 11-punktowej skali NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>); - ocena jakości snu w skali PSQI (ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>); - ocena jakości życia w skali EQ-5D; - stopień przestrzegania zalecanej terapii; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci obu płci ≥ 18 roku życia ze zdiagnozowanym bólem neuropatycznym o jakimkolwiek pochodzeniu, z nieodpowiednią odpowiedzią na terapię lekami przeciwbólowymi; - kobiety nie karmiące piersią, nie będące w ciąży lub po chirurgicznej sterylizacji; - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym konieczne stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji; - pacjenci na ustabilizowanej terapii przeciwbólowej przez miesiąc przed i w trakcie uczestnictwa w badaniu (nieodpowiednia odpowiedź na terapię przeciwbólową definiowana jako dzienny ból o intensywności >4 w 11 stopniowej skali NRS); - świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - odczuwanie bólu przez <3 miesiące; - poważne schorzenie lub niewydolność nerek.
Otsuki 2017 [38]	Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, interwencyjne, wieloośrodkowe, typu IID. Opublikowane. Czas trwania badania: czerwiec 2014-grudzień 2015. Sponsor: brak sponsora. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym hemodializą. <u>Grupa badana:</u> Pregabalina, N=45. Schemat leczenia: Pregabalina w zakresie dawek 25-150 mg/dobę, doustnie. Pregabalina początkowo stosowana w dawce 25 mg/dobę, w przypadku wystąpienia zdarzeń/działania niepożądanych pacjent był wykluczony z badania, natomiast w przypadku braku działań/zdarzeń	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.	Badanie ukończyło 35/45 (77,8%) pacjentów; 10/45 (22,2%) chorych przerwało udział w badaniu, w tym 5 z powodu zawrotów głowy, 2 z powodu senności, 1 z powodu nudności, 1 z powodu słabego przestrzegania zaleceń terapii a 1 z powodu naruszeń protokołu.	-ocena nasilenie bólu w skali VAS; - ocena jakości życia w skali SF-8 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>); - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 20 i ≤ 85 roku życia; - czas stosowania hemodializ >6 miesięcy w momencie rekrutacji do badania; - zdolność do podejmowania decyzji; - diagnoza bólu neuropatycznego potwierdzona przez neurologa. - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - poważna niewydolność serca, dusznica, zawał serca lub udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - aktualnie choroba infekcyjna, tarczycy, nowotwory złośliwe lub terapia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi; - pacjenci poddani aktualnie hospitalizacji; - w przeszłości nadwrażliwość na pregabaline; - demencja z trudnościami w podejmowaniu decyzji.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>niepożądanych i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dawka pregabaliny była zwiększana po 2 tygodniach do 50 mg/dobę. Następnie co 2 tygodnie pacjenci przechodzili analogiczną ocenę bezpieczeństwa/ skuteczności a dawka pregabaliny mogła być zwiększana w kolejnych odstępach 2-tygodniowych do maksymalnie 150 mg/dobę.</p> <p>W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci kontynuowali stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków hipotensyjnych, hipolipemicznych, wiążących fosforany. Wszyscy chorzy przyjmowali epoetynę alfa. Dawki leków przeciwbólowych stosowanych wyjściowo pozostawały niezmiennie w czasie uczestnictwa w badaniu; niedozwolone było stosowanie dodatkowo innych środków tego typu; jedynie w przypadku wystąpienia niemożliwego do zniesienia bólu w ramach terapii ratunkowej dozwolone było stosowanie paracetamolu.</p>				
Lo 2014 [39]	Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, IV fazy, interwencyjne,	Pacjenci z bólem neuropatycznym w przebiegu spondylozy	<u>Okres leczenia:</u> łącznie 8 tygodni.	Badanie ukończyło 23/50 (46%) pacjentów; 27/50	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (definiowaną jako	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z bólem szyi, związanym z drętwieniem lub osłabieniem w dystrybucji korzeni szynych;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>prawdopodobnie jednoośrodkowe, typu IID[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Pfizer Inc.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>szyjnej i zwyrodnieniowym zwężeniem kanału kręgowego (ang. <i>cervical spondylotic myelopathy</i>, CSM) lub radikulopatią spondylozy szyjnej (ang. <i>cervical pondyloitic radiculopathy</i>, CSR).</p> <p>Grupa badana: Pregabalina, N=50.</p> <p>Schemat leczenia: pregabalina w zakresie dawek 75 -150 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie pregabalinę stosowano w dawce 75 mg/dobę, po tym czasie, w przypadku, gdy nie uzyskano redukcji bólu w skali VAS o >50%, dawkę zwiększano do 150 mg/dobę przez kolejne 4 tygodnie.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień przed rozpoczęciem badania+8 tygodni terapii.</p>	<p>(54%) chorych nie ukończyło badania, w tym 12 (44%) z powodu senności, 3 z powodu braku skuteczności terapii, 2 z powodu alergii, 1 ze względu na wzrost masy ciała a 9 z innych przyczyn.</p>	<p>redukcja >50% wyjściowego nasilenia bólu w skali VAS);</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu SF-MPQ; - ogólna ocena zmian wg. pacjenta (PGIC) oraz lekarza (CGIC); - ocena nasilenie depresji w skali HADS; - profil bezpieczeństwa. 	<p>- objawy dermatomiczne utraty czucia lub osłabienia ruchowego, zmiany odruchowe lub nawet mielopatia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona obrazowo spondyloza szyjna (zdjęciem rentgenowskim lub magnetycznym rezonansem jądrowym). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek lub schorzenie neurologiczne objawiające się polineuropatią, mogące wpłynąć na ocenę skuteczności. <p>Poza fizjoterapią, pacjenci stosujący wcześniej leki przeciwbólowe, w tym leki przeciwdrgawkowe, gabapentynę i pregabalinę, byli wykluczani.</p>
<p>Anastassiou 2010 [40] (opisane na podstawie abstraktu)</p>	<p>Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, brak danych na temat liczby ośrodków, typu IVC[^].</p> <p>Nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Brak możliwości oceny stopnia wiarygodności.</p>	<p>Pacjenci narodowości greckiej z bólem neuropatycznym.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=brak danych.</p> <p>Schemat leczenia: pregabalina w zakresie dawek 150-600 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu i jakości snu w 10-punktowej skali numerycznej, - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (PGIC) i lekarza (CGIC), - ocena nasilenia objawów depresyjnych i niepokoju. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie bólu neuropatycznego potwierdzone za pomocą kwestionariusza DN4 (w tym neuropatii cukrzycowej oraz neuralgii popółpaścowej). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Orts 2010 [41] (opisane na podstawie abstraktu)	Badanie prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVC [^] . Nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu). Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Brak możliwości oceny stopnia wiarygodności.	Pacjenci z neuralgią po usunięciu przepukliny pachwinowej. <u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=16. Schemat leczenia: pregabalina w dawce początkowej 75 mg/dobę zwiększanej aż do osiągnięcia istotnej redukcji nasilenia bólu.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 6 miesięcy	Brak danych.	- ocena nasilenia bólu w skali VAS; >50% redukcja nasilenia bólu względem wartości wyjściowych, - ocena bezpieczeństwa terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> - neuralgia biodrowo-pachwinowa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Stacey 2008 [42]	Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, otwarte, brak danych na temat liczby ośrodków (prawdopodobnie wieloośrodkowe), typu IVC [^] . Opublikowane. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: grant z Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z opornym bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem popółpaścowym lub obwodową neuropatią cukrzycową. <u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=81. Schemat leczenia: pregabalina stosowana w elastycznych dawkach z zakresu 150-600 mg/dobę, 3x dziennie przez 3 miesiące, po których następowała przerwa w stosowaniu wynosząca 3-28 dni. Początkowa dawka 150 mg/dobę mogła zostać zwiększona za zgodą lekarza po 1 tygodniu, w zależności od stopnia uśmierzania bólu i tolerancji terapii. Pacjenci którzy doświadczyli nawrotu bólu w czasie	<u>Okres leczenia:</u> do 5 kursów trwających 3 miesiące (do 15 miesięcy). <u>Okres obserwacji:</u> do 5 kursów trwających 3 miesiące (do 15 miesięcy).	Badanie (15 miesięcy) ukończyło 56/81 (69%) pacjentów; 25/81 (31%) chorych nie ukończyło udziału w badaniu, w tym: 10 (12,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (6,2%) z powodu braku skuteczności terapii a 6 (6,2%) został utraconych z okresu obserwacji.	- ocena nasilenia bólu w skali SF-MPQ VAS; - aktualny indeks nasilenia bólu (PPI, ang. <i>present pain intensity</i>); - odsetek pacjentów z nawrotem bólu w czasie przerwy w stosowaniu pregabaliny; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z nerwobólem popółpaścowym lub obwodową neuropatią cukrzycową, otrzymujący pregabalinę lub placebo, z 8 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych; większość uczestniczyła również w otwartych fazach przedłużonych tych badań; - ból oporny na leczenie przez co najmniej 6 miesięcy standardowej terapii bólu neuropatycznego, w tym terapią gabapentyną w dawce ≥ 1800 mg/dobę, trójpięściowymi lekami przeciwdepresyjnymi w dawce ≥ 75 mg/dobę i trzecią potencjalnie efektywną terapię (taką jak leki przeciwdrgawkowe, opioidy itp.); - oporność definiowano jako przerwanie leczenia trwającego co najmniej 2 tygodnie, z powodu nieskuteczności w minimalnych rekomendowanych dawkach, wystąpienie zdarzeń; niepożądanych lub obu sytuacji jednocześnie; - nasilenie bólu ≥ 40 mm w 100-mm skali VAS kwestionariusza SF-MPQ. - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>przerwy w stosowaniu pregabaliny (definiowanej jako co najmniej „umiarkowane pogorszenie”) mogli stosować badany lek przez kolejne 3 miesiące. W przypadku chorych bez nawrotu bólu terapia pregabaliną nie była kontynuowana. Maksymalna liczba kursów terapii wynosiła 5.</p> <p>Dozwolone stosowanie wcześniej przyjmowanych leków przeciwbólowych.</p>				
Satoh 2011 [43]	<p>Badanie eksperymentalne III fazy, prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Japonii), typu IID[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: luty 2008-styczeń 2010.</p> <p>Sponsor: Pfizer Inc.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=123.</p> <p>Schemat leczenia: pregabalina stosowana w zakresie dawek 150-600 mg/dobę. W 1. tygodniu terapii pregabalinę stosowano w dawce 150 mg/dobę (2x dobę), następnie dawkę zwiększano /zmniejszano o 150 mg/dobę do maksymalnie 600 mg/dobę (2x dobę), w czasie wizyt kontrolnych. W przypadku klirensu kreatyniny obliczonego metodą ≤ 60 ml/min stosowano maksymalnie 300 mg/dobę pregabaliny. U pacjentów stosujących pregabalinę w</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie (maksymalnie do 378 dni).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie (maksymalnie do 378 dni).</p>	<p>Badanie ukończyło 97/123 (78,9%) pacjentów; 26/123 (21,1%) nie ukończyło badania, w tym 19/123 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3/123 z powodu niewystarczającej skuteczności terapii a 4/123 z innych powodów.</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali SF-MPO (PPI, VAS); - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 roku życia; - pacjenci, którzy ukończyli 13 tygodniowy okres leczenia w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, dotyczącym porównania pregabaliny względem placebo i nie doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowaniem pregabaliny i nie mieli problemów z przestrzeganiem zaleceń terapii; - zdiagnozowana obwodowa, symetryczna sensymotoryczna polineuropatia spowodowana cukrzycą (1 lub 2 typu) w oparciu o zmodyfikowaną wersję uproszczonych kryteriów diagnostycznych dla dystalnej symetrycznej polineuropatii opracowanych przez <i>Diabetic Neuropathy Study Group</i> w Japonii; - stała kontrola glikemii; - ból utrzymujący się ponad 1 rok; - nasilenie bólu w skali VAS ≥ 40 mm; - średnie 7-dniowe nasilenie bólu ≥ 4 w fazie przesiewowej; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - schorzenie mogące zakłócić ocenę nasilenia bólu; - amputacja ręki/nogi (za wyjątkiem palców); - klirens kreatyniny obliczony metodą Crockcroft-Gault ≤ 30 ml/min.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniene punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		dawce ≥ 300 mg/dobę terapia była zakończona 1-tygodniowym okresem redukcji dawki.				
Solaro 2009 [44]	<p>Pilotażowe badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek we Włoszech), typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci bólem neuropatycznym - z napadowymi objawami bólowymi w przebiegu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=16.</p> <p>Schemat leczenia: pregabalina w zakresie dawek 75-300 mg/dobę. Początkowa dawka pregabaliny wynosiła 75 mg/dobę i była stopniowo zwiększana co 3 dni aż do momentu uśmierzania bólu (do maksymalnej dawki 300 mg/dobę). Niedozwolone stosowanie innych leków mogących wpłynąć na odczuwanie bólu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> co najmniej 3 miesiące.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 3 miesiące.</p>	<p>Badanie ukończyło 13/16 (81,25%) pacjentów; 3/16 (18,75%) chorych nie ukończyło badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>- nasilenie bólu w 3-punktowej skali, w której 0 oznacza brak bólu a 3 poważny ból znacznie ograniczający codzienną aktywność; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci >18 roku życia, ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym wg kryteriów Posera, w stabilnej fazie choroby, bez rzutów lub pogorszenia ≥ 1 punktów w skali EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - obecność napadowych objawów bólowych i wcześniejsza terapia bólu napadowego (ból napadowy definiowano jako przejściowe bolesne objawy w dowolnym obszarze ciała, o nagłym początku, krótkim czasie trwania, od kilku sekund do kilku minut, powtarzalne i stereotypowe). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie pregabaliny; - choroby nerek lub wątroby; - ciąża.
Giuggioli 2012 [45]	<p>Opis 3 przypadków, typu IVD[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: 2008-2010.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Ból fantomowy kończyn u pacjentów z ciężkim krieglobulinicznym zapaleniem naczyń.</p> <p><u>Grupa badana:</u> pregabalina, N=3.</p> <p>Schemat leczenia: Pacjent I: pregabalina w dawce 300 mg/2xdobę przez 5 miesięcy; Pacjent II: pregabalina w dawce 150-300 mg/2xdobę przez 4 miesiące;</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do 5 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 5 miesięcy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena terapii w skali CGI; - ocena długości snu. - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z bólem fantomowym kończyn. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Pacjent III: pregabalina w dawce 150-750 mg/dobę przez 5 miesięcy.				

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

DPN - ang. *diabetic peripheral neuropathy*; obwodowa neuropatia cukrzycowa, NRS - *Numerical Rating Scale*; skala numeryczna, VAS - ang. *visual analogue scale*; wizualna skala analogowa, AIDS - *acquired immune deficiency syndrome*; Zespół nabytego niedoboru odporności, HIV - *human immunodeficiency virus*; Ludzki wirus niedoboru odporności, bd – brak danych.

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Bansal 2009 [1].

Cecha	Pregabalina/ amitryptylina, N=44
Wiek; mediana (IQR) [lata]	54,5 (48–61)
Płeć męska; n (%)	19 (43%)
Wskaźnik masy ciała - BMI; mediana (IQR) [kg/m²]	24,9 (23,6–27,3)
Czas trwania cukrzycy; mediana (IQR) [lata]	5 (2–10)
Czas trwania bólu; mediana (IQR) [miesiące]	12 (3–24)
Choroby współistniejące; n (%)	
Leczone nadciśnienie	34 (77%)
Inne	6 (14%)
Umiejscowienie bólu neuropatycznego; n (%)	
Stopy	27 (61%)
Stopy i dłonie	15 (34%)
Dłonie	1 (2%)
Inne	1 (2%)
Wcześniej stosowane leki; n (%)	
Amitryptylina	14 (32%)
Pregabalina	7 (16%)
Amitryptylina z pregabalina	2 (4%)
Inne	
Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} %; średnia ± SD	7,97 ± 1,9
Objawy neuropatii cukrzycowej w skali DNS (<i>Diabetic Neuropathy Symptom</i>) (≥1 punkt = nieprawidłowe); n %	44 (100%)
Stosowane leki hipoglikemiczne; n (%)	
Pochodne sulfonilomocznika	19 (43%)
Pioglitazon	33 (75%)
Metformina	37 (85%)
Insulina	24 (55%)
Komentarz	Brak oceny

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Soomro 2018 [2].

Cecha	Pregabalina, N=330	Amitryptylina, N=330
Wiek/przedział wiekowy		
Wiek; średnia ± SD [lata]	47,23 ± 7,09	46,76 ± 7,04
16-40 lat; n (%)	76 (23,03%)	81 (24,55%)
41-60 lat; n (%)	254 (76,97%)	249 (75,45%)
Płeć; n (%)		
Męska	193 (58,48%)	178 (53,94%)
Żeńska	137 (41,52%)	152 (46,06%)

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina, N=330	Amitryptylina, N=330
Wiek/przedział wiekowy		
Inne		
Nasilenie bólu w skali VAS; średnia ± SD [0-10]	3,43 ± 0,87	3,51 ± 0,82
Komentarz	Brak oceny	

Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Daniel 2018 [3].

Cecha	Pregabalina SR, N=40	Amitryptylina, N=40
Wiek; średnia ± SE [lata]	55,88 ± 1,11	54,85 ± 0,95
Płeć męska/ żeńska; n	17:23	16:24
Nasilenie bólu w skali VAS; mediana (IQR)	65,5 (60-72,75)	69 (62-74)
Punktacja w skali NMSI (<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>); średnia ± SE	4,07 ± 0,17	3,98 ± 0,15
Punktacja w skali DNS (<i>Diabetic Neuropathy Symptom</i>); średnia ± SE	1,4 ± 0,093	1,5 ± 0,095
Stężenie glukozy na czczo; średnia ± SE [mg/dl]	157,95 ± 5,93	159,80 ± 8,50
Stężenie glukozy poposiłkowe; średnia ± SE [mg/dl]	212,85 ± 8,36	226,12 ± 11,61
Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA _{1c} (%); średnia ± SE	7,42 ± 0,18	7,78 ± 0,24
Komentarz	Grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym i klinicznym	

Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Shabbir 2011 [5].

Cecha	Pregabalina, N=70	Amitryptylina, N=70	Placebo, N=70
Wiek; zakres [lata]	22-76		
Płeć męska; n (%)	126 (60%)		
Płeć żeńska; n (%)	84 (40%)		
Czas trwania cukrzycy <15 lat; n (%)	112 (53,3%)		
Czas trwania cukrzycy >15 lat; n (%)	98 (46,7%)		
Czas trwania neuropatii cukrzycowej <6 miesięcy; n (%)	105 (50%)		
Czas trwania neuropatii cukrzycowej >6 miesięcy; n (%)	105 (50%)		
Komentarz	Brak oceny		

Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Boyle 2012 [6].

Cecha	Pregabalina, N=27	Amitryptylina, N=28	Duloksetyna, N=28
Wiek; średnia (SD) [lata]	66,3 (7,5)	64,2 (9,6)	65,0 (9,6)
Płeć męska; n	19	19	19

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina, N=27	Amitryptylina, N=28	Duloksetyna, N=28
Płeć żeńska; n	8	9	9
Wskaźnik masy ciała; średnia (SD) [kg/m²]	32,1 (5,2)	31,9 (5,6)	32,0 (5,5)
Rasa kaukaska; n (%)	27 (100%)	28 (100%)	28 (100%)
Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} (%); średnia (SD)	7,7 (1,6)	8,2 (1,4)	7,9 (1,5)
Czas trwania cukrzycy; średnia (SD) [lata]	15,2 (16,6)	13,8 (8,7)	13,8 (8,7)
Typ cukrzycy; n			
Cukrzyca typu 1	5	2	4
Cukrzyca typu 2	22	26	24
Stosowane leczenie hipoglikemiczne; n			
Insulina	13	20	18
Doustne leki hipoglikemiczne	10	8	9
Tylko dieta	3	0	1
Komentarz	Grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym i klinicznym		

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Achar 2012/ Achar 2013 [7]-[8].

Cecha	Pregabalina, N=25	Amitryptylina, N=25
Wiek; średnia (95% CI) [lata]	55,4 (51,6-59,2)	54,4 (50,6-58,2)
Płeć męska; n (%)	16 (64,0%)	16 (64,0%)
Płeć żeńska; n (%)	9 (36,0%)	9 (36,0%)
Umiejscowienie bólu neuropatycznego; n (%)		
Piersiowy	10 (40,0%)	17 (68,0%)
Trójdzielny	6 (24,0%)	2 (8,0%)
Szyjny	7 (28,0%)	5 (20,0%)
Lędźwiowy	2 (8,0%)	1 (4,0%)
Objawy prodromalne; n (%)		
Obecne	15 (60,0%)	18 (72,0%)
Brak	10 (40,0%)	7 (28,0%)
Stopień ciężkości neuralgii popółpaścowej; n (%)		
3	20 (80,0%)	23 (92,0%)
4	5 (20,0%)	2 (8,0%)
Nasilenie bólu w skali VAS; n (%)		
3 – umiarkowany	3 (12,0%)	4 (16,0%)
4 – ciężki (nieznośny)	18 (72%)	19 (76,0%)
5 – bardzo ciężki (wymagający leżenia w łóżku)	4 (16,0)	2 (8,0%)
Komentarz	Brak oceny	

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Razazian 2014 [10].

Cecha	Pregabalina, N=86	Amitryptylina, N=86	Karbamazepina, N=85	Wartość p
Wiek; średnia ± SD [lata]	55,4 ± 11,1	55,1 ± 9,6	58,3 ± 10,4	0,083
Płeć żeńska; n (%)	57 (66,3)	55 (64,0)	44 (51,8)	0,114
Cukrzyca typu 2; n (%)	79 (91,9)	79 (91,9)	78 (91,8)	1,000
Czas trwania cukrzycy; średnia ± SD [lata]	14,2 ± 6,1	12,7 ± 6,0	13,7 ± 5,6	0,256
Stężenie glukozy na czczo; średnia ± SD [mg/dl]	191 ± 86	197 ± 69	174 ± 63,8	0,123
Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA _{1c} (%); średnia ± SD	9,1 ± 2,3	8,3 ± 1,8	8,8 ± 2,1	0,107
Wskaźnik masy ciała; średnia ± SD [kg/m ²]	26,3 ± 3,3	27 ± 7,6	27,0 ± 3,4	0,586
Czas trwania bólu; średnia ± SD [miesiące]	22,8 ± 3,3	23,9 ± 2,9	23 ± 2,4	0,112
Nasilenie bólu w skali VAS; średnia ± SD [0-100 mm]	82,3 ± 13,4	74,5 ± 12,9	74,5 ± 12,9	0,0001
Wpływ bólu na sen w skali punktowej; średnia ± SD	4,80 ± 0,98	4,48 ± 1,2	4,45 ± 1,2	0,087
Wpływ bólu nastrój w skali punktowej; średnia ± SD	2,68 ± 0,63	2,53 ± 0,62	2,60 ± 0,7	0,335
Wpływ bólu na pracę w skali punktowej; średnia ± SD	3,81 ± 0,96	3,5 ± 1,03	3,52 ± 1,1	0,106
Komentarz	Między grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów demograficznych i klinicznych za wyjątkiem nasilenia bólu w skali VAS w grupie chorych stosujących pregabalinę, które było istotnie większe w porównaniu z pozostałymi grupami			

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Rauck 2012 [12].

Cecha	Pregabalina, N=66	Gabapentyna 1200, N=62	Gabapentyna 2400, N=56	Gabapentyna 3600, N=116	Placebo, N=120
Wiek; średnia (SD) zakres [lata]	57,7 (10,59) 35–79	57,5 (10,32) 32–77	60,8 (8,97) 33–78	57,5 (9,87) 35–79	60,1 (10,63) 29–85
Płeć żeńska; n (%)	32 (48%)	28 (45%)	19 (34%)	45 (39%)	47 (39%)
Płeć męska; n (%)	34 (52%)	34 (55%)	37 (66%)	71 (61%)	73 (61%)
Rasa biała*; n (%)	52 (81%)	46 (74%)	47 (85%)	90 (79%)	98 (82%)
Wskaźnik masy ciała ≤30 [kg/m ²]	17 (26%)	16 (26%)	22 (39%)	39 (34%)	27 (23%)
Wskaźnik masy ciała >30 [kg/m ²]	49 (74%)	46 (74%)	34 (61%)	77 (66%)	93 (78%)
Nasilenie bólu w czasie 24 godzin w skali NRS; średnia (SD) zakres [0-10]	6,51 (1,27) 4,0–9,3	6,64 (1,47) 4,0–9,4	6,26 (1,22) 4,0–9,6	6,48 (1,43) 4,0–10,0	6,49 (1,26) 4,0–10,0
Nasilenie bólu w czasie 24 godzin; 4 < 6,5; n (%)	33 (50%)	25 (40%)	32 (57%)	63 (54%)	61 (51%)
Nasilenie bólu w czasie 24 godzin; 6,5 – 10; n (%)	33 (50%)	37 (60%)	24 (43%)	53 (46%)	59 (49%)
Klirens kreatyniny; średnia (SD) zakres [ml/min]	121,5 (47,57) 47–299	115,3 (40,49) 31–262	107,1 (39,35) 43–222	119,6 (41,94) 45–249	111,3 (38,09) 45–296
Komentarz	Grupy były porównywalne pod względem demograficznym i klinicznym				

* inne: głównie Afroamerykanie i rdzenne pochodzenie afrykańskie.

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Devi 2011 [13].

Cecha	Pregabalina, N=52	Gabapentyna, N=50	Duloksetyna, N=50	Wartość p
Wiek; średnia (SD) [lata]	55,44 (9,7)	57,22 (10,5)	58,48 (8,8)	0,285
Płeć żeńska; n	20	15	23	0,257
Płeć żeńska; n	32	35	27	
Wskaźnik masy ciała; średnia (SD) [kg/m²]	26,3 (3,7)	26,8 (3,4)	26,5 (4,0)	0,749
Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} (mg %); średnia (SD)	8,3 (1,1)	7,8 (1,5)	8,2 (1,4)	0,172
Stężenie glukozy na czczo; średnia (SD) [mg/dl]	174,4 (60,8)	165,0 (47,4)	175,8 (58,8)	0,588
Czas trwania cukrzycy; średnia (SD) [lata]	7,96 (4,4)	8,33 (4,1)	8,00 (3,2)	0,879
Czas trwania bolesnej neuropatii cukrzycowej; średnia (SD) [miesiące]	13,8 (13,5)	9,94 (9,2)	13,98 (19,8)	0,314
Stężenie cholesterolu całkowitego; średnia (SD) [mg/dl]	214,0 (48,0)	221,9 (38,4)	221,6 (41,63)	0,623
Stężenie kreatyniny; średnia (SD) [mg/dl]	0,91 (0,15)	0,89 (0,13)	0,85 (0,157)	0,150
Objawy neuropatii w skali MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument); średnia (SD)	5,6 (1,9)	6,14 (1,69)	5,7 (1,5)	0,261
Nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD) [0-100]	64,9 (18,9)	60,1 (17,6)	57,1 (16,1)	0,081
Wpływ bólu na sen w skali punktowej; średnia (SD) [0-10]	6,92 (1,64)	6,56 (1,57)	6,45 (1,5)	0,290
Komentarz	Między grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie cech demograficznych i klinicznych			

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Solak 2012 [14][16].

Cecha	Pregabalina/ Gabapentyna, N=40
Wiek; średnia ± SD [lata]	58,2 ± 13,7
Płeć męska/ żeńska; n	12:28
Czas hemodializowania; średnia ± SD [miesiące]	55,1 ± 35,4
Czas trwania cukrzycy; średnia ± SD [miesiące]	249,4 ± 91,5
Czas trwania bólu neuropatycznego; średnia ± SD [miesiące]	59,2 ± 53,6
Nasilenie bólu w skali SF-MPQ Total	18,6 ± 4,1
Nasilenie bólu w skali SF-MPQ VAS	68,3 ± 12,9
Nasilenie bólu w skali SF-MPQ PPI	2,7 ± 0,8
Neuropatia potwierdzona w badaniu elektromiograficznym; n (%)	31 (77,5%)
Rodzaj neuropatii; n (%)	
Sensoryczno-motoryczna	26 (65%)
Motoryczna	4 (10%)
Sensoryczna	1 (4%)
Etiologia niewydolności nerek; n (%)	
Cukrzyca	15 (37,5%)
Wielotorbielowość nerek	6 (15%)
Nadciśnieniowa marskość nerki	2 (5%)

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina/ Gabapentyna, N=40
Wiek; średnia ± SD [lata]	58,2 ± 13,7
Amyloidoza	2 (5%)
Kłębuszkowe zapalenie nerki	1 (2,5%)
Przyczyny urologiczne	1 (2,5%)
Inne	2 (5%)
Nieznane	11 (27,5%)
Komentarz	Brak oceny

Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kelle 2012 [17].

Cecha	Pregabalina, N=15	Gabapentyna, N=15
Wiek; średnia ± SD [lata]	25,41 ± 4,26	24,28 ± 5,65
Czas trwania bólu neuropatycznego; średnia ± SD [miesiące]	4,51 ± 2,17	4,68 ± 2,35
Mechanizm uszkodzenia nerwów obwodowych; %		
Wybuch	25	30
Postrzał z broni	42	50
Wypadek	33	20
Uszkodzona kończyna; %		
Górna	45	38
Dolna	55	62
Komentarz	Brak istotnych różnic między grupami	

Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Yilmaz 2014 [18].

Cecha	Pregabalina, N=15	Gabapentyna, N=15
Wiek; średnia ± SD (zakres) [lata]	32,93 ± 11,87 (14-63)	
Płeć męska; n (%)	25 (83,3%)	
Płeć żeńska; n (%)	5 (16,7%)	
Czas od urazu rdzenia kręgowego; średnia ± SD (zakres) [miesiące]	31,48 ± 61,08 (1-276)	
Pierwszy okres leczenia		
Nasilenie bólu w skali VAS; średnia ± SD	7,05 ± 1,92	7,02 ± 1,63
Wpływ bólu na sen w skali VAS; średnia ± SD	4,92 ± 3,94	5,14 ± 3,84
Nasilenie objawów depresyjnych w skali BDI; średnia ± SD	17,42 ± 10,94	10,64 ± 5,31
Stopień niesprawności z powodu bólu w skali PDI; średnia ± SD	18,50 ± 16,44	23,28 ± 22,24
Drugi okres leczenia		
Nasilenie bólu w skali VAS; średnia ± SD	7,42 ± 1,66	8,60 ± 1,34
Wpływ bólu na sen w skali VAS; średnia ± SD	5,00 ± 4,5	5,40 ± 5,07
Nasilenie objawów depresyjnych w skali BDI; średnia ± SD	12,12 ± 3,64	13,80 ± 13,31

Produkt leczniczy Egzysto® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina, N=15	Gabapentyna, N=15
Stopień niesprawności z powodu bólu w skali PDI; średnia ± SD	15,37 ± 20,98	16,80 ± 7,82
Komentarz	Brak oceny	

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kaydok 2014 [19].

Cecha*	Pregabalina/Gabapentyna, N=28
Wiek; średnia ± SD [lata]	42,8 ± 12,3
Płeć męska; n (%)	14 (74%)
Płeć żeńska; n (%)	5 (26%)
Czas od urazu rdzenia kręgowego; średnia ± SD [miesiące]	35,3 ± 28,8
Czas trwania bólu neuropatycznego; średnia ± SD [miesiące]	29,3 ± 25,8
Tetraplegia	3 (16%)
Paraplegia	16 (84%)
Rodzaj uszkodzenia; n (%)	
Pourazowe	15 (79%)
Jatrogenne	3 (16%)
Zapalenie rdzenia kręgowego	1 (5%)

* dane dla 19 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sankar 2017 [20].

Cecha/parametr		Amitryptylina, N=35	Pregabalina, N=35
Płeć, n (%)	Męska	15 (42,85)	22 (62,85)
	Żeńska	20 (57,14)	13 (37,14)
Wiek, średnia (SD) [lata]		55,85 (9,96)	57,62 (8,977)
Choroby współtowarzyszące, n (%)	Leczone nadciśnienie	9 (25,71)	14 (40)
	Inne	13 (37,14)	16 (45,71)
Parametry kliniczne	Glukoza we krwi na czczo, średnia (SD) [mg/dl]	147,09 (55,206)	180,82 (92,122)
	Losowy poziom glukozy we krwi, średnia (SD) [mg/dl]	216,5 (143,379)	193,42 (62,457)
	Poobiedni poziom glukozy we krwi, średnia (SD) [mg/dl]	222,78 (73,786)	252,05 (111,249)
	Hemoglobina glikowana; średnia (SD) [%]	9,22 (1,987)	9,25 (2,628)
Stosowana terapia hipoglikemiczna; n (%)			
Insulina		0 (0)	6 (17,14%)
Doustne leki przeciwcukrzycowe		19 (54,28)	19 (54,28%)
Oba powyższe		16 (45,71)	10 (28,57%)
Komentarz		Grupa badana i kontrolna umiarkowanie dopasowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby	

Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pérez 2010 [21].

Cecha		Gabapentyna, N=44*	Pregabalina, N=88*	Wartość p**
Płeć, n (%)	męska	24 (54,5)	45 (51,1)	0,859
	żeńską	20 (45,5)	43 (48,9)	
Wiek; średnia (SD) [lata]		58,5 (11,5)	59,4 (11,5)	0,642
BMI; średnia (SD) [kg/m ²]		27,4 (2,8)	27,3 (3,6)	0,934
Stan cywilny, n (%)	Żonaty/zamężna lub w związku partnerskim	32 (72,7)	55 (62,5)	0,244
	Niezamężny/-a	12 (27,3)	33 (37,5)	
Stan zatrudnienia, n (%)	Aktywnie zatrudniony	14 (31,8)	35 (39,8)	0,087
	Gospodyni domowa	7 (15,9)	8 (9,1)	
	Zwolnienie lekarskie	3 (6,8)	8 (9,1)	
	Niezatrudniony	0 (0)	4 (4,5)	
	Na emeryturze	17 (38,6)	29 (33,7)	
	Brak danych	3 (6,8)	2 (2,3)	
Czas trwania bólu, średnia (SD) [lata]		1,9 (2,4)	1,8 (2,6)	0,894
Diagnoza, n (%)	Ból neuropatyczny [^]	34 (77,3)	68 (77,3)	1,000
	Ból korzeniowy	10 (22,7)	20 (22,7)	1,000
Liczba wcześniejszych terapii; średnia (SD)		1,7 (1,2)	1,7 (1,2)	1,000
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	0	9 (20,5)	18 (20,5)	1,000
	1	10 (22,7)	20 (22,7)	
	2	14 (31,8)	28 (31,8)	
	3	9 (20,5)	18 (20,5)	
	≥4	2 (4,5)	4 (4,5)	
Inne	Pacjenci wyjściowo doświadczali bólu o umiarkowanym lub intensywnym nasileniu na podstawie wyników kwestionariusza SF-MPQ VAS, z umiarkowanymi zaburzeniami snu i umiarkowaną niepełnosprawnością. Chociaż większość pacjentów (72,0% [95/132]) miały objawy lęku lub depresji na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D, objawy te były ogólnie łagodne, zgodnie z wynikami uzyskanymi w skali HADS. Pacjenci leczeni pregabalina mieli wyższe nasilenie stresu w skali niepełnosprawności SDI w porównaniu do chorych leczonych gabapentyną (-2,6 vs -1,6; p = 0,048).			
Komentarz	Grupy badana i kontrolna dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby.			

* Całkowita liczba pacjentów poddanych analizie; w przypadku niektórych chorych dane były niekompletne; **wartość podana w publikacji referencyjnej; [^]55% pacjentów – neuropatia cukrzycowa, 34% - nerwoból popółpaścowy, 11% - nerwoból nerwu trójczelnego.

Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Happich 2013 oraz specjalizacje lekarzy opiekujących się pacjentami [22].

Cecha		Duloksetyna, N=931	Pregabalina		Gabapentyna	
			N=248	Wartość p* vs duloksetyna	N=351	Wartość p* vs duloksetyna
Płeć, n (%)	męska	429 (46,1)	137 (55,2)	0,012	170 (48,4)	0,452
	żeńską	502 (53,9)	111 (44,8)		181 (51,6)	
Wiek; średnia (SD) [lata]		64,0 (11,66)	66,5 (11,94)	0,004	67,3 (10,77)	<0,001
Palacze tytoniu, n (%)	Obecnie	158 (17,2)	24 (9,8)	0,004	42 (12,0)	0,025
	W przeszłości	192 (21,1)	68 (27,8)	0,031	92 (26,4)	0,050
Spożycie alkoholu, średnia (SD) [liczba spożyć/tydzień]		6,0 (10,07)	3,7 (6,02)	<0,001	3,6 (7,77)	<0,001
Liczba dni pracujących		211 (22,7)	42 (16,9)	0,055	50 (14,2)	<0,001
Pacjenci leczeni przez: n (%)	Lekarza ogólnego	491 (52,7)	80 (32,3)	<0,001	132 (37,6)	<0,001
	Internistę	136 (14,6)	31 (12,5)	0,473	51 (14,5)	1,000
	Endokrynologa/diabetologa	152 (16,3)	52 (21,0)	0,090	71 (20,2)	0,166
	Neurologa	163 (17,5)	91 (36,7)	<0,001	121 (34,5)	<0,001
	Specjalistę w leczeniu bólu	128 (13,7)	37 (14,9)	0,680	25 (7,1)	<0,001
	Innego specjalistę	42 (4,5)	6 (2,4)	0,152	27 (7,7)	0,036
Brak danych		61 (6,6)	14 (5,6)	0,663	17 (4,8)	0,295
Czas od diagnozy cukrzycy, mediana (IQR) [miesiące]		106,1 (50,3; 170,8)	120,2 (57,8; 200,9)	0,031	121,5 (60,5; 205,0)	0,008
Typ cukrzycy, n (%)	Typ 1	75 (8,1)	33 (13,3)	0,013	42 (12,0)	0,038
	Typ 2	856 (91,9)	215 (86,7)		309 (88,0)	
Poziom HbA1c; mediana (IQR)		7,0 (6,4; 7,8)	7,0 (6,5; 7,7)	0,321	7,0 (6,5; 7,8)	0,355
Czas od diagnozy obwodowej neuropatii cukrzycowej, mediana (IQR) [miesiące]		14,8 (5,3; 41,1)	24,9 (9,0; 63,0)	<0,001	22,5 (8,7; 49,0)	0,004
Czas od diagnozy bólu neuropatycznego, mediana (IQR) [miesiące]		15,2 (6,4; 36,5)	26,6 (8,6; 60,3)	<0,001	21,5 (8,2; 40,8)	0,084
Wcześniej stosowane terapie przeciwbólowe, n (%)	Antydepresanty	227 (24,4)	39 (15,7)	0,004	86 (24,5)	<0,001
	Leki przeciwdrgawkowe	217 (23,3)	114 (46,0)	<0,001	170 (48,4)	<0,001
	Opioidy	145 (15,6)	24 (9,7)	0,019	29 (8,3)	<0,001
	Nieopiodowe leki przeciwbólowe	374 (40,2)	56 (22,6)	<0,001	68 (19,4)	<0,001
	Inne leki	150 (16,1)	47 (19,0)	0,293	42 (12,0)	0,066
Brak wcześniejszej terapii		294 (31,6)	65 (26,2)	0,104	83 (23,6)	0,006
Pacjenci z depresją, n (%)		267 (28,7)	49 (19,8)	0,005	64 (18,2)	<0,001
Nasilenie bólu w skali BPI, średnia (SD)	Średnie w ciągu 24 godz.	5,1 (1,99)	5,2 (2,13)	0,469	4,6 (1,89)	<0,001
	Najniższe średnie w ciągu 24 godz.	3,6 (2,28)	4,0 (2,60)	0,032	3,3 (2,11)	0,032
	Najwyższe średnie w ciągu 24 godz.	6,5 (1,99)	4,0 (2,60)6,3 (2,12)	0,228	6,0 (1,98)	<0,001
	Aktualnie	4,7 (2,58)	4,7 (2,58)	0,709	4,1 (2,42)	0,003
Nasilenie bólu w skali BPI; całkowity wynik (Interference score)		4,9 (2,09)	4,7 (2,30)	0,228	4,3 (2,02)	<0,001
Ogólna ocena stanu pacjenta w skali CGI-S; średnia (SD)		4,4 (0,91)	4,5 (0,83)	0,164	4,3 (0,87)	0,005
Ogólna ocena stanu pacjenta w skali PGI-S; średnia (SD)		4,5 (1,04)	4,5 (0,96)	0,936	4,3 (1,06)	0,003
Całkowity wynik w skali SDS, średnia (SD)		15,7 (7,67)	15,1 (8,27)	0,387	13,3 (7,09)	<0,001
Lęk		9,5 (4,74)	8,1 (4,63)	<0,001	7,6 (4,32)	<0,001

Cecha		Duloksetyna, N=931	Pregabalina		Gabapentyna	
			N=248	Wartość p* vs duloksetyna	N=351	Wartość p* vs duloksetyna
Wynik w skali HADS, średnia (SD)	Depresja	9,8 (4,85)	8,5 (4,93)	<0,001	8,3 (4,31)	<0,001
Jakość życia w skali SF 12, średnia (SD)	Komponenta fizyczna	32,1 (8,83)	31,7 (8,89)	0,549	33,6 (8,31)	0,012
	Komponenta psychiczna	39,1 (11,03)	43,3 (12,53)	<0,001	43,3 (10,46)	<0,001
Komentarz		Grupy badana i kontrolna umiarkowanie zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby; pacjenci z grupy leczonej duloksetyną byli wyjściowo bardziej obciążeni chorobą.				

* wartość p podana w publikacji referencyjnej; w przypadku danych dychotomicznych obliczona z zastosowaniem dokładnego testu Fishera, natomiast w przypadku danych ciągłych testem t.

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Dolgun 2014 [23].

Cecha		Gabapentyna, N=37	Pregabalina, N=27	Wartość p*
Płeć, n (%)	męska	8 (29,6)	7 (25,9)	0,761 [^]
	żeńska	19 (70,4)	20 (74,1)	
Wiek; średnia (SD) [lata]		46,5 (9,8)	44,6 (9,0)	0,455**
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		71,8 (10,7)	67,2 (6,8)	0,065**
Palacze, n (%)		6 (22,2)	6 (22,2)	-
Operowane poziomy (kręgi) – n (%)				
Obustronnie L4-L5		3 (11,1)	2 (7,4)	-
Prawy L1-L2		1 (3,7)	-	-
Prawy L3-L4		-	1 (3,7)	-
Prawy L4-L5, L5-S1		2 (7,4)	-	-
Prawy L4-L5		6 (22,2)	8 (29,6)	-
Prawy L5-S1		3 (11,1)	1 (3,7)	-
Lewy L3-L4, L4-L5		1 (3,7)	-	-
Lewy L3-L4		-	1 (3,7)	-
Lewy L4-L5		8 (29,6)	12 (44,4)	-
Lewy L5-S1		3 (11,1)	2 (7,4)	-
Komentarz		Grupy badana i kontrolna dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych. Spośród 54 pacjentów 46 (85%) przeszło jedностopniową, jednostronną dyskektomię, 5 (18,4%) poddano jednonożniowej dyskektomii dwustronnej a 3 (11,2%) poddano dwuetapowej dyskektomii. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do wyniku LANSS dla tych trzech rodzajów operacji. Najczęściej zaangażowanym poziomem był L4 – L5.		

*wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona testem t-Studenta (***) lub testem Chi-kwadrat Pearson's (^).

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gore 2007 [24].

Cecha		Gabapentyna, N=151	Pregabalina, N=100	Wartość p*
Płeć, n (%)	męska	65 (43,0)	38 (38,0)	0,462
	żeńską	86 (57,0)	62 (62,0)	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	55,8 (11,3)	52,8 (9,4)	0,025
	Mediana (zakres)	57 (25-98)	54 (23-77)	
	18-34, n (%)	4 (2,6)	5 (5,0)	0,062
	35-44, n (%)	12 (7,9)	13 (13,0)	
	45-54, n (%)	47 (31,1)	34 (34,0)	
	55-64, n (%)	75 (49,7)	47 (47,0)	
	≥65, n (%)	13 (8,6)	1 (1,0)	
Zaburzenia psychiczne, n (%)				
Depresja		7 (4,6)	12 (12,0)	0,031
Stany lękowe		5 (3,3)	5 (5,0)	0,503
Zaburzenia dwubiegunowe		0 (0)	1 (1,0)	0,218
Uogólnione zaburzenia lękowe		0 (0)	1 (1,0)	0,218
Napady paniki		0 (0)	1 (1,0)	0,218
Zespół stresu pourazowego		0 (0)	0 (0)	-
Zaburzenia snu, n (%)				
Bezsenność/inne zaburzenia snu		5 (3,3)	3 (3,0)	0,891
Bezdech w czasie snu		5 (3,3)	2 (2,0)	0,537
Zaburzenia sercowo-naczyniowe, n (%)				
Nadciśnienia		49 (32,5)	27 (27,0)	0,357
Hiperlipidemia		51 (33,8)	22 (22,0)	0,044
Choroba wieńcowa serca		17 (11,3)	7 (7,0)	0,261
Zastoinowa niewydolność serca		8 (5,3)	3 (3,0)	0,384
Choroba naczyń obwodowych		1 (0,7)	2 (2,0)	0,340
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, n (%)				
Przewlekła obturacyjna choroba płuc		7 (4,6)	5 (5,0)	0,895
Zaburzenia ze strony układu moczowego, n (%)				
Przewlekła niewydolność nerek		3 (2,0)	1 (1,0)	0,541
Stany bólowe układu mięśniowo-szkieletowego, n (%)				
Reumatyzm, z wyłączeniem pleców		32 (21,2)	26 (26,0)	0,376
Zapalenie stawów i inne artropatie		28 (15,8)	24 (24,0)	0,296
Ból pleców i szyi, inny niż ból dolnego odcinka pleców		24 (15,9)	20 (20,0)	0,402
Lumbago		13 (8,6)	9 (9,0)	0,915
Ból dolnego odcinka pleców		6 (4,0)	3 (3,0)	0,685
Choroba zwyrodnieniowa stawów		9 (6,0)	2 (2,0)	0,133
Reumatoidalne zapalenie stawów		2 (1,3)	1 (1,0)	0,817
Dolegliwości bólowe związane z bólem neuropatycznym, n (%)				
Inne polineuropatie		2 (1,3)	10 (10,0)	0,002

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Gabapentyna, N=151	Pregabalina, N=100	Wartość p*
Ból pleców i szyi z udziałem neuropatycznym	8 (5,3)	9 (9,0)	0,253
Nerwoból nerwu trójdzielnego	1 (0,7)	4 (4,0)	0,064
Zespół cieśni nadgarstka	2 (1,3)	1 (1,0)	0,817
Kauzalie	2 (1,3)	1 (1,0)	0,817
Nietypowy ból twarzy	0 (0)	1 (1,0)	0,218
Neuritis radiculii, nieokreślony	0 (0)	0 (0)	-
Ból fantomowy kończyn	0 (0)	0 (0)	-
Neuropatie autonomiczne	0 (0)	0 (0)	-
Komentarz	<p>Grupy badana i kontrolna stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i chorób współtowarzyszących, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z grupy leczonej gabapentyną byli istotnie statystycznie starsi ($p<0,05$) niż chorzy leczeni pregabalina; - istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszy odsetek pacjentów z grupy leczonej gabapentyną miał depresję, w porównaniu do chorych leczonych pregabalina; - istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy odsetek pacjentów z grupy leczonej gabapentyną miał hiperlipidemię, w porównaniu do chorych leczonych pregabalina; - istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszy odsetek pacjentów z grupy leczonej gabapentyną miał inne polineuropatie, w porównaniu do chorych leczonych pregabalina. 		

*wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona testem Chi-kwadrat.

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Johnson 2013 [25].

Cecha	Gabapentyna, N=939	Pregabalina, N=706	Wartość p*	
Płeć, n (%)	męska	368 (39,19)	NS	
	żeńską	571 (60,81)		
Wiek; średnia (SD) [lata]	63,82 (15,01)	61,99 (14,61)	0,014	
Wiek [lata]	18-44, n (%)	105 (11,18)	83 (11,76)	NS
	45-64, n (%)	380 (40,47)	334 (47,31)	0,006
	≥65, n (%)	454 (48,35)	289 (40,93)	0,003
Rodzaj ubezpieczenia	Komercyjne	693 (73,80)	583 (82,58)	<0,001
	Medicare advantage	246 (26,20)	123 (17,42)	<0,001
Region USA, n (%)	Północnowschodni	88 (9,37)	57 (8,07)	NS
	Środkowozachodni	338 (36,00)	182 (25,78)	<0,001
	Południowy	370 (39,400)	369 (52,27)	<0,001
	Zachodni	143 (15,23)	98 (13,88)	NS
Wskaźnik chorób współtowarzyszących Quan-Charlson; średnia (SD)	1,05 (1,58)	0,90 (1,36)	0,040	
Wskaźnik chorób współtowarzyszących Quan-Charlson, n (%)	0	495 (52,72)	383 (54,25)	NS
	1	204 (21,73)	165 (23,37)	NS
	2	111 (11,82)	83 (11,76)	NS
	3	54 (5,75)	40 (5,67)	NS
	4	35 (3,73)	17 (2,41)	NS

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Gabapentyna, N=939	Pregabalina, N=706	Wartość p*
≥5	40 (4,26)	18 (2,55)	NS
Stosowanie opioidów w momencie rozpoczęcia terapii (pre-Index)	646 (68,80)	504 (71,39)	NS
Komentarz	Grupy badana i kontrolna umiarkowanie zbalansowane pod względem cech demograficznych i chorób współtowarzyszących.		

*wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona dwukierunkowym testem t dla danych ciągłych a testem Chi-kwadrat dla danych dychotomicznych; NS – wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIDO; dane dla subpopulacji pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny [29], [30].

Cecha	Inne terapie, N=167*	Pregabalina w monoterapii, N=598*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=589*	Wartość p**
Płeć żeńska, n (%)	83 (55,3)	309 (60,4)	282 (57,8)	0,4874
Wiek; średnia (SD) [lata]	60,4 (12,4)	58,6 (12,5)	59,7 (13,0)	0,1486
BMI; średnia (SD) [kg/m²]	26,9 (3,5)	27,3 (3,8)	27,3 (3,9)	0,4673
Stan cywilny (żonaty/zamężna lub w związku), n (%)	107 (69,0)	378 (66,4)	386 (67,6)	0,6041
Stan zatrudnienia				
Aktywnie zatrudniony, n (%)	54 (32,5)	204 (34,6)	181 (31,0)	0,3835
Gospodyni domowa, n (%)	31 (18,7)	75 (12,7)	87 (14,9)	
Zwolnienie lekarskie, n (%)	10 (6,0)	45 (7,6)	62 (10,6)	
Niezatrudniony, n (%)	3 (1,8)	15 (2,6)	11 (1,9)	
Na emeryturze, n (%)	59 (35,5)	208 (35,3)	216 (37,0)	
Nie pracujący, n (%)	9 (5,4)	42 (7,1)	27 (4,6)	
Inne				
Czas progresji, średnia (SD) [lata]	2,1 (3,1)	1,9 (3,4)	2,0 (3,4)	0,7130
Diagnoza				
Neuropatia cukrzycowa, (%)	47,9	58,2	53,0	0,2852
Nerwoból popółpaścowy, (%)	37,2	31,2	36,9	
Nerwoból nerwu trójdzielnego, (%)	14,9	10,7	10,1	
Liczba wcześniejszych terapii				
Średnia (SD)	2,4 (1,3)	2,0 (1,1)	2,6 (1,4)	<0,001
1, n (%)	48 (28,7)	239 (40,0)	127 (21,6)	
2, n (%)	48 (28,7)	190 (31,8)	182 (30,9)	
3, n (%)	40 (24,0)	112 (18,7)	156 (26,5)	
4, n (%)	17 (10,2)	42 (7,0)	71 (12,1)	
≥5, n (%)	14 (8,4)	15 (2,5)	53 (9,0)	
Wcześniejsze terapie (1 pacjent mógł otrzymywać więcej niż 1 terapię)				
Niesteroidowe leki przeciwzapalne, n (%)	109 (65,3)	388 (64,9)	479 (81,3)	<0,001
Paracetamol, n (%)	73 (43,7)	232 (38,8)	273 (46,3)	0,030
Opioidy, n (%)	74 (44,3)	159 (26,6)	250 (42,4)	<0,001
Leki przeciwdrgawkowe, n (%)	46 (27,5)	133 (22,2)	111 (18,8)	0,043

Cecha	Inne terapie, N=167*	Pregabalina w monoterapii, N=598*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=589*	Wartość p**
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, n (%)	18 (10,8)	61 (10,2)	69 (11,7)	0,704
Inne, n (%)	13 (7,8)	36 (6,0)	81 (13,8)	<0,001
Komentarz:	Grupy badane i kontrolna dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych, natomiast gorzej zbalansowane pod względem liczby i rodzaju wcześniej stosowanych terapii.			

*całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich chorych były dostępne dane; **wartość p podana w publikacji referencyjnej.

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIDO; dane dla subpopulacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego [28].

Cecha	Łącznie, N=65	Pregabalina w monoterapii, N=36	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=29	Wartość p**
Płeć żeńska, n (%)	35 (60,0)	19 (59,4)	17 (60,7)	0,918
Wiek; średnia (SD) [lata]	56,4 (13,6)	54,3 (12,9)	59,1 (14,3)	0,163
BMI; średnia (SD) [kg/m²]	27,0 (4,5)	27,0 (4,5)	27,0 (4,5)	0,096
Stan cywilny (żonaty/zamężna lub w związku), n (%)	43 (69,4)	25 (71,4)	18 (66,7)	0,794
Stan zatrudnienia				
Aktywnie zatrudniony, n (%)	23 (35,4)	13 (36,1)	10 (34,5)	0,211
Gospodyni domowa, n (%)	7 (10,8)	1 (2,8)	6 (20,7)	
Zwolnienie lekarskie, n (%)	5 (7,7)	3 (8,3)	2 (6,9)	
Niezatrudniony, n (%)	5 (7,7)	4 (11,1)	1 (3,5)	
Na emeryturze, n (%)	20 (30,8)	10 (27,8)	10 (34,5)	
Nie pracujący, n (%)	5 (7,7)	5 (13,9)	0 (0)	
Inne				
Czas progresji, średnia (SD) [lata]	2,4 (3,6)	2,4 (3,8)	2,4 (3,4)	0,977
Jednoczesne stosowanie leków przeciwbólowych na wizycie początkowej, średnia (SD)	2,1 (1,2)	1,9 (1,1)	2,4 (1,2)	0,085
Liczba stosowanych terapii				
0, n (%)	4 (6,2)	3 (8,3)	1 (3,4)	0,493
1, n (%)	18 (27,7)	12 (33,3)	6 (20,7)	
2, n (%)	17 (26,2)	9 (25,0)	8 (27,6)	
3, n (%)	17 (26,2)	9 (25,0)	8 (27,6)	
4, n (%)	9 (13,8)	3 (8,3)	6 (20,7)	
Stosowane terapie (1 pacjent mógł otrzymywać więcej niż 1 terapię)				
Niesteroidowe leki przeciwzapalne, n (%)	38 (51,5)	16 (44,4)	22 (75,9)	0,021
Paracetamol, n (%)	19 (29,2)	11 (30,6)	8 (27,6)	0,989
Opioidy, n (%)	12 (18,5)	4 (11,1)	8 (27,6)	0,168
Leki przeciwdrgawkowe, n (%)	22 (33,8)	14 (38,9)	8 (27,6)	0,488
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, n (%)	11 (16,9)	5 (13,9)	6 (20,7)	0,52
Inne, n (%)	5 (7,7)	1 (2,8)	4 (13,8)	0,164
Komentarz:	Grupy dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i stosowanych terapii przeciwbólowych.			

**wartość p podana w publikacji referencyjnej.

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIDO; dane dla subpopulacji pacjentów stosujących wcześniej gabapentynę [27].

Cecha	Łącznie, N=174*	Pregabalina w monoterapii, N=100*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=74*	Wartość p**
Płeć żeńska, n (%)	81 (54,4)	47 (53,4)	34 (55,7)	0,781
Wiek; średnia (SD) [lata]	57,8 (12,7)	55,8 (12,1)	60,5 (13,1)	0,017
BMI; średnia (SD) [kg/m²]	26,6 (4,2)	26,9 (4,2)	26,2 (4,3)	0,355
Stan cywilny (żonaty/zamężna lub w związku), n (%)	110 (65,5)	61 (63,5)	49 (68,1)	0,529
Stan zatrudnienia				
Aktywnie zatrudniony, n (%)	57 (32,9)	32 (32,0)	25 (34,2)	0,519
Gospodyni domowa, n (%)	44 (25,4)	29 (29,0)	15 (20,5)	
Zwolnienie lekarskie, n (%)	21 (12,1)	10 (10,0)	11 (15,1)	
Niezatrudniony, n (%)	21 (12,1)	7 (7,0)	14 (19,2)	
Na emeryturze, n (%)	20 (11,6)	16 (16,0)	4 (5,5)	
Nie pracujący, n (%)	10 (5,8)	6 (6,0)	4 (5,5)	
Inne				
Czas od momentu diagnozy; średnia (SD)	2,2 (3,4)	2,1 (3,4)	2,3 (3,4)	0,774
Diagnoza				
Neuropatia cukrzycowa, (%)	85 (48,9)	47 (47,0)	38 (51,4)	0,851
Nerwoból popółpaściowy, (%)	67 (38,5)	40 (40,0)	27 (36,5)	
Nerwoból nerwu trójdzielnego, (%)	22 (12,6)	13 (13,0)	9 (12,2)	
Liczba stosowanych terapii				
Jednoczesne stosowanie leków przeciwbólowych na wizycie początkowej, średnia (SD)	2,4 (1,4)	1,9 (1,0)	3,1 (1,4)	<0,001
1, n (%)	52 (29,9)	45 (45,0)	7 (9,5)	-
2, n (%)	51 (29,3)	33 (33,0)	18 (24,3)	
3, n (%)	38 (21,8)	13 (13,0)	25 (33,8)	
4, n (%)	22 (12,6)	7 (7,0)	15 (20,3)	
>4, n (%)	11 (6,4)	2 (2,0)	9 (12,1)	
Pozostałe dane				
Czas od diagnozy bólu neuropatycznego do rozpoczęcia terapii pregabalina, średnia (SD) [miesiące]	13,4 (24,0)	16,5 (27,5)	8,7 (16,3)	0,058
Dawka gabapentyny; średnia (SD) [mg/dobę]	1170 (671)	1310 (733)	977 (517)	0,002
Komentarz:	Grupy dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych, natomiast gorzej zbalansowane pod względem liczby i rodzaju stosowanych terapii.			

*całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich chorych były dostępne dane; **wartość p podana w publikacji referencyjnej.

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania LIRA (pacjenci nieleczeni wcześniej pregabalina) [26].

Cecha	Inne terapie, N=155*	Pregabalina w monoterapii, N=473*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=676*	Wartość p**
Płeć żeńska, n (%)	90 (57,8)	262 (55,3)	377 (55,8)	0,879
Wiek; średnia (SD) [lata]	56,3 (13,2)	56,0 (12,7)	57,2 (12,1)	0,230
BMI; średnia (SD) [kg/m²]	27,9 (4,2)	27,3 (3,8)	27,5 (3,8)	0,204
Stan cywilny (żonaty/zamężna lub w związku), n (%)	120 (77,2)	342 (72,3)	498 (73,6)	0,525
Stan zatrudnienia				
Aktywnie zatrudniony, n (%)	43 (27,9)	111 (23,3)	178 (26,3)	0,149
Gospodyni domowa, n (%)	26 (16,9)	70 (14,7)	114 (16,8)	
Zwolnienie lekarskie, n (%)	21 (13,6)	44 (9,1)	98 (14,5)	
Niezatrudniony, n (%)	9 (5,8)	18 (3,7)	26 (3,7)	
Na emeryturze, n (%)	46 (29,9)	199 (42,1)	231 (34,1)	
Brak danych, n (%)	9 (5,8)	33 (7,0)	30 (4,5)	
Inne				
Czas odczuwania bólu; średnia (SD) [lata]	2,1 (3,7)	2,1 (4,1)	1,9 (3,4)	0,117
Stosowane wcześniej terapie#				
Liczba stosowanych wcześniej terapii, średnia (SD)	2,8 (1,7)	2,2 (1,3)	2,7 (1,4)	<0,001
Niesteroidowe leki przeciwzapalne, n (%)	104 (67,1)	294 (62,2)	460 (68,1)	0,039
Paracetamol	75 (48,4)	207 (43,7)	317 (46,9)	0,442
Metamizol	41 (26,4)	96 (20,2)	134 (19,8)	0,174
Opioidy	63 (40,6)	136 (28,8)	219 (32,4)	0,022
Leki przeciwdrgawkowe	16 (10,1)	48 (10,2)	49 (7,3)	0,173
Trójpierścieniowe leki przeciwzapalne	14 (8,8)	24 (5,1)	59 (8,8)	0,049
Benzodiazepiny	21 (13,5)	78 (16,5)	137 (20,2)	0,077
Witaminy (B6, B12)	17 (11,0)	25 (5,3)	88 (13,1)	<0,001
Inne	10 (6,4)	19 (4,0)	78 (11,5)	<0,001
Komentarz:	Grupy dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych, natomiast gorzej zbalansowane pod względem liczby i rodzaju stosowanych terapii.			

*całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich chorych były dostępne dane; **wartość p podana w publikacji referencyjnej; #pacjenci mogli stosować ≥1 wcześniejsze terapie.

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Crawford 2016 [31].

Cecha		Pacjenci uwzględnieni w analizie skuteczności; N=86	Pacjenci nieuwzględnieni w analizie skuteczności; N=42	Wszyscy zrekrytowani pacjenci, N=128
Płeć, n (%)	męska	35 (38)	-	-
	żeńską	51 (62)	-	-
Wiek; średnia (zakres) [lata]		59 (26-89)	-	-
Czas trwania bólu neuropatycznego				
≤3 miesiące, n (%)		3 (3,5)	1 (2,4)	4 (3,1)

Cecha	Pacjenci uwzględnieni w analizie skuteczności; N=86	Pacjenci nieuwzględnieni w analizie skuteczności; N=42	Wszyscy zrekrytowani pacjenci, N=128
>3-6 miesięcy, n (%)	5 (5,8)	1 (2,4)	6 (4,7)
>6-12 miesięcy, n (%)	12 (14,0)	4 (9,4)	16 (12,5)
>12 miesięcy-3 lata, n (%)	23 (26,7)	11 (26,2)	34 (26,6)
>3 lata-5 lat, n (%)	20 (23,3)	8 (19,0)	28 (21,9)
>5 lat – 10 lat, n (%)	17 (19,8)	7 (16,7)	24 (18,8)
>10 lat., n (%)	6 (7,0)	10 (23,8)	16 (12,5)
Rodzaj bólu neuropatycznego, n (%)	Nocyceptywny: 37 (43,0) trzewny: 8 (9,3)	Nocyceptywny: 20 (47,6) trzewny: 2 (4,8)	Nocyceptywny: 57 (44,5) trzewny: 10 (7,8)
Schorzenia współistniejące, powodujące ból			
Ból mięśniowo-szkieletowy, n (%)	40 (46,5)	18 (42,9)	58 (45,3)
Uporczywy ból pooperacyjny, n (%)	16 (18,6)	11 (26,2)	27 (21,1)
Ból pourazowy, n (%)	10 (11,6)	7 (16,7)	17 (13,3)
Ból nowotworowy, n (%)	2 (2,3)	1 (2,4)	3 (2,3)
Inne, n (%)	13 (15,1)	5 (11,9)	18 (14,1)
Schorzenia współistniejące*			
Lęk, n (%)	8 (9,3)	6 (14,3)	14 (10,9)
Depresja, n (%)	12 (14,0)	8 (19,0)	20 (15,6)
Zaburzenia snu związane z bólem, n (%)	20 (23,3)	14 (33,3)	34 (26,6)
Zaburzenia pamięci, n (%)	1 (1,2)	8 (19,0)	9 (7,0)
Kłopoty z koncentracją, n (%)	3 (2,5)	8 (19,0)	10 (12,8)
Brak schorzeń współistniejących, n (%)	53 (61,6)	21 (50,0)	74 (57,8)
Informacje dodatkowe	Większość pacjentów była leczona wcześniej trójpiersścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub gabapentyną.		

*wartości nie sumują się do 100%, z uwagi na brakujące dane.

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Toth 2010 [32].

Cecha	Pregabalina (po odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną), N=32	Pregabalina (po braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną); N=29	Gabapentyna; N=40
Płeć żeńska, n (%)	21 (66%)	20 (69%)	27 (68%)
Wiek w momencie diagnozy neuropatii obwodowej; średnia (SD) [lata]	53,7 (9,2)	54,4 (9,8)	58,4 (11,1)
Wiek w momencie wystąpienia bólu neuropatycznego; średnia (SD) [lata]	57,8 (8,3)	53,8 (10,0)	57,7 (10,2)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii gabapentyną; średnia (SD) [lata]	59,5 (11,0)	57,0 (11,2)	60,1 (10,3)
Podłoże neuropatii obwodowej			
Cukrzyca	11	12	15
Gammopatia monoklonalna o niepewnym znaczeniu	4	3	4
Niedobór witaminy B12	1	2	3
Idiopatyczna neuropatia obwodowa	10	10	14
Schorzenie autoimmunologiczne	5	2	3
Szpiczak mnogi	1	0	1
łącznie	32	29	40

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina (po odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną), N=32	Pregabalina (po braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną); N=29	Gabapentyna; N=40
Inne			
Wynik w skali TCSS, średnia (SD)	11,8 (3,2)	12,2 (2,7)	12,3 (2,5)
Wynik w skali VAS przed gabapentyną, średnia (SD)	7,9 (1,1)	7,8 (0,8)	7,7 (0,7)
Wskaźnik użyteczności w skali EQ-5D przed gabapentyną; średnia (SD)	0,17 (0,17)	0,12 (0,14)	0,13 (0,11)
Wynik EQ-5D-VAS przed gabapentyną, średnia (SD)	39,1 (13,2)	38,5 (12,7)	38,0 (12,2)
Wynik w skali VAS po gabapentynie, średnia (SD)	4,9 (0,9)* †	6,6 (1,0)	5,7 (0,8)*
% poprawa wyniku w skali VAS po gabapentynie, średnia (SD)	38 (7)* †‡	15 (9)	26 (8)
Dawka gabapentyny przed przestawieniem na pregabalinę, średnia (SD) [mg/dobę]	2 135 (722)	2 246 (625)	2 195 (565)
Zdarzenie niepożądane podczas stosowania gabapentyny, n (%)			
Sedacja	6 (19)	16 (55)	13 (33)
Zawroty głowy	6 (19)	12 (41)	10 (25)
Obrzęk obwodowy	4 (13)	4 (14)	4 (10)
Zmęczenie	1 (3)	0	2 (5)
Suchość w ustach	0	2 (6)	2 (5)
Ból głowy	0	0	0
Inne	0	0	1 (3)
łącznie	17	34	32
Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania gabapentyny	12 (38) †	24 (83)	18 (45)
Ciężkie zdarzenie niepożądane podczas stosowania gabapentyny	0	0	0
Pozostałe parametry			
Okres czasu przez który stosowano gabapentynę, średnia (SD) [miesiące]	11,6 (5,0) †	4,6 (1,5)	10,9 (3,4)
Wynik w skali TCSS przed przejściem na pregabalinę, średnia (SD)	12,4 (3,9)	12,3 (4,7)	11,7 (3,9)
Wynik EQ-5D-VAS przed przejściem na pregabalinę, średnia (SD)	0,27 (0,11)	0,19 (0,13)	0,26 (0,11)
Wynik w skali VAS przed przejściem na pregabalinę, średnia (SD)	57,8 (13,2)* †	39,2 (11,6)	48,1 (12,8)
Komentarz	Grupy badane i kontrolna stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, za wyjątkiem nasilenia bólu po zastosowaniu gabapentyny.		

* Wskazuje na znaczącą różnicę przy użyciu testu ANOVA przy porównywaniu cech pomiędzy okresem przed gabapentyną a punktem czasowym po zastosowaniu gabapentyny; † Wskazuje na istotną różnicę przy użyciu testu ANOVA dla porównania pomiędzy grupą z odpowiedzią na gabapentynę a grupą nie odpowiadającą na gabapentynę; ‡ Wskazuje na istotną różnicę przy użyciu testu ANOVA dla porównania pomiędzy grupą z odpowiedzią na gabapentynę a grupą nadal stosującą gabapentynę. Pogrubione wyniki wskazują na znaczącą różnicę między grupami (p <0,025).

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ifuku 2011 [33].

Cecha		Pregabalina, N=32
Płeć żeńska, n (%)	Męska	15 (47)
	Żeńska	17 (53)
Umiejscowienie bólu, n (%)	Czaszkowy	4 (17)
	Szyjny	4 (12)

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina, N=32
Klatka piersiowa	20 (62)
Poniżej łędźwi	3 (9)
Stosowane jednocześnie leki, n (%)	
Brak	13 (40,6)
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	13 (40)
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	3 (9)
Opioidy	3 (9)
Kanpo	3 (9)
Przeciwwytmiczne	2 (6)
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	1 (3)
Inne	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	73 (46-96)
Czas trwania objawów, mediana (zakres) [miesiące]	28,2 (3,1-132)
Nasilenie bólu w skali VAS, średnia (zakres) [mm]	49,1 (16-96)
Dzienna dawka gabapentyny, mediana (zakres) [mg/dobę]	600 (150-1350)
Okres stosowania gabapentyny, mediana (zakres) [miesiące]	7,75 (2,0-33,5)
Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, średnia (zakres) [ml/min/1,73 m ²]	66,1 (32,3-106,7)

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Obermann 2008 [34].

Cecha	Pregabalina – łącznie, N=53	Pregabalina – subpopulacja z epizodycznym nerwowobólem nerwu trójdzielnego, N=33	Pregabalina – subpopulacja z symptomatycznym nerwowobólem nerwu trójdzielnego, N=6	Pregabalina – subpopulacja z nerwowobólem nerwu trójdzielnego i chronicznym bólem twarzy, N=14
Płeć żeńska/męska, n/n	30/23	22/11	2/4	7/7
Wiek, średnia (SD) [lata]	62,7 (10,9)	63,2 (11,3)	62,0 (10,8)	62,0 (10,7)
Czas trwania choroby, średnia (SD) (zakres) [lata]	10,9 (8,1) (2-34)	9,9 (7,8) (2-32)	11,4 (6,5) (3-20)	13,5 (9,6) (4-34)
Czas trwania przewlekłego bólu; średnia (SD) (zakres) [lata]	6,6 (4,1) (2-16)	-	-	-
Częstość ataków bólu, średnia (SD) (zakres) [na dobę]	14,2 (18,9) (2-100)	14,9 (20,9) (2-100)	19,1 (19,4) (4-60)	9,6 (12,6) (2-50)
Lokalizacja bólu V1, V2, V3 (%)	20,7/32,1/47,2	18,2/39,4/42,4	28,6/42,9/28,5	32,1/30,8/46,1
Nasilenie bólu w skali VRS, średnia (SD) (zakres)	8,4 (1,3) (4-010)	8,6 (1,3) (4-10)	8,1 (0,9) (7-10)	8,2 (1,4) (6-10)
Niedoczulica, n (%)	6 (11,3)	2 (6,1)	1 (14,3)	3 (23,1)
Stosowane wcześniej terapie, n (%)				
Karbamazepina	33 (62,3)	23 (69,7)	3 (42,9)	7 (53,8)
Gabapentyna	14 (26,4)	8 (24,2)	2 (28,6)	4 (30,8)
Okskarbazepina	2 (3,8)	0	1 (14,3)	1 (7,7)
Brak	3 (5,7)	1 (3,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Wiele (2 lub więcej)	1 (1,9)	1 (3,0)	0	0

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina – łącznie, N=53	Pregabalina – subpopulacja z epizodycznym nerwobólem nerwu trójdzielnego, N=33	Pregabalina – subpopulacja z symptomatycznym nerwobólem nerwu trójdzielnego, N=6	Pregabalina – subpopulacja z nerwobólem nerwu trójdzielnego i chronicznym bólem twarzy, N=14
Zabieg chirurgiczny przed włączeniem do badania, n (%)				
Dekompresja mikronaczyniowa	4 (7,5)	2 (6,1)	0	2 (14,3)
Rizotomia	2 (3,8)	1 (3,1)	1 (16,7)	0

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Xochilcal-Morales 2010 [35].

Cecha	Mężczyźni, N=38	Kobiety, N=83	Łącznie, N=121	
Wiek, n (%) [lata]	18-44	8 (21,0)	7 (8,4)	15 (12,4)
	45-64	18 (47,4)	58 (69,9)	76 (62,8)
	≥65	12 (31,6)	18 (21,7)	30 (24,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	53,7 (12,7)	57,3 (9,6)	57,3 (10,6)	
Rasa, n (%)	Biała	5 (13,2)	9 (10,8)	14 (11,6)
	Azjatycka	1 (2,6)	0 (0)	1 (0,8)
	Inna	32 (84,2)	74 (89,2)	106 (87,6)
Masa ciała; średnia (SD) [kg]	75,3 (13,3)	69,6 (11,3)	71,4 (12,2)	
Wzrost; średnia (SD) [cm]	167,4 (6,7)	154,5 (5,5) dla N=81	158,6 (8,5)	
Czas od momentu diagnozy bólu neuropatycznego, średnia (zakres) [lata]	-	-	2,9 (0-20,7)	
Przyczyna bólu neuropatycznego, n (%)				
Cukrzyca	-	-	89 (73,6)	
Herpes zoster	-	-	21 (17,4)	
Chemioterapia	-	-	5 (4,1)	
Infekcja wirusem HIV	-	-	0 (0)	
Cukrzyca/Herpes zoster	-	-	3 (2,5)	
Cukrzyca/chemioterapia	-	-	2 (1,7)	
Cukrzyca/Herpes zoster/chemioterapia	-	-	1 (0,8)	
Najczęstsze schorzenia współtowarzyszące, n (%)				
Cukrzyca	-	-	94 (77,7)	
Nadciśnienie	-	-	46 (38,0)	
Zapalenie żołądka	-	-	12 (9,9)	
Hipercholesterolemia	-	-	11 (9,1)	
Lęk	-	-	9 (7,4)	
Depresja	-	-	7 (5,7)	
Ból pleców	-	-	6 (5,0)	
Choroba zwyrodnieniowa stawów	-	-	6 (5,0)	
Herpes zoster	-	-	6 (5,0)	
Najczęściej stosowane jednocześnie leki, n (%)				
Metformina	-	-	44 (36,3)	
Glibenklamid	-	-	42 (34,7)	

Cecha	Mężczyźni, N=38	Kobiety, N=83	Łącznie, N=121
Insulina	-	-	38 (31,4)
Kwas acetylosalicylowy	-	-	22 (18,2)
Enalapril	-	-	15 (12,4)
Ranitydyna	-	-	13 (10,7)
Kaptopril	-	-	11 (9,1)
Paracetamol	-	-	11 (9,1)
Tramadol	-	-	11 (9,1)

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Baron 2008 [36].

Cecha		Pregabalina
Wiek, średnia (SD) [lata]	Populacja ogólna	61,8 (11,0)
	Cukrzycowa neuropatia obwodowa	61,8 (9,8)
	Nerwoból popółpałcowy	61,8 (13,9)
Pierwotna diagnoza, n (%)	Cukrzycowa neuropatia obwodowa	158 (72,8)
	Nerwoból popółpałcowy	59 (27,2)
Czas trwania schorzenia, mediana (zakres) [lata]	Cukrzycowa neuropatia obwodowa	3,3 (0-20,8)
	Nerwoból popółpałcowy	1,6 (0-6,7)
Masa ciała (populacja ogólna); średnia (SD) [kg]		88,5 (17,1)
Wzrost, (populacja ogólna); średnia (SD) [cm]		171 (9)
Co najmniej jedna choroba współistniejąca, %		94,5
Stosowanie leków przeciwbólowych przed uczestnictwem w badaniu, %		79,3
Stosowanie leków przeciwbólowych w czasie uczestnictwa w badaniu, n (%)		148 (68,2)

Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Perez-Lloret 2012 [37].

Cecha	Pregabalina, N=138	
Płeć męska, n (%)	86 (62)	
Wiek, średnia (SE) [lata]	56,6 (1,2)	
BMI, średnia (SE) [kg/m ²]	27,7 (0,5)	
Źródło bólu neuropatycznego, n (%)	Neuropatia cukrzycowa	85 (61)
	Nerwoból popółpałcowy	38 (28)
	Inne neuropatie (w tym; polineuropatie, przewlekła radikulopatia lub inne)	15 (11)
Czas trwania bólu, średnia (SE) [miesiące]		24,5 (2,3)
Stosowane środki przeciwbólowe, n (%)	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	66 (47)
	Opioidy	18 (13)
	Antydepresanty	22 (16)

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pregabalina, N=138
Witamina B6 (adjuwantowo)	14 (10)
Benzodiazepiny	11 (8)
Gabapentyna	9 (6)
Leki przeciwdrgawkowe	9 (6)
Kortykosteroidy	4 (3)

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Otsuki 2017 [38].

Cecha	Pregabalina, N=35*
Płeć męska/żeńska, n/n	23/12
Wiek, średnia (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	72 (68-76)
Czas pozostawania na dializach, średnia (rozstęp międzykwartyłowy) [miesiące]	56 (49-82)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	22,5 (1,7)
Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, n (%)	
Neuropatia cukrzycowa	14 (40,0)
Kłębuszkowe zapalenie nerek	10 (28,6)
Nefroskleroza	9 (25,7)
Inne	2 (5,7)
Typ dializy, n (%)	
Hemodializa	30 (85,7)
Hemofiltracja	5 (14,3)
Dostęp do naczynia krwionośnego, n (%)	
Przetoka tętniczo-żylna	31 (88,6)
Przeszczep tętniczo-żylny	4 (11,4)
Współtowarzyszące choroby sercowo-naczyniowe, n (%)	
Choroba niedokrwienności serca	3 (8,6)
Choroba naczyń mózgowych	1 (2,9)
Choroba tętnic obwodowych	1 (2,9)
Stosowane leki przeciwbólowe, n (%)	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	7 (20,0)
Prostaglandyna E1	3 (8,6)
Witamina B12	3 (8,6)

*dane dotyczące pacjentów, którzy ukończyli badanie i zostali uwzględnieni w analizie skuteczności.

Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lo 2014 [39].

Cecha	Pregabalina, N=50
Płeć męska, n (%)*	25 (50%)*
Wiek, średnia (zakres) [lata]	51,2 (24-69)
Pochodzenie etniczne, n	Chińczycy: 40 Indianie: 5 Małajczycy: 2 Eurazjaci: 3
Inne dane	12 pacjentów leczonych wcześniej paracetamolem; 10 leczonych indometacyną.

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Stacey 2008 [42].

Cecha	Pregabalina – subpopulacja z obwodową neuropatią cukrzycową, N=45	Pregabalina – subpopulacja z nerwbólem popółpaścowym, N=36	Łącznie wszyscy pacjenci, N=81
Płeć męska, n (%)	28 (62,2)	22 (61,1)	50 (61,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	61,1 (10,0)	76,9 (5,9)	68,1 (11,5)
Czas trwania bólu, średnia (SD) [lata]	11,8 (8,4)	4,9 (3,3)	8,7 (7,4)
Wyjściowe nasilenia bólu w skali SF-MPQ PPI (skala 0-5); średnia (SD)	2,49 (0,91)	2,80 (1,26)	2,60 (1,08)
Wyjściowe nasilenia bólu w skali SF-MPQ VAS; średnia (SD) [mm]	72,6 (13,0)	74,5 (13,4)	73,4 (13,1)
Pacjenci z poważnym bólem (≥ 70 mm VAS), n (%)	29 (64,4)	22 (61,1)	51 (63,0)
Wcześniejsze uczestnictwo w...; n (%)	Podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu klinicznym	10	23
	Otwartej fazie przedłożonej podwójnie zaślepionego randomizowanego badania klinicznego	35	13
	Pacjenci rekrutowani <i>de novo</i> (nie leczeni wcześniej pregabaliną)	1 (2,2)	7 (19,4)
Leki przeciwbólowe stosowane w momencie rekrutacji, n (%)	Pacjenci oporni na leczenie, n (%)	41 (9,1)	35 (97,2)
	Gabapentyna	16 (35,6)	14 (38,9)
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	13 (28,9)	13 (36,1)
Pacjenci uczestniczący w badaniu/oporni na leczenie w miesiącach 12-15, n (%)	Inne	39 (86,7)	30 (83,3)
	Ogólnie	34/37 (91,9)	19/20 (95,0)
	Gabapentyna	8/37 (21,6)	4/20 (20,0)
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	9/37 (24,3)	4/20 (20,0)
Średnia/mediana czasu trwania przerwy w terapii pregabaliną [dni]	Inne	33/37 (89,2)	17/20 (85,0)
	W czasie I przerwy	6,2/5,0	10,4/6,0
	W czasie II przerwy	6,1/4,0	7,5/5,0
	W czasie III przerwy	7,9/3,0	4,1/2,0
	W czasie IV przerwy	5,8/3,0	3,0/2,0

Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Satoh 2011 [43].

Cecha		Pregabalina, N=123
Płeć męska/żeńska; n/n		100-23
Wiek [lata]	18-44	6 (4,9)
	45-64	71 (57,7)
	≥65	46 (37,4)
	Średnia (SD) [zakres]	61,7 (10,0) [36-85]
Wzrost, średnia (SD) [zakres] [cm]		164,2 (8,4) [140,7-182,3]
Masa ciała, średnia (SD) [zakres] [kg]		66,2 (11,7) [41,3-104,5]
BMI, średnia (SD) [zakres] [kg/m ²]		24,5 (3,8) [17,3-38,3]
Cukrzyca typu 1/typu 2, n/n		7/116
Czas trwania cukrzycy typu 1, średnia (SD)/ mediana [zakres] [lata]		14,1 (5,9)/16,0 [5,2-21,5]
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD)/mediana [zakres] [lata]		13,8 (8,8)/11,8 [1,5-40,9]
Czas trwania bólu neuropatycznego, średnia (SD)/mediana [zakres] [lata]		4,4 (3,0)/3,3 [1,4-19,8]
Poziom HbA1c (% ekwiwalent NGSP), średnia (SD)/mediana [zakres]		7,4 (1,0)/7,4 [5,7-10,5]
Klirens kreatyniny obliczony metodą Cockcroft-Gault, średnia (SD)/mediana [zakres] [ml/min]		96,0 (32,8)/91 [36,0-251,0]
Niski klirens kreatyniny obliczony metodą Cockcroft-Gault (30<CLCr≤60 ml/min), n (%)		14 (11,4)
Wysoki klirens kreatyniny obliczony metodą Cockcroft-Gault (≥60 ml/min), n (%)		109 (88,6)

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Solaro 2009 [44]

Cecha		Pregabalina, N=16
Płeć, n (%)	Męska	6 (37,5)*
	Żeńska	10 (62,5)*
Wiek, średnia [lata]		52
Czas trwania choroby, średnia [lata]		11,8
Stan kliniczny w skali EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>); średnia [punkty]		4,7
Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, n (%)		7 (43,75)*
Postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego, n (%)		6 (37,5)*
Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego, n (%)		3 (18,75)*
Źródło bólu neuropatycznego, (liczba pacjentów)		Nerwoból nerwu trójdzielnego (2), napadowe zaburzenia barwnikowe (7), bolesne skurcze toniczne w kończynach dolnych (6), bolesna dystonia w kończynie górnej (1)
Inne		Wszyscy pacjenci - wcześniejsza terapia gabapentyną, karbamazepiną, baklofenem i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi z zdarzeniami niepożądanymi (7 przypadków) lub nieskutecznością terapii (9 przypadków).

*wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Giuggioli 2012 [45].

Cecha	Pacjent I	Pacjent II	Pacjent III
Płeć/wiek [lata]	Kobieta/58	Mężczyzna/76	Kobieta/56
Czas trwania mieszanej krioglobulinemii [lata]	4	12	7
Plamica/słabość/artralgia	+ / + / +	+ / + / -	+ / + / +
Zajęte główne organy	Wątroba/skóra/nerki	Wątroba/skóra	Wątroba/skóra
Terapia mieszanej krioglobulinemii	Steroidy+wymiana osocza+rituximab	Steroidy+wymiana osocza+cyklofosfamid, rituximab	Steroidy+wymiana osocza+rituximab

Ze względu na brak pełnych tekstów badań RCT [4], [9], [11] oraz badań o niższej wiarygodności [40], [41] opisanie charakterystyki wyjściowej włączonych pacjentów jest ograniczone.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności włączonych do niniejszej analizy:

- 1 prospektywne badanie z kohortą kontrolną (pregabalina vs amitryptylina): [20],
- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne (pregabalina vs gabapentyna): [21],
- 2 prospektywne badania z kohortą kontrolną (pregabalina vs gabapentyna): [22], [23],
- 2 retrospektywne badania z kohortą kontrolną (pregabalina vs gabapentyna): [24], [25],
- 5 kohortowych badań obserwacyjnych w rzeczywistej praktyce klinicznej: [26], [27], [28], [29], [30],
- 2 prospektywne badanie kohortowe typu *self-control study* (zmiana leczenia z gabapentyny na pregabalinę) [32], [33],
- 9 jednoramiennych, prospektywnych badań interwencyjnych/ obserwacyjnych: [31], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41],
- 2 jednoramienne, otwarte badania uwzględniające pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach RCT [42], [43],
- 1 prospektywne, otwarte badanie pilotażowe [44],
- seria przypadków [45].

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdz. 6.1.

Tabela 96. Charakterystyka, najważniejsze wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Referencja	Wyniki	Wnioski
Sankar 2017 [20]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, z kohortą kontrolną, obserwacyjne, jednoośrodkowe, z grupami równoległymi, typu IIIB, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową. W grupie badanej pacjenci (N=35) stosowali pregabalinę w dawce 75 mg/dobę natomiast w grupie kontrolnej chorzy (n=35) leczeni byli amitryptyliną w dawce 10 mg/dobę. Okres leczenia i obserwacji wynosił co najmniej 4 tygodnie (brak dokładniejszych danych). Nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z badania, prawdopodobnie wszyscy chorzy ukończyli badanie.</p> <p><u>Skuteczność</u></p>	Amitryptylina jest korzystniejsza od pregabaliny, ponieważ lek ten jest dobrze tolerowany przy niższym koszcie stosowania i wyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia bólu.

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																																	
	<p>Tabela. Nasilenie bólu w skali NPSI w populacji pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową, leczonych amitryptyliną i pregabalina [20].</p> <table border="1" data-bbox="427 512 1695 791"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Amitryptylina, N=35</th> <th>Pregabalina, N=35</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pałący (powierzchnowy) spontaniczny ból: Q1= /10</td> <td>3,76</td> <td>3,80</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>Uciskowy (głęboki) spontaniczny ból: (Q2+Q3)/2 = /10</td> <td>1,11</td> <td>1,40</td> <td>0,070</td> </tr> <tr> <td>Napadowy ból: (Q5+Q6)/2 = /10</td> <td>3,44</td> <td>2,60</td> <td>0,088</td> </tr> <tr> <td>Wywołany ból: (Q8+Q9+Q10)/2= /10</td> <td>1,44</td> <td>1,19</td> <td>0,059</td> </tr> <tr> <td>Parestezje/dyzestezje: (Q11+Q12)/2=/10</td> <td>2,44</td> <td>4,00</td> <td>0,499</td> </tr> <tr> <td>Średnia zmiana nasilenia bólu NPSI względem wartości wyjściowej</td> <td>12,22</td> <td>13,01</td> <td>0,749</td> </tr> <tr> <td>Średnia zmiana nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowej</td> <td>6,34</td> <td>5,7</td> <td>0,043</td> </tr> </tbody> </table> <p>Q – numer pytania w skali NPSI; *wartość p podana w publikacji referencyjnej, obliczona testem t.</p> <p>Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS i NPSI zarówno w wyniku terapii amitryptyliną, jak i pregabalina. Średnia zmiana wyniku w skali VAS była istotnie statystycznie (p=0,043) większa w grupie pacjentów stosujących amitryptylinę (6,34) niż pregabalina (5,7). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku w skali NPSI.</p> <p><i>Ocena kosztów terapii - punkt końcowy nie stanowiący przedmiotu niniejszej analizy klinicznej.</i></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Tabela. Działania niepożądane występujące w populacji pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową, leczonych amitryptyliną lub pregabalina [20].</p> <table border="1" data-bbox="427 1142 1695 1323"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Płeć</th> <th>Zawroty głowy, n (%)</th> <th>Senność, n (%)</th> <th>Senność w ciągu dnia, n (%)</th> <th>Suchość w ustach, n (%)</th> <th>Obrzęki obwodowe, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Amitryptylina*</td> <td>Męska (n=5)</td> <td>4 (80)</td> <td>1 (20)</td> <td>5 (100)</td> <td>1 (20)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Żeńska (n=6)</td> <td>3 (50)</td> <td>1 (16)</td> <td>4 (66)</td> <td>2 (33)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pregabalina*</td> <td>Męska (n=6)</td> <td>3 (50)</td> <td>-</td> <td>4 (66)</td> <td>-</td> <td>1 (16)</td> </tr> <tr> <td>Żeńska (n=6)</td> <td>2 (33)</td> <td>-</td> <td>5 (83)</td> <td>-</td> <td>1 (16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*u jednego pacjenta mogło wystąpić więcej niż 1 zdarzenie niepożądane.</p>	Punkt końcowy	Amitryptylina, N=35	Pregabalina, N=35	Wartość p*	Pałący (powierzchnowy) spontaniczny ból: Q1= /10	3,76	3,80	0,002	Uciskowy (głęboki) spontaniczny ból: (Q2+Q3)/2 = /10	1,11	1,40	0,070	Napadowy ból: (Q5+Q6)/2 = /10	3,44	2,60	0,088	Wywołany ból: (Q8+Q9+Q10)/2= /10	1,44	1,19	0,059	Parestezje/dyzestezje: (Q11+Q12)/2=/10	2,44	4,00	0,499	Średnia zmiana nasilenia bólu NPSI względem wartości wyjściowej	12,22	13,01	0,749	Średnia zmiana nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowej	6,34	5,7	0,043	Grupa	Płeć	Zawroty głowy, n (%)	Senność, n (%)	Senność w ciągu dnia, n (%)	Suchość w ustach, n (%)	Obrzęki obwodowe, n (%)	Amitryptylina*	Męska (n=5)	4 (80)	1 (20)	5 (100)	1 (20)	-	Żeńska (n=6)	3 (50)	1 (16)	4 (66)	2 (33)	-	Pregabalina*	Męska (n=6)	3 (50)	-	4 (66)	-	1 (16)	Żeńska (n=6)	2 (33)	-	5 (83)	-	1 (16)	
Punkt końcowy	Amitryptylina, N=35	Pregabalina, N=35	Wartość p*																																																																
Pałący (powierzchnowy) spontaniczny ból: Q1= /10	3,76	3,80	0,002																																																																
Uciskowy (głęboki) spontaniczny ból: (Q2+Q3)/2 = /10	1,11	1,40	0,070																																																																
Napadowy ból: (Q5+Q6)/2 = /10	3,44	2,60	0,088																																																																
Wywołany ból: (Q8+Q9+Q10)/2= /10	1,44	1,19	0,059																																																																
Parestezje/dyzestezje: (Q11+Q12)/2=/10	2,44	4,00	0,499																																																																
Średnia zmiana nasilenia bólu NPSI względem wartości wyjściowej	12,22	13,01	0,749																																																																
Średnia zmiana nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowej	6,34	5,7	0,043																																																																
Grupa	Płeć	Zawroty głowy, n (%)	Senność, n (%)	Senność w ciągu dnia, n (%)	Suchość w ustach, n (%)	Obrzęki obwodowe, n (%)																																																													
Amitryptylina*	Męska (n=5)	4 (80)	1 (20)	5 (100)	1 (20)	-																																																													
	Żeńska (n=6)	3 (50)	1 (16)	4 (66)	2 (33)	-																																																													
Pregabalina*	Męska (n=6)	3 (50)	-	4 (66)	-	1 (16)																																																													
	Żeńska (n=6)	2 (33)	-	5 (83)	-	1 (16)																																																													

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>Wśród 35 pacjentów przyjmujących amitryptylinę, u 11 (31,42%) wystąpiły działania niepożądane w porównaniu z 12/35 (34,28%) chorych leczonych pregabaliną.</p> <p>Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w grupie leczonej amitryptyliną należała senność w ciągu dnia (u 9 pacjentów), zawroty głowy (u 7 pacjentów), suchość w ustach (u 3 pacjentów) i senność (u 2 pacjentów). Do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych w grupie stosującej pregabalinę należały: senność w ciągu dnia (u 9 pacjentów), zawroty głowy (u 5 pacjentów) i obrzęk obwodowy (u 2 pacjentów). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie ciężkości nasilenia obserwowanych działań niepożądanych.</p>	
Pérez 2010 [21]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Zagnieżdżone badanie z kohortą kontrolną, prospektywne, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, typu IIIB[^] (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy), przeprowadzone w populacji pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym. Niniejsze badanie stanowiło analizę <i>post-hoc</i> wyników dwóch wieloośrodkowych, obserwacyjnych, prospektywnych, kohortowych badań, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania LIDO [27]-[30], w którym uczestniczyli pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym wtórnym do neuropatii cukrzycowej, nerwbólem popółpaściowym, nerwbólem nerwu trójdzielnego; - badania LIRA [26], w którym uczestniczyli pacjenci z bólem neuropatycznym wtórnym do radikulopatii przy rotacji osiowej. <p>Poza schorzeniami, skutkującymi wystąpieniem bólu neuropatycznego, oba badania były identyczne pod względem metodyki. Okres leczenia i obserwacji wynosił 12 tygodni.</p> <p>Do grupy badanej (poddanej terapii gabapentyną) dopasowywano po 2 pacjentów z grupy kontrolnej (poddanej terapii pregabaliną), w następujący sposób: w pierwszej fazie wykluczano pacjentów stosujących wcześniej pregabalinę lub gabapentynę, w drugiej fazie, pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i otrzymali gabapentynę na 1. wizycie byli włączani do badania. Następnie do pacjentów leczonych gabapentyną dopasowywano po 2 chorych stosujących pregabalinę, z uwzględnieniem: wieku (± 5 lat), płci, czynnika wywołującego ból neuropatyczny, czasu od momentu diagnozy (± 6 miesięcy), liczby wcześniej stosowanych leków przeciwbólowych, nasilenia bólu w skróconym kwestionariuszu McGilla (ang. <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i>; SF-MPQ) wizualnej skali analogowej (VAS) (± 10 mm), nasilenia depresji i lęku w subskalach skali <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) (po ± 3 punkty w każdej podskali), stanu zdrowia w skali EQ-5D VAS (± 10 mm).</p> <p>Finalnie, spośród 2705 pacjentów z badań LIDO i LIRA, grupę badaną (N=44) stanowili pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie gabapentyny w średniej dawce 1263 mg (SD=540 mg)/dobę), natomiast grupę kontrolną chorzy, którzy rozpoczęli terapię pregabaliną, w średniej dawce 202 (SD=119) mg/dobę.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W grupie badanej, leczonej gabapentyną 39/44 (88,6%) pacjentów ukończyło badanie, natomiast w grupie kontrolnej stosującej pregabalinę, badanie ukończyło 86/88 (97,7%) chorych.</p> <p>Tabela. Częstość jednoczesnego stosowania dodatkowych terapii przeciwbólowych przed rozpoczęciem badania i po 12 tygodniach terapii gabapentyną lub pregabaliną; analiza <i>post-hoc</i>; pacjenci mogli otrzymywać ≥ 1 dodatkową terapię; dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów [21].</p>	<p>Terapia pregabaliną wiąże się z większą redukcją średniego tygodniowego nasilenia bólu w skali VAS w porównaniu z gabapentyną.</p> <p>Chociaż nastąpiło istotnie większe zmniejszenie średniej intensywności bólu w skali VAS w ostatnim tygodniu terapii pregabaliną w porównaniu z gabapentyną, jak również więcej pacjentów uzyskało $\geq 50\%$ redukcję nasilenia bólu, nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami w zakresie nasilenia sensorycznej i afektywnej komponentu bólu jak również aktualnego i całkowitego wskaźnika bólu w skali SF-MPQ.</p>

Referencja	Wyniki				Wnioski	
	Dodatkowa terapia	Gabapentyna, N=44*		Pregabalina, N=88*		
		Wyjściowa liczba, n (%)	Po 12 tygodniach terapii, n (%)	Wyjściowa liczba, n (%)		Po 12 tygodniach terapii, n (%)
Interwencje lekowe						
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	24 (54,5)	17 (38,6)	51 (58,0)	16 (18,2)^#		
Paracetamol	14 (31,8)	9 (20,5)	35 (39,8)	14 (15,9)#		
Opiaty	12 (27,3)	14 (31,8)	26 (29,5)	10 (11,4)\$**		
Leki przeciwpadaczkowe	4 (9,1)	2 (4,5)	4 (4,5)	0 (0)		
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	6 (13,6)	5 (11,4)	9 (10,2)	1 (1,1)^&		
Inne	7 (15,9)	7 (15,9)	3 (3,4)*	10 (11,4)		
Interwencje niefarmakologiczne						
Fizjoterapia	12 (32,4)	6 (16,2)	30 (39,5)	13 (17,1)**		
Przejskórna elektryczna stymulacja nerwów	2 (5,9)	3 (8,8)	9 (12,7)	3 (4,2)		
Infiltracja	3 (8,8)	2 (5,9)	10 (13,7)	4 (5,5)		
Elektroterapia	5 (14,7)	3 (8,8)	5 (7,2)	3 (4,2)		
Blok nerwowy	1 (3,0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)		
Jonoforeza	2 (6,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Stymulator rdzenia kręgowego	1 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Pompy	1 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hydroterapia	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	2 (2,3)		
Magnetoterapia	1 (2,3)	2 (4,5)	1 (1,1)	0 (0)		

*całkowita liczba pacjentów poddanych analizie; dane nie były dostępne dla wszystkich chorych. ^p<0,05 dla porównania pomiędzy grupami na tej samej wizycie; # p<0,001 dla porównania względem wartości wyjściowej w obrębie jednej grupy; \$ p<0,01 dla porównania pomiędzy grupami na tej samej wizycie; ** p<0,01 dla porównania względem wartości wyjściowej w obrębie jednej grupy; & p<0,05 dla porównania względem wartości wyjściowej w obrębie jednej grupy.

Przed rozpoczęciem leczenia gabapentyną/pregabalina, do najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych należały niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID), paracetamol i opiaty. Względna redukcja stosowania NSAID wynosiła 29% w grupie leczonej gabapentyną (p >0,05) i 69% w grupie stosującej pregabalina (p <0,001 vs wartość wyjściowa w grupie i p <0,05 vs gabapentyna).

Względne zmniejszenie konieczności jednoczesnego przyjmowania opiatów wyniosło 61% w grupie leczonej pregabalina (p <0,01 vs wartość wyjściowa w grupie i vs gabapentyna); w przeciwieństwie do 17% względnego wzrostu jednoczesnego stosowania opiatów w grupie stosującej gabapentynę (p>0,05). Redukcja konieczności zastosowania paracetamolu (obniżenie o 60%, p <0,001 vs wartość wyjściowa w grupie i vs gabapentyna) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (obniżenie o 90%, p <0,05 vs wartość wyjściowa w grupie i vs gabapentyna) obserwowana była podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji, chociaż uzyskane wyniki były istotne statystycznie tylko w grupie leczonej pregabalina. Alternatywne niefarmakologiczne metody leczenia nie były często stosowane; fizjoterapia była najczęściej ordynowaną interwencją, którą odnotowano u 14,4% badanych (19/132). Zaobserwowano zmniejszenie użycia opcji nielekowych w trakcie badania, ale ta redukcja była istotnie statystycznie tylko dla fizjoterapii w grupie pregabaliny, z wyjściowo 39,5% do 17,1% (n = 13) pacjentów (p <0,01).

Referencja	Wyniki						Wnioski																																																																					
	<p>Tabela. Częstość jednoczesnego stosowania dodatkowych terapii przeciwbólowych przed rozpoczęciem badania i po 12 tygodniach terapii gabapentyną lub pregabalina; analiza <i>post-hoc</i>; pacjenci mogli otrzymywać ≥ 1 dodatkową terapię; dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów [21].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aspekt oceniany w kwestionariuszu SF-MPQ</th> <th colspan="2">Gabapentyna, N=44*</th> <th colspan="2">Pregabalina, N=88*</th> <th colspan="2">Wartość p**</th> </tr> <tr> <th>Wyjściowa wartość</th> <th>Zmiana</th> <th>Wyjściowa wartość</th> <th>Zmiana</th> <th>Dla wyjściowej wartości</th> <th>Dla zmiany</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD)</td> <td>14,9 (5,9)</td> <td>-6,3 (5,8)</td> <td>15,2 (5,1)</td> <td>-8,1 (5,6)</td> <td>0,728</td> <td>0,075</td> </tr> <tr> <td>Afektywna komponenta bólu; średnia (SD)</td> <td>4,9 (3,2)</td> <td>-2,6 (2,5)</td> <td>4,1 (2,8)</td> <td>-2,6 (2,7)</td> <td>0,184</td> <td>0,322</td> </tr> <tr> <td>Łącznie, średnia (SD)</td> <td>19,7 (8,2)</td> <td>-8,9 (7,4)</td> <td>19,3 (7,0)</td> <td>-10,7 (7,4)</td> <td>0,785</td> <td>0,107</td> </tr> <tr> <td>Aktualna intensywność bólu (PPI; zakres 0-5), średnia (SD)</td> <td>2,6 (0,8)</td> <td>-1,2 (1,0)</td> <td>2,5 (0,7)</td> <td>-1,4 (0,9)</td> <td>0,424</td> <td>0,071</td> </tr> <tr> <td>Nasilenie bólu w skali VAS [mm], średnia (SD)</td> <td>68,7 (15,8)</td> <td>-28,0 (22,2)</td> <td>70,3 (14,3)</td> <td>-39,1 (22,5)</td> <td>0,552</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>% redukcja</td> <td>-</td> <td>-42,6 (27,1)</td> <td>-</td> <td>-54,6 (27,2)</td> <td>-</td> <td>0,020</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)^</td> <td>-</td> <td>53 (40,5)</td> <td>-</td> <td>17 (60,9)</td> <td>-</td> <td>0,029</td> </tr> <tr> <td>Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)</td> <td>-</td> <td>27,3 (33,8)</td> <td>-</td> <td>36,2 (31,0)</td> <td>-</td> <td>0,139</td> </tr> </tbody> </table> <p>*całkowita liczba pacjentów poddanych analizie; dane nie były dostępne dla wszystkich chorych; **wartość podana w publikacji referencyjnej; ^ pacjentów z redukcją nasilenia bólu o $\geq 50\%$ w kwestionariuszu SF-MPQ VAS.</p> <p>W obu grupach wykazano znaczne zmniejszenia nasilenia bólu, zarówno bezwzględne, jak i względem wartości wyjściowych, przy czym istotnie statystycznie większą redukcję wartości względnych i bezwzględnych ($p < 0,05$ w obu przypadkach) po zastosowaniu pregabaliny niż gabapentyny. Procentowa redukcja bólu wynosiła 43% w grupie leczonej gabapentyną i 55% w grupie stosującej pregabalina ($p = 0,008$), co było związane ze znacznie wyższym odsetkiem osób z odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 61% vs 41%; $p = 0,03$), czyli pacjentów z redukcją nasilenia bólu o $\geq 50\%$ w kwestionariuszu SF-MPQ VAS. Nie odnotowano innych znaczących różnic między grupami.</p>						Aspekt oceniany w kwestionariuszu SF-MPQ	Gabapentyna, N=44*		Pregabalina, N=88*		Wartość p**		Wyjściowa wartość	Zmiana	Wyjściowa wartość	Zmiana	Dla wyjściowej wartości	Dla zmiany	Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD)	14,9 (5,9)	-6,3 (5,8)	15,2 (5,1)	-8,1 (5,6)	0,728	0,075	Afektywna komponenta bólu; średnia (SD)	4,9 (3,2)	-2,6 (2,5)	4,1 (2,8)	-2,6 (2,7)	0,184	0,322	Łącznie, średnia (SD)	19,7 (8,2)	-8,9 (7,4)	19,3 (7,0)	-10,7 (7,4)	0,785	0,107	Aktualna intensywność bólu (PPI; zakres 0-5), średnia (SD)	2,6 (0,8)	-1,2 (1,0)	2,5 (0,7)	-1,4 (0,9)	0,424	0,071	Nasilenie bólu w skali VAS [mm], średnia (SD)	68,7 (15,8)	-28,0 (22,2)	70,3 (14,3)	-39,1 (22,5)	0,552	0,008	% redukcja	-	-42,6 (27,1)	-	-54,6 (27,2)	-	0,020	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)^	-	53 (40,5)	-	17 (60,9)	-	0,029	Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	-	27,3 (33,8)	-	36,2 (31,0)	-	0,139	
Aspekt oceniany w kwestionariuszu SF-MPQ	Gabapentyna, N=44*		Pregabalina, N=88*		Wartość p**																																																																							
	Wyjściowa wartość	Zmiana	Wyjściowa wartość	Zmiana	Dla wyjściowej wartości	Dla zmiany																																																																						
Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD)	14,9 (5,9)	-6,3 (5,8)	15,2 (5,1)	-8,1 (5,6)	0,728	0,075																																																																						
Afektywna komponenta bólu; średnia (SD)	4,9 (3,2)	-2,6 (2,5)	4,1 (2,8)	-2,6 (2,7)	0,184	0,322																																																																						
Łącznie, średnia (SD)	19,7 (8,2)	-8,9 (7,4)	19,3 (7,0)	-10,7 (7,4)	0,785	0,107																																																																						
Aktualna intensywność bólu (PPI; zakres 0-5), średnia (SD)	2,6 (0,8)	-1,2 (1,0)	2,5 (0,7)	-1,4 (0,9)	0,424	0,071																																																																						
Nasilenie bólu w skali VAS [mm], średnia (SD)	68,7 (15,8)	-28,0 (22,2)	70,3 (14,3)	-39,1 (22,5)	0,552	0,008																																																																						
% redukcja	-	-42,6 (27,1)	-	-54,6 (27,2)	-	0,020																																																																						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)^	-	53 (40,5)	-	17 (60,9)	-	0,029																																																																						
Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	-	27,3 (33,8)	-	36,2 (31,0)	-	0,139																																																																						

Referencja	Wyniki						Wnioski
	<p>Tabela Częstość jednoczesnego stosowania dodatkowych terapii przeciwbólowych przed rozpoczęciem badania i po 12 tygodniach terapii gabapentyną lub pregabalina; analiza <i>post-hoc</i>; pacjenci mogli otrzymywać ≥ 1 dodatkową terapię; dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów [21].</p>						
	Gabapentyna, N=44*		Pregabalina, N=88*		Wartość p**		
	Wyjściowa wartość; średnia (SD)	Zmiana, średnia (SD)	Wyjściowa wartość; średnia (SD)	Zmiana, średnia (SD)	Dla wyjściowej wartości	Dla zmiany	
	Ocena jakości snu w skali MOS (zakres: 0-100; za wyjątkiem liczby godzin) - wyższy wynik oznacza gorszą jakość snu						
	Łączny indeks	49,7 (19,1)	-15,1 (14,4)	46,8 (15,3)	-16,7 (19,6)	0,365	0,290
	Zaburzenia snu	54,8 (20,8)	-16,5 (17,1)	50,3 (18,4)	-18,8 (22,4)	0,217	0,179
	Chrapanie	41,1 (27,5)	-3,2 (20,0)	40,7 (30,5)	-6,3 (24,1)	0,956	0,449
	Zadyszka	34,1 (32,3)	-9,3 (24,5)	31,9 (23,7)	-17,1 (27,1)	0,661	0,032
	Długość snu [godz.]	6,2 (1,6)	0,5 (1,3)	5,7 (1,4)	0,9 (1,2)	0,037	0,414
	Dostateczność snu (100-0)	43,2 (25,7)	18,3 (20,7)	42,1 (23,7)	18,3 (26,4)	0,825	0,888
	Senność w ciągu dnia	40,8 (21,5)	-9,9 (18,6)	40,01 (18,6)	-9,8 (20,9)	0,844	0,939
	Ocena nasilenia depresji i lęku w skali HADS (oceniana w skali 0-21) – wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów						
	Depresja	10,1 (4,6)	-3,1 (3,7)	9,9 (3,9)	-3,6 (4,1)	0,734	0,288
	Lęk	10,4 (3,4)	-3,1 (3,6)	10,0 (3,4)	-3,8 (3,4)	0,572	0,158
	Ocena niesprawności w skali SDI– wyższy wynik oznacza większą niesprawność						
	Niesprawność (oceniana w skali 0-30)^	16,4 (5,8)	-5,8 (4,9)	18,0 (4,9)	-7,8 (5,1)	0,117	0,143
	Odczuwany stres (oceniany w skali 0-10)	5,2 (2,1)	-1,6 (2,0)	5,9 (1,7)	-2,6 (1,9)	0,047	0,048
	Ocena jakości życia w skali EQ-5D – wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia						
	VAS	49,0 (20,2)	18,5 (16,6)	47,7 (18,4)	24,4 (24)	0,708	0,172
	Upośledzenie mobilności, n (%)#	20 (50,0)	24 (60,0)	30 (36,1)	55 (66,3)	0,212	0,096
	Samoopieka, n (%)#	23 (57,5)	28 (70,0)	44 (53,7)	67 (81,7)	0,995	0,054
	Dzienna aktywność, n (%)#	31 (77,5)	17 (42,5)	68 (82,9)	44 (53,7)	0,476	0,101
	Ból lub dyskomfort, n (%)#	1 (2,5)	8 (20,0)	2 (2,4)	30 (36,6)	0,220	0,034
	Lęk/depresja, n (%)#	12 (30,0)	22 (55,0)	25 (31,3)	56 (70,0)	0,311	0,130
	Uzyskane QALY	-	0,30 (0,34)	-	0,33 (0,39)	-	0,652
	<p>*całkowita liczba pacjentów poddanych analizie; dane nie były dostępne dla wszystkich chorych; **wartość podana w publikacji referencyjnej; ^suma wyników uzyskanych we wszystkich 3 domenach funkcjonalnych; # - pacjenci niezgłaszający problemów w ocenianym aspekcie.</p>						
	<p>Odnotowano istotną statystycznie poprawę we wszystkich wynikach raportowanych przez pacjentów (w skali MOS, HADS, SDI oraz EQ-5D) po zakończeniu leczenia gabapentyną i pregabalina względem wartości początkowych, z wyjątkiem chrapania w skali do oceny snu MOS oraz mobilności ocenianej w skali EQ-5D w grupie stosującej gabapentynę. W porównaniu z gabapentyną, stosowanie pregabaliny wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą w zakresie przebudzania z powodu zadyszki lub bólu głowy (ocena snu w skali MOS) wynoszącą odpowiednio -9,3 vs -17,1 (p = 0,032); redukcją stresu (w skali SDI) -1,6 vs -2,6 (p = 0,048) i braku odczuwania</p>						

Referencja	Wyniki	Wnioski																																			
	<p>aktualnie bólu (w kwestionariuszu EQ-5D) 20% vs 37% (p = 0,034). Chociaż stan zdrowia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) uległy większej poprawie w grupie leczonej pregabaliną, zmiany te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.</p> <p><i>Ocena kosztów terapii - punkt końcowy nie stanowiący przedmiotu niniejszej analizy klinicznej.</i></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano.</p>																																				
<p>Happich 2013 [22]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, z kohortą kontrolną, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków), typu IIIB[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową. Do badania zrekrutowano 2575 chorych, spośród których 1523 rozpoczęło monoterapię i zostało uwzględnionych w analizie <i>post-hoc</i>: w grupie badanej duloksetyną (N=931), w grupie kontrolnej I leczonej pregabaliną (N=248) i w grupie kontrolnej II leczonej gabapentyną (N=351). Badanie ukończyło 1298/1523 (85,2%) pacjentów.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji wynosił 6 miesięcy. Średnia dawka duloksetyny po 6 miesiącach wynosiła 53,9 mg/dobę, pregabaliny - 173,5 mg/dobę, a gabapentyny - 727,8 mg/dobę. Za zgodą lekarza było możliwe stosowanie dodatkowych leków przeciwbólowych lub zmiana terapii.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Spółród pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w ciągu 4 pierwszych tygodni utracono 10,1% (n=25) chorych z grupy leczonej pregabaliną, 7,1% (n=25) chorych z grupy leczonej gabapentyną i 2,7% (n=25) chorych stosujących duloksetynę, natomiast po 6 miesiącach terapii odsetki chorych utraconych z badania wynosiły kolejno: 17,3% (n=43), 19,4% (n=68) oraz 8,1% (n=75). Pacjentom z wyjściowo krótszym czasem trwania bólu neuropatycznego, leczonych lekami przeciwbólowymi lub opioidami, kłującym/elektryzującym lub palącym bólem, wyższą konsumpcją alkoholu częściej przepisywano duloksetynę w porównaniu z pozostałymi lekami. Różnice pomiędzy grupami po 6 miesiącach terapii obliczono z uwzględnieniem wskaźnika skłonności (ang. <i>propensity scores</i>).</p> <p>Tabela. Wyniki z zakresu skuteczności duloksetyny, pregabaliny i gabapentyny po 6 miesiącach terapii z zastosowaniem danych z ostatniego dostępnego okresu obserwacji (LOCF; ang. <i>Last observation carried forward</i>) oraz różnice między grupami (z uwzględnieniem wskaźnika skłonności; ang. <i>propensity scoring</i>), w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową [22].</p> <table border="1" data-bbox="423 1118 1695 1355"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy[^]</th> <th>Duloksetyna</th> <th colspan="2">Pregabalina</th> <th colspan="2">Gabapentyna</th> </tr> <tr> <th>N=931*</th> <th>N=248*</th> <th>Wartość p vs duloksetyna</th> <th>N=351*</th> <th>Wartość p vs duloksetyna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Nasilenie bólu w skali BPI, średnia (SD)</td> </tr> <tr> <td>Ból w ciągu ostatnich 24 godz.</td> <td>2,9 (2,01)</td> <td>3,5 (2,13)</td> <td>-</td> <td>3,7 (2,08)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Różnica zmian między grupami</td> <td>-</td> <td>-0,43 (-8,82; -0,05)</td> <td>0,029</td> <td>-0,69 (-1,10; -0,28)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Najmniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godz.</td> <td>2,0 (2,02)</td> <td>2,8 (2,12)</td> <td>-</td> <td>2,7 (2,04)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy [^]	Duloksetyna	Pregabalina		Gabapentyna		N=931*	N=248*	Wartość p vs duloksetyna	N=351*	Wartość p vs duloksetyna	Nasilenie bólu w skali BPI, średnia (SD)						Ból w ciągu ostatnich 24 godz.	2,9 (2,01)	3,5 (2,13)	-	3,7 (2,08)	-	Różnica zmian między grupami	-	-0,43 (-8,82; -0,05)	0,029	-0,69 (-1,10; -0,28)	<0,001	Najmniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godz.	2,0 (2,02)	2,8 (2,12)	-	2,7 (2,04)	-	<p>Niskie dawki pregabaliny i gabapentyny zastosowane w badaniu mogły być przyczyną niższej skuteczności tych leków w porównaniu do duloksetyny, w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową.</p>
Punkt końcowy [^]	Duloksetyna		Pregabalina		Gabapentyna																																
	N=931*	N=248*	Wartość p vs duloksetyna	N=351*	Wartość p vs duloksetyna																																
Nasilenie bólu w skali BPI, średnia (SD)																																					
Ból w ciągu ostatnich 24 godz.	2,9 (2,01)	3,5 (2,13)	-	3,7 (2,08)	-																																
Różnica zmian między grupami	-	-0,43 (-8,82; -0,05)	0,029	-0,69 (-1,10; -0,28)	<0,001																																
Najmniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godz.	2,0 (2,02)	2,8 (2,12)	-	2,7 (2,04)	-																																

Referencja	Wyniki						Wnioski
	Różnica zmian między grupami	-	-0,50 (-0,88; -0,12)	0,009	-0,61 (-1,01; -0,21)	0,003	
	Najsilniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godz.	4,0 (2,23)	4,5 (2,22)	-	4,8 (2,34)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,32 (-0,75; 0,11)	0,149	-0,80 (-1,27; -0,34)	<0,001	
	Aktualnie odczuwany ból	2,5 (2,23)	3,2 (2,43)	-	3,2 (2,30)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,41 (-0,82; 0,00)	0,052	-0,67 (-1,11; -0,24)	0,002	
	Ból w skali BPI – wskaźnik interferencji; średnia (SD)						
	Całkowity wskaźnik interferencji	2,6 (2,05)	3,4 (2,21)	-	3,3 (2,19)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,65 (-1,06; -0,24)	0,002	-0,80 (-1,23; -0,38)	<0,001	
	Ogólna aktywność	3,1 (2,29)	3,8 (2,46)	-	3,9 (2,47)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,54 (-0,99; -0,09)	0,019	-0,91 (-1,38; -0,43)	<0,001	
	Nastroj	2,5 (2,24)	3,1 (2,45)	-	3,1 (2,40)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,54 (-0,99; -0,10)	0,017	-0,71 (-1,18; -0,24)	0,003	
	Możliwość chodzenia	3,0 (2,52)	4,1 (2,70)	-	3,9 (2,68)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,75 (-1,22; -0,27)	0,002	-0,80 (-1,29; -0,30)	0,002	
	Normalna praca	2,9 (2,42)	3,8 (2,49)	-	3,7 (2,53)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,48 (-0,94; -0,01)	0,045	-0,68 (-1,17; -0,19)	0,007	
	Sen	2,7 (2,38)	3,3 (2,42)	-	3,4 (2,51)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,45 (-0,92; 0,01)	0,055	-0,50 (-1,00; 0,00)	0,049	
	Zadowolenie z życia	2,3 (2,20)	3,1 (2,46)	-	2,9 (2,45)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,73 (-1,16; -0,30)	<0,001	-0,77 (-1,23; -0,31)	0,001	
	Relacja z innymi ludźmi - różnica między grupami	-	-0,32 (-0,73; 0,08)	0,114	-0,63 (-1,06; -0,20)	0,004	
	Pozostałe punkty końcowe; średnia (SD)						
	Ocena w skali CGI-I	2,3 (1,00)	2,9 (1,11)	-	3,0 (1,02)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,43 (-0,63; -0,24)	<0,001	-0,52 (-0,73; -0,32)	<0,001	
	Ocena w skali PGI-I	2,4 (1,13)	2,9 (1,17)	-	3,2 (1,11)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-0,30 (-0,54; -0,07)	0,012	-0,46 (-0,74; -0,19)	<0,001	
	Całkowity wynik w skali SDS	8,5 (6,85)	10,4 (7,39)	-	10,6 (7,62)	-	

Referencja	Wyniki						Wnioski
	Różnica zmian między grupami	-	-0,40 (-2,24; 1,43)	0,666	-1,79 (-2,09; -0,01)	0,062	
	Nasilenie lęku w skali HADS	5,6 (4,15)	6,5 (4,30)	-	6,8 (4,11)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-1,03 (-1,96; -0,09)	0,032	-1,05 (-2,09; -0,01)	0,048	
	Nasilenie depresji w skali HADS	5,8 (4,38)	7,1 (4,24)	-	7,5 (4,18)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	-1,45 (-2,39; -0,50)	0,003	-1,65 (-2,66; -0,64)	0,001	
	Jakość życia w skali SF-12 – komponenta fizyczna	41,9 (9,69)	37,8 (9,42)	-	38,1 (8,99)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	2,62 (0,73; 4,52)	0,007	3,88 (1,91; 5,84)	<0,001	
	Jakość życia w skali SF-12 – komponenta psychiczna	47,6 (9,87)	45,2 (10,9)	-	45,5 (9,54)	-	
	Różnica zmian między grupami	-	3,76 (1,75; 5,78)	<0,001	2,09 (-0,02; 4,20)	0,052	
	<p>*Maksymalna liczba pacjentów uwzględniona w analizie; **wartość p podana w publikacji referencyjnej; ^ różnica pomiędzy grupami dotyczy punktu końcowego opisanego w poprzedzającym wierszu tabeli.</p> <p>Pacjenci leczeni duloksetyną uzyskali istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawę w większości ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności, w porównaniu z osobami leczonymi pregabaliną lub gabapentyną.</p> <p>W wyniku terapii duloksetyną zaobserwowano istotnie statystycznie większą ($p < 0,05$) poprawę, względem grup leczonych pregabaliną i gabapentyną w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nasilenia bólu w skali BPI oraz wskaźnika interferencji w skali BPI (za wyjątkiem pozycji dotyczącej snu, relacji z ludźmi i aktualnego bólu, względem grupy stosującej pregabalinę); - nasilenia depresji i lęku w skali HADS. <p>Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupą badaną a kontrolnymi w zakresie ogólnej poprawy (całkowitego wyniku) niesprawności ocenianej w skali SDS.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, z kohortą kontrolną, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Turcji), obserwacyjne, z grupami równoległymi, typu IIIB[^] (<i>superiority</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z pooperacyjnym bólem neuropatycznym.</p> <p>W grupie badanej pacjenci (N=27) stosowali gabapentynę w następujący sposób: pojedyncza dawka 300 mg pierwszego dnia, 300 mg/2x dobę drugiego dnia, 300 mg/3x dobę trzeciego dnia; następnie dawka podtrzymująca 900-1800 mg/dobę. Dla kilku pacjentów dawka podtrzymująca wynosiła 2400-3600 mg/dobę przez relatywnie krótki okres czasu i była dobrze tolerowana.</p> <p>W grupie kontrolnej pacjenci stosowali pregabalinę w następujący sposób: 50 mg/3x dobę pierwszego dnia (150 mg/dobę), następnie następowało zwiększenie dawki do maksymalnie 100 mg/3x dobę (300 mg/dobę) po 1 tygodniu terapii. W przypadku niedostatecznej kontroli bólu po 2-4 tygodniach terapii dawkę zwiększano do 300 mg/2x dobę lub 200 mg/3x dobę.</p>						
Dolgun 2014 [23]							<p>Gabapentyna i pregabalina mogą zmniejszać wczesny pooperacyjny ból neuropatyczny. Oba leki skutecznie złagodziły ból neuropatyczny i zapobiegały przekształceniu ostrego bólu w przewlekły ból w ciągu 1 roku obserwacji w populacji</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																																																								
	<p>Zarówno dawkowanie w grupie badanej jak i kontrolnej było monitorowane i dobierane indywidualnie; dawka mogła być zwiększana w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji terapii. W przypadku zadowalającej poprawy uzyskanej przed ukończeniem standardowego podawania, było dozwolone wcześniejsze zmniejszanie dawki do zaprzestania leczenia.</p> <p><u>Wszyscy pacjenci przeszli dyskektomię łędźwiową i częściową facektektomię przyśrodkową.</u></p> <p>Okres leczenia i obserwacji wynosił do 1 roku. Oceny skuteczności dokonywano 3 dni, 6 miesięcy i rok po operacji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p style="text-align: center;">Nie podano informacji na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Tabela. Wyniki w skali LANSS, ODI i VAS w zależności od punktu czasowego w badaniu, dla pacjentów leczonych gabapentyną lub pregabalina, z poperacyjnym bólem neuropatycznym; mediana (zakres) [23].</p> <table border="1" data-bbox="427 687 1693 975"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Przed operacją</th> <th>3. dnia po operacji</th> <th>6 miesięcy po operacji</th> <th>1 rok po operacji</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Wynik w skali LANSS</td> </tr> <tr> <td>Gabapentyna</td> <td>7 (0-11)^a</td> <td>13 (12-26)^{a, b, c}</td> <td>10 (0-24)^{d, d}</td> <td>4 (0-12)^{c, d}</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Pregabalina</td> <td>8 (0-11)^{a, e}</td> <td>16 (12-26)^{a, b, c}</td> <td>12 (3-26)^{b, d, e}</td> <td>5 (0-21)^{c, d}</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Wynik w skali ODI</td> </tr> <tr> <td>Gabapentyna</td> <td>28 (15-47)^{a, e, f}</td> <td>39 (20-57)^{a, b, c}</td> <td>24 (10-38)^{b, d, e}</td> <td>10 (0-14)^{c, d, f}</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Pregabalina</td> <td>28 (12-35)^{a, f}</td> <td>38 (24-46)^{a, b, c}</td> <td>24 (12-30)^{b, d}</td> <td>12 (0-28)^{c, d, f}</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Wynik w skali VAS</td> </tr> <tr> <td>Gabapentyna</td> <td>7 (4-10)^{a, e, f}</td> <td>3 (0-6)^{a, b, c}</td> <td>0 (0-3)^{b, e}</td> <td>0 (0-1)^{c, f}</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Pregabalina</td> <td>7 (5-9)^{a, e, f}</td> <td>3 (1-6)^{a, b, c}</td> <td>0 (0-2)^{b, e}</td> <td>0 (0-2)^{c, f}</td> <td><0,001^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wartość podana w publikacji referencyjnej; obliczona testem Friedmana; a) Różnica istotna statystycznie między okresem przedoperacyjnym i 3 dnia po operacji (p<0,001); b) Różnica istotna statystycznie między 3 dniem po operacji a 6 miesiącem po operacji (p<0,001); c) Różnica istotna statystycznie między trzecim dniem po operacji a pierwszym rokiem po operacji (p<0,001); d) Różnica istotna statystycznie między szóstym miesiącem po operacji a pierwszym rokiem po operacji (p<0,001); e) Różnica istotna statystycznie między okresem przedoperacyjnym a szóstym miesiącem po operacji (p<0,001); f) Różnica istotna statystycznie między okresem przedoperacyjnym a pierwszym rokiem po operacji (p<0,001).</p> <p>Tabela. Wyniki porównania zmian w skali LANSS, ODI i VAS w zależności od punktu czasowego w badaniu, pomiędzy grupą leczoną gabapentyną a pregabalina, z poperacyjnym bólem neuropatycznym; mediana (zakres) [23].</p> <table border="1" data-bbox="427 1193 1693 1385"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Gabapentyna, N=27</th> <th>Pregabalina, N=27</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Wynik w skali LANSS</td> </tr> <tr> <td>3 dni po operacji vs przed operacją</td> <td>6 (0; 16)</td> <td>8 (5; 21)</td> <td>0,037</td> </tr> <tr> <td>6 miesięcy po operacji vs przed operacją</td> <td>3 (-11; 14)</td> <td>4 (-3; 16)</td> <td>0,305</td> </tr> <tr> <td>1 rok po operacji vs przed operacją</td> <td>0 (-11; 8)</td> <td>-1 (-9; 11)</td> <td>0,721</td> </tr> <tr> <td>6 miesięcy po operacji vs 3 dni po operacji</td> <td>-2 (-11; 2)</td> <td>-4 (-12; 0)</td> <td>0,073</td> </tr> <tr> <td>1 rok po operacji vs 3 dni po operacji</td> <td>-8 (-14; 0)</td> <td>-11 (-15; 0)</td> <td>0,011</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Przed operacją	3. dnia po operacji	6 miesięcy po operacji	1 rok po operacji	Wartość p*	Wynik w skali LANSS						Gabapentyna	7 (0-11) ^a	13 (12-26) ^{a, b, c}	10 (0-24) ^{d, d}	4 (0-12) ^{c, d}	<0,001	Pregabalina	8 (0-11) ^{a, e}	16 (12-26) ^{a, b, c}	12 (3-26) ^{b, d, e}	5 (0-21) ^{c, d}	<0,001	Wynik w skali ODI						Gabapentyna	28 (15-47) ^{a, e, f}	39 (20-57) ^{a, b, c}	24 (10-38) ^{b, d, e}	10 (0-14) ^{c, d, f}	<0,001	Pregabalina	28 (12-35) ^{a, f}	38 (24-46) ^{a, b, c}	24 (12-30) ^{b, d}	12 (0-28) ^{c, d, f}	<0,001	Wynik w skali VAS						Gabapentyna	7 (4-10) ^{a, e, f}	3 (0-6) ^{a, b, c}	0 (0-3) ^{b, e}	0 (0-1) ^{c, f}	<0,001	Pregabalina	7 (5-9) ^{a, e, f}	3 (1-6) ^{a, b, c}	0 (0-2) ^{b, e}	0 (0-2) ^{c, f}	<0,001 ^a	Punkt końcowy	Gabapentyna, N=27	Pregabalina, N=27	Wartość p*	Wynik w skali LANSS				3 dni po operacji vs przed operacją	6 (0; 16)	8 (5; 21)	0,037	6 miesięcy po operacji vs przed operacją	3 (-11; 14)	4 (-3; 16)	0,305	1 rok po operacji vs przed operacją	0 (-11; 8)	-1 (-9; 11)	0,721	6 miesięcy po operacji vs 3 dni po operacji	-2 (-11; 2)	-4 (-12; 0)	0,073	1 rok po operacji vs 3 dni po operacji	-8 (-14; 0)	-11 (-15; 0)	0,011	<p>pacjentów po dyskektomii łędźwiowej.</p>
Punkt końcowy	Przed operacją	3. dnia po operacji	6 miesięcy po operacji	1 rok po operacji	Wartość p*																																																																																					
Wynik w skali LANSS																																																																																										
Gabapentyna	7 (0-11) ^a	13 (12-26) ^{a, b, c}	10 (0-24) ^{d, d}	4 (0-12) ^{c, d}	<0,001																																																																																					
Pregabalina	8 (0-11) ^{a, e}	16 (12-26) ^{a, b, c}	12 (3-26) ^{b, d, e}	5 (0-21) ^{c, d}	<0,001																																																																																					
Wynik w skali ODI																																																																																										
Gabapentyna	28 (15-47) ^{a, e, f}	39 (20-57) ^{a, b, c}	24 (10-38) ^{b, d, e}	10 (0-14) ^{c, d, f}	<0,001																																																																																					
Pregabalina	28 (12-35) ^{a, f}	38 (24-46) ^{a, b, c}	24 (12-30) ^{b, d}	12 (0-28) ^{c, d, f}	<0,001																																																																																					
Wynik w skali VAS																																																																																										
Gabapentyna	7 (4-10) ^{a, e, f}	3 (0-6) ^{a, b, c}	0 (0-3) ^{b, e}	0 (0-1) ^{c, f}	<0,001																																																																																					
Pregabalina	7 (5-9) ^{a, e, f}	3 (1-6) ^{a, b, c}	0 (0-2) ^{b, e}	0 (0-2) ^{c, f}	<0,001 ^a																																																																																					
Punkt końcowy	Gabapentyna, N=27	Pregabalina, N=27	Wartość p*																																																																																							
Wynik w skali LANSS																																																																																										
3 dni po operacji vs przed operacją	6 (0; 16)	8 (5; 21)	0,037																																																																																							
6 miesięcy po operacji vs przed operacją	3 (-11; 14)	4 (-3; 16)	0,305																																																																																							
1 rok po operacji vs przed operacją	0 (-11; 8)	-1 (-9; 11)	0,721																																																																																							
6 miesięcy po operacji vs 3 dni po operacji	-2 (-11; 2)	-4 (-12; 0)	0,073																																																																																							
1 rok po operacji vs 3 dni po operacji	-8 (-14; 0)	-11 (-15; 0)	0,011																																																																																							

Referencja	Wyniki			Wnioski
	1 rok po operacji vs 6 miesięcy po operacji	-5 (-12; 0)	-5 (-12; 0)	0,152
	Wynik w skali ODI			
	3 dni po operacji vs przed operacją	12 (-7; 16)	11 (10; 14)	0,514
	6 miesięcy po operacji vs przed operacją	-7 (-14; 5)	-3 (-11; 8)	0,038
	1 rok po operacji vs przed operacją	-21 (-34; -3)	-15 (-28; -2)	<0,001
	6 miesięcy po operacji vs 3 dni po operacji	-17 (-27; -2)	-14 (-22; -4)	0,044
	1 rok po operacji vs 3 dni po operacji	-32 (-44; -14)	-26 (-40; -14)	0,002
	1 rok po operacji vs 6 miesięcy po operacji	-14 (-24; -8)	-12 (-23; 2)	0,005
	Wynik w skali VAS			
	3 dni po operacji vs przed operacją	-4 (-6; 0)	-4 (-6; -2)	0,666
	6 miesięcy po operacji vs przed operacją	-7 (-10; -4)	-7 (-9; -5)	0,669
	1 rok po operacji vs przed operacją	-7 (-10; -4)	-7 (-9; -5)	0,689
	6 miesięcy po operacji vs 3 dni po operacji	-3 (-6; 0)	-3 (-5; -1)	0,523
	1 rok po operacji vs 3 dni po operacji	-3 (-6; 0)	-3 (-5; -1)	0,406
	1 rok po operacji vs 6 miesięcy po operacji	0 (-2; 0)	0 (-1; 0)	0,542
	<p>*wartość podana w publikacji referencyjnej; obliczona testem U Mann-Whitney, zgodnie z adjustacją Bonferroni; wartość $p < 0,0083$ uznawano jako poziom istotności statystycznej.</p> <p>Średni przedoperacyjny wynik w skali LANSS w grupie leczonej następnie gabapentyną wynosił 7 punktów, a trzeciego dnia pooperacyjnego, zwiększył się do 13 punktów ($p < 0,001$). Po zastosowaniu gabapentyny, średni wynik w skali LANSS uległ istotnemu statystycznie obniżeniu ($p < 0,001$) do 10 punktów po 6 miesiącach i do 4 punktów ($p < 0,001$) po roku od operacji. Średni przedoperacyjny wynik w skali LANSS w grupie leczonej pregabaliną wynosił 8 punktów, a trzeciego dnia pooperacyjnego, zwiększył się do 16 punktów ($p < 0,001$). Po leczeniu pregabaliną średni wynik w skali LANSS uległ istotnemu statystycznie obniżeniu ($p < 0,001$) do 12 punktów po 6 miesiącach a następnie do 5 punktów ($p < 0,001$) po 1 roku od operacji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w średniej poprawie nasilenia bólu w skali LANSS między grupami stosującymi gabapentynę i pregabalinę w jakimkolwiek punkcie czasowym w badaniu.</p> <p>Średnie przedoperacyjne nasilenie bólu w skali VAS w obu grupach wynosiło 7 cm i uległo obniżeniu do 3 cm w trzecim dniu po operacji. Pacjenci skarżyli się głównie na ból neuropatyczny po dyskektomii lędźwiowej i zgłaszali uczucie pieczenia, przeszywający ból i drętwienie zamiast bólu korzeniowego. Po wdrożeniu leczenia pregabaliną i gabapentyną zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie ($p < 0,001$) średniego nasilenia bólu w skali VAS 6 miesięcy i 1 rok po zabiegu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie nasilenia bólu w skali VAS między grupami stosującymi gabapentynę i pregabalinę w jakimkolwiek punkcie czasowym w badaniu.</p> <p>Średnie przedoperacyjne wartości indeksu ODI dla grup leczonych następnie pregabaliną i gabapentyną wynosiły 28% i wzrosły odpowiednio do 38 i 39% w trzecim dniu po operacji. Po leczeniu pregabaliną i gabapentyną, odnotowano istotne statystycznie ($p < 0,001$) obniżenie średniej wartości ODI mierzonej 6 miesięcy i 1 rok po operacji. Zarówno gabapentyna jak i pregabaliną poprawiały sprawność pacjentów mierzoną indeksem ODI w całym okresie obserwacji, za wyjątkiem 2 dnia po operacji.</p> <p>Profil bezpieczeństwa Nie oceniano.</p>			

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																																																								
Gore 2007 [24]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (>85 komercyjnych programów opieki zdrowotnej w USA), typu IIID (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym – nerwobólem popółpaścowym. Dane pacjentów pozyskiwano z bazy danych PharMetrics Patient-Centric (PharMetrics, Inc., Watertown, Massachusetts), zawierające informacje dotyczące danych demograficznych, rozpoznania oraz zaordynowanej terapii. Dane podlegają rygorystycznej kontroli jakości, a sposób ich raportowania jest wystandaryzowany. Z bazy danych wyselekcjonowano dorosłych pacjentów, którzy przeszli ≥ 2 wizyty lekarskie związane z nerwobólem popółpaścowym (kod ICD-9-CM 053.1X) w 2005 lub 2006 roku; spośród tej grupy wybrano chorych, którzy rozpoczęli terapię gabapentyną lub pregabalina (dostępna w USA od września 2005 r.) i zostali zidentyfikowani między 1 września 2005 a 31 marca 2006 roku.</p> <p>W grupie badanej (N=151), pacjenci stosowali gabapentynę w dawkach terapeutycznych (≥ 1800 mg/dobę); średnia dawka początkowa: 822,6 (SD=743,2) mg/dobę; mediana: 800 mg/dobę (a więc niższa od rekomendowanej dawki początkowej wynoszącej 900 mg/dobę). Z kolei w grupie kontrolnej chorzy stosowali pregabalina w dawkach terapeutycznych (≥ 150 mg/dobę); średnia dawka początkowa wynosiła 198,5 (SD=104,1) mg/dobę a mediana 150 mg/dobę.</p> <p>Okres leczenia wynosił 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji łącznie 1 rok (6 miesięcy przed i po rozpoczęciu terapii gabapentyną lub pregabalina).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p>	<p>U pacjentów z nerwobólem popółpaścowym stosowanie opioidów wzrosło po inicjacji terapii gabapentyną natomiast i zmniejszyło się po inicjacji leczenia pregabalina.</p> <p>Mniejszemu odsetkowi chorych przepisano gabapentynę w dawce terapeutycznej, w porównaniu z odsetkiem pacjentów, którym przepisano pregabalina w dawce terapeutycznej.</p>																																																																																								
	<p>Tabela. Ocena stosowania leków wskazanych w leczeniu bólu neuropatycznego wśród pacjentów z nerwobólem popółpaścowym, przed i po rozpoczęciu stosowania gabapentyny lub pregabaliny [24].</p> <table border="1" data-bbox="427 839 1693 1353"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Klasa leków</th> <th colspan="3">Gabapentyna, N=151</th> <th colspan="3">Pregabalina, N =100</th> </tr> <tr> <th>Przed leczeniem[^] n (%)</th> <th>W czasie leczenia[^] n (%)</th> <th>Wartość p* przed leczeniem vs po leczeniu</th> <th>Przed leczeniem[^] n (%)</th> <th>W czasie leczenia[^] n (%)</th> <th>Wartość p* przed leczeniem vs po leczeniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Opioidy</td> </tr> <tr> <td>Krótko działające opioidy</td> <td>87 (57,6)</td> <td>98 (64,9)</td> <td>0,101</td> <td>69 (69,0)</td> <td>56 (56,0)</td> <td>0,028</td> </tr> <tr> <td>Długo działające opioidy</td> <td>8 (5,3)</td> <td>18 (11,9)</td> <td>0,004</td> <td>16 (16,0)</td> <td>18 (18,0)</td> <td>0,479</td> </tr> <tr> <td>Jakiegokolwiek opioidy</td> <td>91 (60,3)</td> <td>101 (66,9)</td> <td>0,132</td> <td>72 (72,0)</td> <td>56 (56,0)</td> <td>0,005</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Inne leki</td> </tr> <tr> <td>Jaki przeciwdrgawkowe</td> <td>12 (8,0)</td> <td>46 (30,5)</td> <td><0,001</td> <td>43 (43,0)</td> <td>29 (29,0)</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td>Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne</td> <td>14 (9,3)</td> <td>20 (13,3)</td> <td>0,239</td> <td>16 (16,0)</td> <td>13 (13,0)</td> <td>0,317</td> </tr> <tr> <td>Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny</td> <td>22 (14,6)</td> <td>25 (16,6)</td> <td>0,467</td> <td>21 (21,0)</td> <td>20 (20,0)</td> <td>0,739</td> </tr> <tr> <td>Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny</td> <td>6 (4,0)</td> <td>11 (7,3)</td> <td>0,096</td> <td>17 (17,0)</td> <td>20 (20,0)</td> <td>0,491</td> </tr> <tr> <td>Tramadol</td> <td>16 (10,6)</td> <td>8 (5,3)</td> <td>0,045</td> <td>15 (15,0)</td> <td>11 (11,0)</td> <td>0,317</td> </tr> <tr> <td>Plaster z 5% lidokaina</td> <td>11 (7,3)</td> <td>29 (19,2)</td> <td>0,003</td> <td>19 (19,0)</td> <td>21 (21,0)</td> <td>0,617</td> </tr> </tbody> </table>		Klasa leków	Gabapentyna, N=151			Pregabalina, N =100			Przed leczeniem [^] n (%)	W czasie leczenia [^] n (%)	Wartość p* przed leczeniem vs po leczeniu	Przed leczeniem [^] n (%)	W czasie leczenia [^] n (%)	Wartość p* przed leczeniem vs po leczeniu	Opioidy							Krótko działające opioidy	87 (57,6)	98 (64,9)	0,101	69 (69,0)	56 (56,0)	0,028	Długo działające opioidy	8 (5,3)	18 (11,9)	0,004	16 (16,0)	18 (18,0)	0,479	Jakiegokolwiek opioidy	91 (60,3)	101 (66,9)	0,132	72 (72,0)	56 (56,0)	0,005	Inne leki							Jaki przeciwdrgawkowe	12 (8,0)	46 (30,5)	<0,001	43 (43,0)	29 (29,0)	0,004	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	14 (9,3)	20 (13,3)	0,239	16 (16,0)	13 (13,0)	0,317	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	22 (14,6)	25 (16,6)	0,467	21 (21,0)	20 (20,0)	0,739	Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	6 (4,0)	11 (7,3)	0,096	17 (17,0)	20 (20,0)	0,491	Tramadol	16 (10,6)	8 (5,3)	0,045	15 (15,0)	11 (11,0)	0,317	Plaster z 5% lidokaina	11 (7,3)	29 (19,2)	0,003	19 (19,0)
Klasa leków	Gabapentyna, N=151			Pregabalina, N =100																																																																																						
	Przed leczeniem [^] n (%)	W czasie leczenia [^] n (%)	Wartość p* przed leczeniem vs po leczeniu	Przed leczeniem [^] n (%)	W czasie leczenia [^] n (%)	Wartość p* przed leczeniem vs po leczeniu																																																																																				
Opioidy																																																																																										
Krótko działające opioidy	87 (57,6)	98 (64,9)	0,101	69 (69,0)	56 (56,0)	0,028																																																																																				
Długo działające opioidy	8 (5,3)	18 (11,9)	0,004	16 (16,0)	18 (18,0)	0,479																																																																																				
Jakiegokolwiek opioidy	91 (60,3)	101 (66,9)	0,132	72 (72,0)	56 (56,0)	0,005																																																																																				
Inne leki																																																																																										
Jaki przeciwdrgawkowe	12 (8,0)	46 (30,5)	<0,001	43 (43,0)	29 (29,0)	0,004																																																																																				
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	14 (9,3)	20 (13,3)	0,239	16 (16,0)	13 (13,0)	0,317																																																																																				
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	22 (14,6)	25 (16,6)	0,467	21 (21,0)	20 (20,0)	0,739																																																																																				
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	6 (4,0)	11 (7,3)	0,096	17 (17,0)	20 (20,0)	0,491																																																																																				
Tramadol	16 (10,6)	8 (5,3)	0,045	15 (15,0)	11 (11,0)	0,317																																																																																				
Plaster z 5% lidokaina	11 (7,3)	29 (19,2)	0,003	19 (19,0)	21 (21,0)	0,617																																																																																				

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																																			
	<p>*wartość podana w publikacji referencyjnej; obliczona testem McNemar; ^okres przed leczeniem – 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii gabapentyną lub pregabalina; w czasie leczenia – 6 miesięczny okres od rozpoczęcia terapii gabapentyną lub pregabalina.</p> <p>W okresie przed rozpoczęciem leczenia zużycie każdej z klas ocenionych leków na ból neuropatyczny było liczbowo wyższe w grupie stosującej następnie pregabalina niż gabapentynę; różnice te były znaczące w przypadku długo działających opioidów (p = 0,005), leków przeciwdrgawkowych (p < 0,001), selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (p < 0,001) i plastrów z 5% lidokainą (p = 0,005). W grupie pacjentów, którym przepisano gabapentynę, odsetek chorych stosujących dowolne opioidy zwiększył się liczbowo od 60,3% do 66,9%; a wzrost wykorzystania długo działających opioidów był istotny statystycznie (od 5,3% do 11,9%; p = 0,004). W przypadku grupy leczonej pregabalina odsetek pacjentów stosujących dowolne opioidy istotnie statystycznie zmniejszył się w okresie obserwacji (od 72,0% do 56,0%; p = 0,005). Istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów otrzymał recepty na krótko działające opioidy w czasie leczenia pregabalina w porównaniu z okresem sprzed leczenia (od 69,0% do 56,0%; p = 0,028).</p> <p>W porównaniu z okresem sprzed leczenia, w grupie stosującej pregabalina nastąpiło istotne statystycznie obniżenie odsetka pacjentów, którym przepisano dodatkowo leki przeciwdrgawkowe (od 43,0% do 29,0%; p = 0,004), natomiast w grupie leczonej pregabalina nastąpił istotny statystycznie wzrost (od 8,0% do 30,5%; p < 0,001). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości stosowania klas leków przeciwdepresyjnych pomiędzy okresem przed leczeniem względem okresu po rozpoczęciu terapii gabapentyną lub pregabalina. W grupie stosującej gabapentynę, odsetek pacjentów otrzymujących tramadol istotnie statystycznie zmniejszył się w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem leczenia (od 10,6% do 5,3%; P = 0,045), natomiast odsetek chorych używających plastry z 5% lidokainą istotnie zwiększył się (od 7,3% do 19,2%; p = 0,003).</p> <p>Tabela. Ocena stosowania leków opioidowych wśród pacjentów z nerwobólem popółpaścowym, przed i po rozpoczęciu stosowania gabapentyny lub pregabaliny [24].</p> <table border="1" data-bbox="423 922 1693 1367"> <thead> <tr> <th colspan="2">Terapia/Liczba recept na opioidy</th> <th>Przed leczeniem ^ n (%)</th> <th>W czasie leczenia ^ n (%)</th> <th>Wartość p* dla okresu przed leczeniem vs po leczeniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Gabapentyna, N=151</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1 recepta na opioidy</td> <td>Jakikolwiek krótko działający opioid</td> <td>32 (21,2)</td> <td>29 (19,2)</td> <td>0,647</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek długo działający opioid</td> <td>2 (1,3)</td> <td>8 (5,3)</td> <td>0,034</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek opioid</td> <td>33 (21,9)</td> <td>28 (18,5)</td> <td>0,446</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">≥2 recepty na opioidy</td> <td>Jakikolwiek krótko działający opioid</td> <td>55 (36,4)</td> <td>69 (45,7)</td> <td>0,027</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek długo działający opioid</td> <td>6 (4,0)</td> <td>10 (6,6)</td> <td>0,045</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek opioid</td> <td>58 (38,4)</td> <td>73 (48,3)</td> <td>0,016</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Pregabalina, N=100</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1 recepta na opioidy</td> <td>Jakikolwiek krótko działający opioid</td> <td>14 (14,0)</td> <td>13 (13,0)</td> <td>0,827</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek długo działający opioid</td> <td>6 (6,0)</td> <td>3 (3,0)</td> <td>0,317</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek opioid</td> <td>14 (14,0)</td> <td>12 (12,0)</td> <td>0,655</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">≥2 recepty na opioidy</td> <td>Jakikolwiek krótko działający opioid</td> <td>55 (55,0)</td> <td>43 (43,0)</td> <td>0,019</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek długo działający opioid</td> <td>10 (10,0)</td> <td>15 (15,0)</td> <td>0,096</td> </tr> <tr> <td>Jakikolwiek opioid</td> <td>58 (58,0)</td> <td>44 (44,0)</td> <td>0,004</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia/Liczba recept na opioidy		Przed leczeniem ^ n (%)	W czasie leczenia ^ n (%)	Wartość p* dla okresu przed leczeniem vs po leczeniu	Gabapentyna, N=151					1 recepta na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	32 (21,2)	29 (19,2)	0,647	Jakikolwiek długo działający opioid	2 (1,3)	8 (5,3)	0,034	Jakikolwiek opioid	33 (21,9)	28 (18,5)	0,446	≥2 recepty na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	55 (36,4)	69 (45,7)	0,027	Jakikolwiek długo działający opioid	6 (4,0)	10 (6,6)	0,045	Jakikolwiek opioid	58 (38,4)	73 (48,3)	0,016	Pregabalina, N=100					1 recepta na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	14 (14,0)	13 (13,0)	0,827	Jakikolwiek długo działający opioid	6 (6,0)	3 (3,0)	0,317	Jakikolwiek opioid	14 (14,0)	12 (12,0)	0,655	≥2 recepty na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	55 (55,0)	43 (43,0)	0,019	Jakikolwiek długo działający opioid	10 (10,0)	15 (15,0)	0,096	Jakikolwiek opioid	58 (58,0)	44 (44,0)	0,004	
Terapia/Liczba recept na opioidy		Przed leczeniem ^ n (%)	W czasie leczenia ^ n (%)	Wartość p* dla okresu przed leczeniem vs po leczeniu																																																																	
Gabapentyna, N=151																																																																					
1 recepta na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	32 (21,2)	29 (19,2)	0,647																																																																	
	Jakikolwiek długo działający opioid	2 (1,3)	8 (5,3)	0,034																																																																	
	Jakikolwiek opioid	33 (21,9)	28 (18,5)	0,446																																																																	
≥2 recepty na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	55 (36,4)	69 (45,7)	0,027																																																																	
	Jakikolwiek długo działający opioid	6 (4,0)	10 (6,6)	0,045																																																																	
	Jakikolwiek opioid	58 (38,4)	73 (48,3)	0,016																																																																	
Pregabalina, N=100																																																																					
1 recepta na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	14 (14,0)	13 (13,0)	0,827																																																																	
	Jakikolwiek długo działający opioid	6 (6,0)	3 (3,0)	0,317																																																																	
	Jakikolwiek opioid	14 (14,0)	12 (12,0)	0,655																																																																	
≥2 recepty na opioidy	Jakikolwiek krótko działający opioid	55 (55,0)	43 (43,0)	0,019																																																																	
	Jakikolwiek długo działający opioid	10 (10,0)	15 (15,0)	0,096																																																																	
	Jakikolwiek opioid	58 (58,0)	44 (44,0)	0,004																																																																	

Referencja	Wyniki	Wnioski																																															
	<p>*wartość podana w publikacji referencyjnej; obliczona testem McNemar; ^okres przed leczeniem – 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii gabapentyną lub pregabalina; w czasie leczenia – 6 miesięczny okres od rozpoczęcia terapii gabapentyną lub pregabalina.</p> <p>W grupie pacjentów leczonych gabapentyną, którzy otrzymali ≥ 2 recepty na opioidy, nastąpił w porównaniu do okresu przed leczeniem, istotny statystycznie wzrost odsetka chorych stosujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> - krótko działające opioidy (od 36,4% do 45,7%; $p = 0,027$); - długo działające opioidy (od 4,0% do 6,6%; $p = 0,045$); - dowolne opioidy (od 38,4% do 48,3%; $p = 0,016$). <p>W grupie pacjentów leczonych gabapentyną, którzy otrzymali 1 receptę na opioidy, nastąpił, w porównaniu do okresu przed leczeniem, istotny statystycznie wzrost odsetka chorych stosujących długo działające opioidy (z 1,3% do 5,3%; $p = 0,034$).</p> <p>W grupie pacjentów leczonych gabapentyną, którzy otrzymali ≥ 2 recepty na opioidy, nastąpiło w porównaniu do okresu przed leczeniem, istotne statystycznie obniżenie odsetka chorych stosujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> - długo działające opioidy (od 55,0% do 43,0%; $p = 0,019$); - dowolne opioidy (od 58,0% do 44,0%; $p = 0,004$). <p>W grupie pacjentów leczonych gabapentyną, w porównaniu do okresu przed leczeniem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów stosujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> - krótko działające opioidy, długo działające opioidy jak i dowolne opioidy, w podgrupie chorych, którzy otrzymali 1 receptę na opioidy; - długo działające opioidy, w podgrupie chorych, którzy otrzymali ≥ 2 recepty na opioidy. <p>Średnia dawka początkowa gabapentyny wynosiła 822,6 (SD=743,2) mg/dobę; mediana: 800 mg/dobę (a więc była niższa od rekomendowanej dawki początkowej wynoszącej 900 mg/dobę). Spośród 151 pacjentów leczonych gabapentyną 57 (37,7%) otrzymało tylko 1 receptę na ten lek w czasie terapii, 34 (22,5%) otrzymało 2 recepty, a 60 (39,7%) otrzymało ≥ 3 recepty. Średnia dawka początkowa pregabaliny wynosiła 198,5 (SD=104,1) mg/dobę; mediana 150 mg/dobę (a więc była zbliżona do rekomendowanej początkowej dawki wynoszącej ≥ 150 mg/dobę). Spośród 100 pacjentów leczonych pregabalina, 29 (29,0%) otrzymało tylko 1 receptę na ten lek w czasie terapii, 24 (24,0%) otrzymało 2 recepty, a 47 (47,0%) otrzymało ≥ 3 recepty.</p> <p>Tabela. Odsetek chorych z nerwobólem popółpaścowym, którzy stosowali gabapentynę i pregabalina w zalecanych dawkach terapeutycznych wynoszących odpowiednio ≥ 1800 mg/dobę i ≥ 150 mg/dobę [24].</p> <table border="1" data-bbox="423 1038 1693 1374"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="423 1038 976 1134" rowspan="2">Stosowana dzienna dawka</th> <th colspan="3" data-bbox="976 1038 1693 1078">Osiągnięcie dawki terapeutycznej przy:</th> </tr> <tr> <th data-bbox="976 1078 1229 1134">Pierwszej recepty, n (%)</th> <th data-bbox="1229 1078 1460 1134">Drugiej kolejnej recepty, n (%)</th> <th data-bbox="1460 1078 1693 1134">Trzeciej kolejnej recepty, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="423 1134 1693 1158" style="text-align: center;">Gabapentyna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 1158 689 1262" rowspan="4">Pierwsza recepta (N=57)</td> <td data-bbox="689 1158 976 1182">≤ 900 mg/dobę*</td> <td data-bbox="976 1158 1229 1182">49 (86,0)</td> <td data-bbox="1229 1158 1460 1182">-</td> <td data-bbox="1460 1158 1693 1182">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 1182 976 1206"><1800 mg/dobę</td> <td data-bbox="976 1182 1229 1206">52 (91,2)</td> <td data-bbox="1229 1182 1460 1206">-</td> <td data-bbox="1460 1182 1693 1206">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 1206 976 1230">≥ 1800 mg/dobę</td> <td data-bbox="976 1206 1229 1230">2 (3,5)</td> <td data-bbox="1229 1206 1460 1230">-</td> <td data-bbox="1460 1206 1693 1230">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 1230 976 1262">Brak danych</td> <td data-bbox="976 1230 1229 1262">3 (5,3)</td> <td data-bbox="1229 1230 1460 1262">-</td> <td data-bbox="1460 1230 1693 1262">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 1262 689 1374" rowspan="4">Druga kolejna recepta (N=23)</td> <td data-bbox="689 1262 976 1286">≤ 900 mg/dobę*</td> <td data-bbox="976 1262 1229 1286">16 (69,6)</td> <td data-bbox="1229 1262 1460 1286">15 (65,2)</td> <td data-bbox="1460 1262 1693 1286">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 1286 976 1310"><1800 mg/dobę</td> <td data-bbox="976 1286 1229 1310">19 (82,6)</td> <td data-bbox="1229 1286 1460 1310">18 (78,3)</td> <td data-bbox="1460 1286 1693 1310">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 1310 976 1334">≥ 1800 mg/dobę</td> <td data-bbox="976 1310 1229 1334">4 (17,4)</td> <td data-bbox="1229 1310 1460 1334">5 (21,7)</td> <td data-bbox="1460 1310 1693 1334">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="689 1334 976 1374">Brak danych</td> <td data-bbox="976 1334 1229 1374">0 (0)</td> <td data-bbox="1229 1334 1460 1374">0 (0)</td> <td data-bbox="1460 1334 1693 1374">-</td> </tr> </tbody> </table>	Stosowana dzienna dawka		Osiągnięcie dawki terapeutycznej przy:			Pierwszej recepty, n (%)	Drugiej kolejnej recepty, n (%)	Trzeciej kolejnej recepty, n (%)	Gabapentyna					Pierwsza recepta (N=57)	≤ 900 mg/dobę*	49 (86,0)	-	-	<1800 mg/dobę	52 (91,2)	-	-	≥ 1800 mg/dobę	2 (3,5)	-	-	Brak danych	3 (5,3)	-	-	Druga kolejna recepta (N=23)	≤ 900 mg/dobę*	16 (69,6)	15 (65,2)	-	<1800 mg/dobę	19 (82,6)	18 (78,3)	-	≥ 1800 mg/dobę	4 (17,4)	5 (21,7)	-	Brak danych	0 (0)	0 (0)	-	
Stosowana dzienna dawka				Osiągnięcie dawki terapeutycznej przy:																																													
		Pierwszej recepty, n (%)	Drugiej kolejnej recepty, n (%)	Trzeciej kolejnej recepty, n (%)																																													
Gabapentyna																																																	
Pierwsza recepta (N=57)	≤ 900 mg/dobę*	49 (86,0)	-	-																																													
	<1800 mg/dobę	52 (91,2)	-	-																																													
	≥ 1800 mg/dobę	2 (3,5)	-	-																																													
	Brak danych	3 (5,3)	-	-																																													
Druga kolejna recepta (N=23)	≤ 900 mg/dobę*	16 (69,6)	15 (65,2)	-																																													
	<1800 mg/dobę	19 (82,6)	18 (78,3)	-																																													
	≥ 1800 mg/dobę	4 (17,4)	5 (21,7)	-																																													
	Brak danych	0 (0)	0 (0)	-																																													

Referencja	Wyniki				Wnioski	
	≥Trzecia kolejna recepta (N=39)	≤900 mg/dobę*	29 (74,4)	20 (51,3)	19 (48,7)	
		<1800 mg/dobę	33 (84,6)	27 (69,2)	19 (48,7)	
		≥1800 mg/dobę	3 (7,7)	9 (23,1)	18 (46,2)	
		Brak danych	3 (7,7)	3 (7,7)	2 (5,1)	
	Pregabalina					
	Pierwsza recepta (N=29)	<150 mg/dobę	3 (10,3)	-	-	
		≥150 mg/dobę	20 (69,0)#	-	-	
		Brak danych	6 (20,7)	-	-	
	Druga kolejna recepta (N=21)	<150 mg/dobę	4 (19,0)	4 (19,0)	-	
		≥150 mg/dobę	15 (71,4)#	15 (71,4)#	-	
		Brak danych	2 (9,5)	2 (9,5)	-	
	≥Trzecia kolejna recepta (N=28)	<150 mg/dobę	4 (14,3)	2 (7,1)	2 (7,1)	
		≥150 mg/dobę	23 (82,1)#	25 (89,3)#	25 (89,3)#	
		Brak danych	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)	
<p>Kolejne recepty = recepty z datą początkową nie dłuższą niż 15 dni od daty zakończenia poprzedniej recepty (data początkowa + dni stosowania = data końcowa); brak danych = brak danych dla 1 lub więcej z 3 zmiennych (dni stosowania, ilości lub mocy) stosowanych do obliczania dawki; * dawka stanowiąca podgrupę dla gabapentyny <1800 mg /dobę; #p <0,001 dla porównania pregabalina vs gabapentyna.</p> <p>Wśród pacjentów którzy otrzymali 1 receptę, 2 kolejne recepty i ≥3 kolejne recepty, większy odsetek chorych leczonych pregabalina osiągnął poziom dawki terapeutycznej (≥1800 mg/dobę) przy pierwszej, drugiej i trzeciej kolejnej w porównaniu z chorymi stosującymi gabapentynę (odpowiednio 69,0% vs 3,5%, p <0,001]; 71,4% vs 21,7%; p <0,001]; 89,3% vs 46,2%; p <0,001].</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u> Badanie retrospektywne kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków), typu IIID[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym – nerwobólem popółpaścowym. Dane demograficzne i medyczne pacjentów pochodziły z bazy danych leków wydanych na receptę (ang. <i>proprietary claims database</i>) afiliowanej przez OptumInsigh. W grupie badanej (N=939) pacjenci stosowali gabapentynę w minimalnych, efektywnych dawkach (≥1800 mg/dobę), natomiast w grupie kontrolnej pregabalina w minimalnych, efektywnych dawkach (≥150 mg/dobę); uwzględniano również pacjentów stosujących dawki ≥300 mg/dobę, z uwagi na podobną skuteczność do efektywnych dawek gabapentyny. Okres leczenia wynosił do 12 miesięcy, natomiast okres obserwacji 18 miesięcy (6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii + 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u> Datę rozpoczęcia terapii (<i>index date; index therapy</i>) definiowano jako moment wydania preparatu w aptece.</p> <p>Tabela. Sposób dawkowania i wyniki terapii gabapentyną i pregabalina, wśród pacjentów z nerwobólem popółpaścowym [25].</p>						
Johnson 2013 [25]	<p>Wydaje się, że gabapentyna i pregabalina nie są skutecznie stosowane w leczeniu nerwobólem popółpaścowego. Nieoptymalne dawkowanie i przerywanie terapii może być związane z zastosowaniem innych uzupełniających środków przeciwbólowych, zwłaszcza opioidów.</p>					

Referencja	Wyniki				Wnioski
	Punkt końcowy	Gabapentyna, N=939^a	Pregabalina, N=706^a	Wartość p^b	
	Dzienna dawka, bez 30-dniowych przerw; średnia (SD) [mg]	826,26 (559,27)	187,08 (102,88)	-	
	Stosowana dzienna dawka, średnia (SD) [mg]^c	875,12 (602,41)	199,51 (109,68)	-	
	Czas do uzyskania maksymalnej dawki, średnia (SD) [dni]^d	30,24 (70,70) ^e	30,26 (70,63) ^f	-	
	Maksymalna dawka, średnia (SD) [mg]^d	969,52 (737,66) ^e	221,83 (146,55) ^f	-	
	Czas na terapii bazowej (Index therapy); średnia (SD) [dni]^g	72,87 (93,52)	79,51 (96,53)	NS	
	Redukcja dawki bazowej terapii w czasie obserwacji, n (%)^d	87 (9,93) ^e	29 (4,39) ^f	<0,001	
	Przerwy w terapii, n (%)	877 (93,40)	661 (93,63)	NS	
	Przestawienie z bazowej terapii, n (%)	544 (57,93)	394 (55,81)	NS	
	Dodanie do terapii bazowej, n (%)	348 (37,06)	218 (30,88)	0,009	
	<p>*wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona dwukierunkowym testem t dla danych ciągłych, a testem Chi-kwadrat dla danych dychotomicznych; NS – wynik nieistotny statystycznie; a) Liczba pacjentów wykorzystana do obliczeń statystycznych, chyba że zaznaczono inaczej; b) wartość p obliczona dwukierunkowym testem t dla danych ciągłych a testem Chi-kwadrat dla danych dychotomicznych; c) Dawka przepisana była dzienną dawką tylko w tych dniach, w których pacjent miał indeksowany lek (np. wykluczono wszystkie dni przerwy, w tym luki mniejsze niż 30 dni); d) Dla pacjentów stosujących przez ≥ 14 dni jedną maksymalną dawkę; e) 876 pacjentów; f) 661 pacjentów; g) Liczba dni przed wystąpieniem luki lub zmianą bazowego leczenia; h) Przez cały okres obserwacji.</p>				
	<p>Tabela 97. Sposób dawkowania i wyniki terapii gabapentyną i pregabaliną stosowanych w minimalnych efektywnych dawkach^{a, b} (odpowiednio ≥ 1800 mg/dobę i ≥ 150 mg/dobę), wśród pacjentów z nerwobólem popółpaścowym [25].</p>				
	Punkt końcowy	Gabapentyna ≥ 1800 mg/dobę; N=134^c	Pregabalina ≥ 150 mg/dobę; N=611^c	Pregabalina ≥ 300 mg/dobę; N=194^c	
	Dzienna dawka, bez 30-dniowych przerw; średnia (SD) [mg]	1710,87 (836,42)	203,15 (101,16)	310,66 (116,15)	
	Stosowana dzienna dawka, średnia (SD) [mg]^d	1892,38 (851,85)	217,06 (107,41)	335,43 (118,52)	
	Czas do uzyskania maksymalnej dawki, średnia (SD) [dni]^e	68,94 (89,26) ^f	33,18 (73,01) ^g	64,54 (95,26) ^h	
	Maksymalna dawka, średnia (SD) [mg]^c	2224,24 (1007,34) ^f	242,68 (146,90) ^g	396,85 (168,19) ^h	
	Redukcja dawki bazowej terapii w czasie obserwacji, n (%)^e	35 (27,78) ^f	29 (5,08) ^g	27 (14,59) ^h	
	<p>a) Minimalne skuteczne dawki zdefiniowano jako ≥ 1800 mg/dobę dla gabapentyny i ≥ 150 mg/dobę dla pregabaliny. Dawki subterapeutyczne definiowano jako mniejsze niż minimalna efektywna dawka dzienna; b) Wartości to średnia \pm SD, chyba że zaznaczono inaczej; c) Liczba pacjentów wykorzystanych do obliczeń statystycznych, chyba że zaznaczono inaczej; d) Dawka przepisana była dzienną dawką tylko w tych dniach, w których pacjent miał indeksowany lek (np. wykluczono wszystkie dni przerwy, w tym luki mniejsze niż 30 dni); e) Dla pacjentów stosujących przez ≥ 14 dni jednej maksymalnej dawki; f) 126 pacjentów; g) 571 pacjentów; h) 185 pacjentów.</p>				
	<p>Średnia dzienna dawka bez żadnych 30-dniowych luk w terapii wynosiła 826 mg dla gabapentyny i 187 mg dla pregabaliny. W grupie leczonej gabapentyną średnio 30,2 dni zajęło pacjentom, aby osiągnąć średnią maksymalną dawkę gabapentyny (969,5 mg); w grupie stosującej pregabalinę 30,3 dnia zajęło pacjentom, aby osiągnąć średnią maksymalną dawkę (221,8 mg). Pacjenci otrzymujący gabapentynę lub pregabalinę pozostawali na terapii odpowiednio przez średnio 72,9 i 79,5 dni ($p = 0,160$). Pacjenci leczenia gabapentyną (10%) byli bardziej skłonni do redukcji dawkowania niż pacjenci otrzymujący pregabalinę (4%, $p < 0,001$).</p>				

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>Średnie dzienne początkowe dawki gabapentyny i pregabaliny wynosiły odpowiednio 760 mg i 175 mg. Ponad połowa pacjentów została przestawiona z terapii bazowej w okresie obserwacji, po rozpoczęciu leczenia analizowanymi lekami. Z tych, którzy zmienili terapię, około jedna trzecia przestawiła się na opioidy (w grupie gabapentyny 35% vs 31% w grupie pregabaliny, $p = 0,258$). Ponadto 37% pacjentów w kohorcie gabapentyny i 31% pacjentów w kohorcie pregabaliny stosowało dodatkowe terapie, w tym opioidy 57% chorych przyjmujących gabapentynę i 58% chorych przyjmujących pregabalinę.</p> <p>Tylko 134 (14%) pacjentów przyjmowało gabapentynę w przynajmniej jednej minimalnej efektywnej dawce ($\geq 1,800$ mg /dobę) i średni czas do osiągnięcia tej dawki wynosił około 10 tygodni. Natomiast 611 (87%) pacjentów leczonych pregabaliną otrzymywało co najmniej jedną minimalną efektywną dawkę ≥ 150 mg / dobę a 194 (27%) dawkę ≥ 300 mg / dzień. Średni czas do osiągnięcia dawki pregabaliny ≥ 150 mg lub ≥ 300 wynosił odpowiednio około 5 tygodni lub 9,2 tygodnia. Pacjenci otrzymujący subterapeutyczne dawki gabapentyny lub pregabaliny istotnie statystycznie częściej niż ci, którzy otrzymywali minimalne efektywne dawki stosowanych interwencji zamieniali leczenie na leki przeciwdepresyjne ($p = 0,004$) lub opioidy ($p = 0,001$).</p> <p>Pacjenci leczeni dawkami subterapeutycznymi gabapentyny (94%) istotnie statystycznie częściej mieli luki w terapii niż osoby otrzymujące minimalnie efektywne dawki (87%, $p = 0,002$).</p> <p><u>2. Ocena kosztów terapii - punkt końcowy nie stanowiący przedmiotu niniejszej analizy klinicznej.</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano.</p>	
<p>Badanie o akronimie LIRA</p> <p>Saldaña 2010 [26]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (391 lekarzy pierwszego kontaktu z różnych regionów Hiszpanii) obserwacyjne, typu IIIB^ (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z opornym bólem neuropatycznym (związanym z radikulopatią lędźwiową lub szyjną).</p> <p>Do badania zrekrutowano łącznie 1879 pacjentów. W zidentyfikowanej publikacji [26] przedstawiono analizy wtórne (<i>post-hoc</i>) wyników badania LIRA, w których uwzględniono subpopulację pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny, N=1351 (grupa badana I: pregabalina w monoterapii, N= 490; grupa badana II: pregabalina w terapii skojarzonej, N=702; grupa kontrolna: inne terapie, N=159).</p> <p>Badanie miało charakter nieinterwencyjny; rodzaj zastosowanego leczenia przeciwbólowego był zależny od decyzji lekarza opiekującego się danym pacjentem. W grupie badanej I pacjenci stosowali pregabalinę w monoterapii (w zastępstwie dotychczas stosowanego leczenia; brak danych dotyczących dawkowania), w grupie badanej II - pregabalinę w terapii skojarzonej (dodana do stosowanego dotychczas leczenia; brak danych na temat dawkowania) natomiast w grupie kontrolnej - inne terapie (inne dostępne leki przeciwbólowe, w zależności od decyzji lekarza; brak danych na temat dawkowania)</p> <p>Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.</p> <p><u>Skuteczność – dane z analizy wtórnej w subpopulacji pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny na podstawie referencji [26]</u></p> <p>W grupie badanej I (pregabalina w monoterapii) 473/490 (96,5%) pacjentów ukończyło badanie; w grupie badanej II (pregabalina w terapii skojarzonej) 676/702 (96,3%) pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej (inne terapie) - 155/159 (97,5%) pacjentów.</p>	<p>Po 12 tygodniach terapii zaobserwowano znaczną redukcję bólu i powiązanych z nim objawów lęku, depresji i zaburzeń snu, jakości życia i poziomu niepełnosprawności zarówno w grupach leczonych pregabaliną jak i innymi terapiami. Korzyści z terapii były znacznie większe w grupach leczonych pregabaliną.</p> <p>W rutynowej praktyce medycznej, monoterapia lub terapia skojarzona z pregabaliną wiąże się ze znacznym zmniejszeniem bólu i towarzyszących mu następstw, w populacji pacjentów z radikulopatią szyjną lub lędźwiowo-krzyżową.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																							
	<p>Wyjściowo pacjenci z grupy badanej, stosującej pregabalinę w terapii skojarzonej byli bardziej obciążeni, niż pacjenci z dwóch pozostałych grup: cechowali się istotnie większym nasileniem bólu w kwestionariuszu SF-MPQ, nasileniem depresji i lęku w skali HADS, większą niesprawnością w skali SDI oraz gorszą jakością życia w skali EQ-5D.</p> <p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych, dla parametrów związanych z nasileniem bólu po leczeniu pregabalina i innymi terapiami, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina [26].</p> <table border="1" data-bbox="423 512 1695 963"> <thead> <tr> <th data-bbox="423 512 958 608">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="958 512 1155 608">Inne terapie, N=155*</th> <th data-bbox="1155 512 1344 608">Pregabalina w monoterapii, N=473*</th> <th data-bbox="1344 512 1538 608">Pregabalina w terapii skojarzonej, N=676*</th> <th data-bbox="1538 512 1695 608">Wartość p**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="423 608 1695 635">Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 635 958 683">Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [efekt wielkości]</td> <td data-bbox="958 635 1155 683">-5,1 (5,6) [0,88]</td> <td data-bbox="1155 635 1344 683">-8,3 (6,3) [1,38]</td> <td data-bbox="1344 635 1538 683">-8,0 (5,9) [1,33]</td> <td data-bbox="1538 635 1695 683"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 683 958 730">Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [efekt wielkości]</td> <td data-bbox="958 683 1155 730">-2,2 (2,7) [0,66]</td> <td data-bbox="1155 683 1344 730">-2,9 (3,0) [0,91]</td> <td data-bbox="1344 683 1538 730">-3,0 (2,9) [0,94]</td> <td data-bbox="1538 683 1695 730"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 730 958 762">Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td data-bbox="958 730 1155 762">-7,4 (7,6) [0,88]</td> <td data-bbox="1155 730 1344 762">-11,2 (8,5) [1,33]</td> <td data-bbox="1344 730 1538 762">-11,0 (8,0) [1,29]</td> <td data-bbox="1538 730 1695 762"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 762 958 810">Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td data-bbox="958 762 1155 810">-0,9 (1,0) [1,13]</td> <td data-bbox="1155 762 1344 810">-1,5 (1,0) [1,88]</td> <td data-bbox="1344 762 1538 810">-1,4 (1,0) [1,75]</td> <td data-bbox="1538 762 1695 810"><0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="423 810 1695 837">Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ - VAS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 837 958 869">Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu] [mm]</td> <td data-bbox="958 837 1155 869">-25,0 (22,0) [1,63]</td> <td data-bbox="1155 837 1344 869">-40,1 (23,2) [2,75]</td> <td data-bbox="1344 837 1538 869">-37,1 (24,0) [2,42]</td> <td data-bbox="1538 837 1695 869"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 869 958 893">Średnia % zmiana (SD)</td> <td data-bbox="958 869 1155 893">35,6 (27,8)</td> <td data-bbox="1155 869 1344 893">56,4 (27,6)</td> <td data-bbox="1344 869 1538 893">50,7 (27,4)</td> <td data-bbox="1538 869 1695 893"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 893 958 917">Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#</td> <td data-bbox="958 893 1155 917">32,9</td> <td data-bbox="1155 893 1344 917">62,8</td> <td data-bbox="1344 893 1538 917">56,3</td> <td data-bbox="1538 893 1695 917"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 917 958 963">Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)</td> <td data-bbox="958 917 1155 963">20,0 (26,9)</td> <td data-bbox="1155 917 1344 963">36,3 (29,7)</td> <td data-bbox="1344 917 1538 963">30,7 (28,9)</td> <td data-bbox="1538 917 1695 963"><0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="423 963 1695 1011">*Całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich pacjentów były dostępne pełne dane; **wartości p podane w publikacji referencyjnej; # pacjenci z redukcją nasilenia bólu o $\geq 50\%$ w kwestionariuszu SF-MPQ VAS.</p> <p data-bbox="423 1038 1695 1166">W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym radikulopatią, nieleczonych wcześniej pregabalina, odnotowano istotne statystycznie i klinicznie obniżenie intensywności bólu ocenianego w kwestionariuszu SF-MPQ względem wartości początkowych zarówno w grupach badanych, leczonych pregabalina jak i w grupie kontrolnej. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupach pacjentów stosujących pregabalina wykazano istotną statystycznie redukcję nasilenia bólu w skali SF-MPQ ($p < 0,0001$) jak również wzrost liczby dni bez bólu/z łagodnym bólem ($p < 0,0001$).</p> <p data-bbox="423 1193 1695 1286">Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem depresji w skali HADS, niesprawnością w skali SDI oraz jakością życia w skali EQ-5D, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina [26].</p>	Punkt końcowy	Inne terapie, N=155*	Pregabalina w monoterapii, N=473*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=676*	Wartość p**	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ					Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [efekt wielkości]	-5,1 (5,6) [0,88]	-8,3 (6,3) [1,38]	-8,0 (5,9) [1,33]	<0,001	Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [efekt wielkości]	-2,2 (2,7) [0,66]	-2,9 (3,0) [0,91]	-3,0 (2,9) [0,94]	<0,001	Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]	-7,4 (7,6) [0,88]	-11,2 (8,5) [1,33]	-11,0 (8,0) [1,29]	<0,001	Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-0,9 (1,0) [1,13]	-1,5 (1,0) [1,88]	-1,4 (1,0) [1,75]	<0,001	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ - VAS					Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu] [mm]	-25,0 (22,0) [1,63]	-40,1 (23,2) [2,75]	-37,1 (24,0) [2,42]	<0,001	Średnia % zmiana (SD)	35,6 (27,8)	56,4 (27,6)	50,7 (27,4)	<0,001	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	32,9	62,8	56,3	<0,001	Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	20,0 (26,9)	36,3 (29,7)	30,7 (28,9)	<0,001	
Punkt końcowy	Inne terapie, N=155*	Pregabalina w monoterapii, N=473*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=676*	Wartość p**																																																					
Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ																																																									
Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [efekt wielkości]	-5,1 (5,6) [0,88]	-8,3 (6,3) [1,38]	-8,0 (5,9) [1,33]	<0,001																																																					
Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [efekt wielkości]	-2,2 (2,7) [0,66]	-2,9 (3,0) [0,91]	-3,0 (2,9) [0,94]	<0,001																																																					
Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]	-7,4 (7,6) [0,88]	-11,2 (8,5) [1,33]	-11,0 (8,0) [1,29]	<0,001																																																					
Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-0,9 (1,0) [1,13]	-1,5 (1,0) [1,88]	-1,4 (1,0) [1,75]	<0,001																																																					
Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ - VAS																																																									
Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu] [mm]	-25,0 (22,0) [1,63]	-40,1 (23,2) [2,75]	-37,1 (24,0) [2,42]	<0,001																																																					
Średnia % zmiana (SD)	35,6 (27,8)	56,4 (27,6)	50,7 (27,4)	<0,001																																																					
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	32,9	62,8	56,3	<0,001																																																					
Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	20,0 (26,9)	36,3 (29,7)	30,7 (28,9)	<0,001																																																					

Referencja	Wyniki				Wnioski
	Punkt końcowy	Inne terapie, N=155*	Pregabalina w monoterapii, N=473*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=676*	Wartość p**
	Nasilenie depresji i lęku w skali HADS, średnia (SD) [wielkość efektu]				
	Depresja (w skali 0-21)	-2,5 (4,0) [0,55]	-3,9 (4,3) [0,87]	-3,8 (4,2) [0,86]	<0,001
	Lęk (w skali 0-21)	-2,2 (3,4) [0,56]	-3,8 (4,0) [0,97]	-3,6 (3,6) [0,95]	<0,001
	Ocena niesprawności w skali SDI; średnia (SD) [wielkość efektu]				
	Niesprawność (w skali 0-30); suma 3 składowych	-5,7 (5,9) [0,95]	-9,2 (6,5) [1,59]	-8,9 (6,3) [1,65]	<0,001
	Odczuwany stres (w skali 0-100)	-1,8 (2,1) [0,86]	-3,0 (2,3) [1,43]	-2,8 (2,2) [1,47]	<0,001
	Odczuwalne wsparcie społeczne, % (w skali 0-100)	-1,4 (1,8) [0,06]	-2,4 (2,4) [0,11]	-1,2 (1,9) [0,05]	0,004
	Ocena jakości życia w skali EQ-5D				
	VAS (w skali 0-100), średnia (SD) [wielkość efektu]	18,6 (22,3) [1,08]	29,2 (22,2) [1,60]	29,5 (21,2) [1,69]	<0,001
	Moblność, n (%)#	77 (50,7)	303 (65,3)	410 (61,1)	<0,001
	Samoopieka, n (%)#	90 (59,2)	360 (77,6)	487 (72,9)	<0,001
	Dzienna aktywność, n (%)#	50 (32,9)	252 (54,7)	306 (45,7)	<0,001
	Brak bólu, n (%)	26 (17,1)	165 (35,7)	160 (23,9)	<0,001
	Brak lęku/depresji, n (%)	74 (49,0)	302 (65,1)	388 (58,3)	0,002
	Uzyskane QALY, średnia (SD)	0,0284 (0,0409)	0,0407 (0,0389)	0,0427 (0,0369)	<0,001
	*Całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich pacjentów były dostępne pełne dane; **wartości p podane w publikacji referencyjnej; #pacjenci nie raportujący żadnych problemów w tym obszarze.				
	Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z jakością snu ocenianą w skali MOS, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina [26].				
	Punkt końcowy	Inne terapie, N=155*	Pregabalina w monoterapii, N=473*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=676*	Wartość p**
	Ocena snu w skali MOS (oceniana w skali 0-100; za wyjątkiem liczby godzin); średnia (SD) [efekt wielkości]				
	Łączny indeks	-9,3 (16,0) [0,55]	-17,3 (18,1) [1,01]	-17,3 (18,1) [1,01]	<0,001
	Zaburzenia snu	-11,2 (18,5) [0,56]	-19,3 (20,1) [0,99]	-20,0 (19,8) [1,02]	<0,001
	Chrapanie	0,9 (23,2) [0,03]	-5,5 (23,6) [0,19]	-5,1 (20,8) [0,18]	0,001
	Zadyszka	-2,1 (27,0) [0,08]	-10,7 (23,8) [0,40]	-12,3 (24,7) [0,47]	<0,001
	Długość snu [godz.]	0,4 (1,2) [0,27]	0,9 (1,3) [0,64]	1,0 (1,2) [0,77]	<0,001
	Dostateczność snu (100-0)	11,3 (21,5) [0,48]	21,2 (25,3) [0,92]	20,7 (24,3) [0,89]	<0,001
	Senność w ciągu dnia	-5,6 (18,9) [0,29]	-10,9 (19,6) [0,57]	-9,5 (19,6) [0,50]	<0,001
	*Całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich pacjentów były dostępne pełne dane; **wartości p podane w publikacji referencyjnej.				

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>Odnotowano istotną statystycznie redukcję depresji i lęku w skali HADS, redukcję niesprawności w skali SDI, poprawę jakości życia w skali EQ-5D oraz jakości snu w skali MOS względem wartości początkowych zarówno w grupach badanych, leczonych pregabalina jak i w grupie kontrolnej. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupach pacjentów stosujących pregabalina wykazano istotnie większą poprawę ocenianych parametrów, w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W suppopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej pregabalina, nie ukończyło badania z powodu zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,2% pacjentów w grupie badanej I (pregabalina w monoterapii); - 1,0% pacjentów w grupie badanej II (pregabalina w terapii skojarzonej); - 0% w grupie kontrolnej (inne terapie). 	
<p style="text-align: center;">Badanie o akronimie LIDO</p> <p style="text-align: center;">Saldaña 2012 [27], Pérez 2009 [28], Navarro 2010 [29], Pérez 2013 [30]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (391 lekarzy pierwszego kontaktu z różnych regionów Hiszpanii) obserwacyjne, typu IIIB (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z opornym bólem neuropatycznym (związany z neuropatią cukrzycową, nerwobólem popółpaścowym, nerwobólem nerwu trójdzielnego).</p> <p>Do badania zrekrutowano łącznie 1845 pacjentów. W zidentyfikowanych publikacjach przedstawiono analizy wtórne (<i>post-hoc</i>) wyników badania LIDO, w których uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - subpopulację pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny [29], [30] (grupa badana I: pregabalina w monoterapii, N= 598; grupa badana II: pregabalina w terapii skojarzonej, N=589; grupa kontrolna: inne terapie, N=167); - subpopulację pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego [28]; N=65 (grupa badana I: pregabalina w monoterapii, N= 36; grupa badana II: pregabalina w terapii skojarzonej, N=29); - subpopulację pacjentów stosujących wcześniej gabapentynę [27] N=174 (grupa badana I: pregabalina w monoterapii, N= 100; grupa badana II: pregabalina w terapii skojarzonej, N=74). <p>Badanie miało charakter nieinterwencyjny; rodzaj zastosowanego leczenia przeciwbólowego był zależny od oceny klinicznej i decyzji lekarza opiekującego się danym pacjentem. Każdy z lekarzy uczestniczących w badaniu rekrutował 4 pierwszych pacjentów spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W grupie badanej I pacjenci stosowali pregabalina w monoterapii (w zastępstwie dotychczas stosowanego leczenia; brak danych dotyczących dawkowania), w grupie badanej II - pregabalina w terapii skojarzonej (dodana do stosowanego dotychczas leczenia; brak danych na temat dawkowania) natomiast w grupie kontrolnej - inne terapie (inne dostępne leki przeciwbólowe, w zależności od decyzji lekarza; brak danych na temat dawkowania)</p> <p style="text-align: center;">Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.</p> <p><u>Skuteczność – dane z analizy wtórnej w subpopulacji pacjentów nie stosujących wcześniej pregabaliny na podstawie referencji [29], [30]</u></p> <p>W referencji [29] podano, że w grupie badanej I (pregabalina w monoterapii): 577/598 (96,5%) pacjentów ukończyło badania; w grupie badanej II (pregabalina w terapii skojarzonej): 575/589 (97,6%) pacjentów natomiast w grupie kontrolnej (inne terapie) 157/167 (94%) pacjentów.</p> <p>Wyjściowo pacjenci z grup badanych, stosujących pregabalina byli bardziej obciążeni, niż pacjenci leczeni innymi terapiami: cechowali się istotnie większym nasileniem bólu w kwestionariuszu DN4, SF-MPQ, zaburzeniami snu w skali MOS, nasileniem depresji w skali HADS, gorszą jakością życia w skali EQ-5D [29], [30].</p>	<p>W warunkach rzeczywistej praktyki medycznej, pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego, otrzymujący pregabalina w monoterapii jak i w terapii skojarzonej doświadczali znacznej redukcji nasilenia bólu oraz wynikających z tego aspektów, takich jak poprawa jakości snu, nastroju, sprawności oraz jakości życia związanej ze zdrowiem.</p>

Referencja	Wyniki				Wnioski
	<p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem bólu po leczeniu pregabalina i innymi terapiami, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina [29].</p>				
	Punkt końcowy	Inne terapie, N=157*	Pregabalina w monoterapii, N=577*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=575*	Wartość p**
	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ				
	Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]	-4,6 (5,4) [0,85]	-8,8 (5,9) [1,44]	-8,0 (5,8) [1,36]	<0,001
	Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [wielkość efektu]	-1,8 (2,8) [0,53]	-3,3 (2,9) [1,03]	-3,2 (2,8) [0,97]	<0,001
	Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]	-6,4 (7,4) [0,80]	-12,1 (8,1) [1,44]	-11,2 (7,8) [1,33]	<0,001
	Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-0,9 (1,1) [1,00]	-1,5 (1,0) [1,88]	-1,4 (1,0) [1,56]	<0,001
	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ - VAS				
	Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]	-22,8 (26,4) [1,27]	-38,9 (22,9) [2,56]	-36,8 (22,4) [2,34]	<0,001
	Średnia % zmiana (SD)	34,2 (29,1)	53,7 (27,7)	50,6 (24,8)	<0,001
	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	30,2	57,9	52,1	<0,001
	Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	25,5 (29,4)	35,0 (29,8)	29,8 (28,9)	<0,001
	<p>*Całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich pacjentów były dostępne pełne dane; **wartości p podane w publikacji referencyjnej; # pacjenci z redukcją nasilenia bólu o $\geq 50\%$ w kwestionariuszu SF-MPQ VAS.</p> <p>W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina, odnotowano istotnie statystycznie i klinicznie obniżenie intensywności bólu ocenianego w kwestionariuszu DN4 i SF-MPQ względem wartości początkowych, zarówno w grupach badanych, leczonych pregabalina jak i w grupie kontrolnej. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupie pacjentów stosujących pregabalina wykazano istotną statystycznie redukcję nasilenia bólu w skali SF-MPQ ($p < 0,0001$) jak również wzrost liczby dni bez bólu/z łagodnym bólem ($p < 0,0001$).</p>				
	<p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem depresji w skali HADS, niesprawnością w skali SDI oraz jakością życia w skali EQ-5D, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina [29].</p>				
	Punkt końcowy	Inne terapie, N=157*	Pregabalina w monoterapii, N=577*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=575*	Wartość p**
	Nasilenie depresji i lęku w skali HADS, średnia (SD) [efekt wielkości]				
	Depresja (w skali 0-21)	-1,7 (3,5) [0,43]	-4,2 (4,1) [0,98]	-4,0 (4,3) [0,89]	<0,001
	Lęk (w skali 0-21)	-2,1 (2,9) [0,57]	-4,3 (4,1) [1,05]	-3,7 (3,7) [0,90]	<0,001

Referencja	Wyniki				Wnioski
	Ocena niesprawności w skali SDI; średnia (SD) [efekt wielkości]				
	Niesprawność w skali 0-30 ^	-5,0 (5,5) [0,79]	-8,8 (6,4) [1,40]	-4,0 (6,1) [1,57]	<0,001
	Odczuwany stres (w skali 0-100)	-1,7 (2,0) [0,81]	-2,9 (2,2) [1,38]	-2,9 (2,2) [1,32]	<0,001
	Odczuwalne wsparcie społeczne, % (w skali 0-100)	-1,1 (21,4) [0,04]	0,5 (21,4) [0,02]	-0,4 (21,3) [0,02]	NS
	Ocena jakości życia w skali EQ-5D				
	VAS (w skali 0-100), średnia (SD) [wielkość efektu]	13,1 (18,7) [0,72]	27,9 (22,4) [1,52]	27,8 (21,7) [1,54]	<0,001
	Mobliwość, n (%)#	100 (65,4)	385 (67,8)	369 (65,7)	0,040
	Samoopieka, n (%)#	113 (73,9)	446 (78,8)	427 (76,0)	0,017
	Dzienna aktywność, n (%)#	74 (48,7)	341 (60,2)	270 (48,1)	<0,001
	Brak bólu, n (%)	25 (16,4)	204 (36,0)	148 (26,3)	<0,001
	Brak lęku/depresji, n (%)	74 (48,4)	377 (66,6)	312 (55,7)	<0,001
	NS – wynik nieistotny statystycznie; *Całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich pacjentów były dostępne pełne dane; **wartości p podane w publikacji referencyjnej; #pacjenci nie raportujący żadnych problemów w tym obszarze.				
	<p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z jakością snu ocenianą w skali MOS, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina [29].</p>				
		Punkt końcowy	Inne terapie, N=157*	Pregabalina w monoterapii, N=577*	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=575*
	Ocena snu s skali MOS (oceniana w skali 0-100; za wyjątkiem liczby godzin); średnia (SD) [efekt wielkości]				
	Łączny indeks	-9,6 (15,2) [0,56]	-19,1 (19,9) [1,00]	-17,7 (18,7) [1,02]	<0,001
	Zaburzenia snu (pozycje 1, 3, 7 i 8)	-10,1 (17,7) [0,53]	-21,5 (21,4) [1,00]	-20,3 (21,1) [1,01]	<0,001
	Chrapanie (pozycja 10)	-2,6 (18,2) [0,09]	-7,9 (24,1) [0,27]	-3,5 (22,8) [0,13]	<0,001
	Zadyszka (pozycja 5)	-6,4 (25,2) [0,22]	-14,4 (26,0) [0,52]	-13,0 (25,1) [0,51]	<0,001
	Dostateczność snu (pozycja 4 i 12) 100-0	10,9 (19,8) [0,48]	20,4 (27,1) [0,81]	20,3 (25,2) [0,90]	<0,001
	Długość snu [godz.] (pozycja 2)	0,6 (1,1) [0,50]	1,1 (1,4) [0,73]	1,0 (1,3) [0,71]	<0,001
	Senność w ciągu dnia (pozycje 6, 9 i 11)	-6,8 (19,0) [0,34]	-13,7 (21,0) [0,66]	-9,6 (19,1) [0,51]	<0,001
*Całkowita liczba analizowanych pacjentów; nie dla wszystkich pacjentów były dostępne pełne dane; **wartości p podane w publikacji referencyjnej.					
Odnotowano istotną statystycznie redukcję depresji i lęku w skali HADS, redukcję niesprawności w skali SDI, poprawę jakości życia w skali EQ-5D oraz jakości snu w skali MOS względem wartości początkowych zarówno w grupach badanych, leczonych pregabalina jak i w grupie kontrolnej. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupie pacjentów stosujących pregabalina wykazano istotnie większą poprawę ocenianych parametrów, w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym, nieleczonych wcześniej pregabalina.					
<u>Skuteczność – dane z analizy wtórnej w subpopulacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego, nieleczonych wcześniej pregabalina, na podstawie referencji [28]</u>					

Referencja	Wyniki				Wnioski																																																							
	<p>W analizie wtórnej [28] uwzględniono łącznie 65 chorych z nerwobólem nerwu trójdzielnego uczestniczących w badaniu LIDO: 26 w grupie badanej I stosujących pregabalinę w monoterapii i 29 w grupie badanej II, leczonych pregabalina stosowaną w terapii skojarzonej (add-on). Średnia dawka pregabaliny stosowanej w monoterapii wynosiła 196 mg/dobę, natomiast pregabaliny stosowanej w terapii skojarzonej - 234 mg/dobę.</p>																																																											
	<p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem bólu po leczeniu pregabalina i innymi terapiami, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem nerwu trójdzielnego, nieleczonych wcześniej pregabalina [28].</p>																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="412 560 891 660">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="891 560 1102 660">Łącznie, N=65</th> <th data-bbox="1102 560 1299 660">Pregabalina w monoterapii, N=36</th> <th data-bbox="1299 560 1496 660">Pregabalina w terapii skojarzonej, N=29</th> <th data-bbox="1496 560 1711 660">Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="412 660 1711 687">Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 687 891 735">Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td data-bbox="891 687 1102 735">-7,8 (5,9) # [1,24]</td> <td data-bbox="1102 687 1299 735">-9,3 (5,6) # [1,48]</td> <td data-bbox="1299 687 1496 735">-5,8 (5,8) # [0,91]</td> <td data-bbox="1496 687 1711 735"><0,008</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 735 891 783">Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [wielkość efektu]</td> <td data-bbox="891 735 1102 783">-3,4 (2,8) # [0,97]</td> <td data-bbox="1102 735 1299 783">-3,7 (2,6) # [1,06]</td> <td data-bbox="1299 735 1496 783">-3,0 (3,0) # [0,86]</td> <td data-bbox="1496 735 1711 783">0,191</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 783 891 815">Łącznie, średnia (SD) [efekt wielkości]</td> <td data-bbox="891 783 1102 815">-11,1 (7,5) # [1,25]</td> <td data-bbox="1102 783 1299 815">-13,1 (8,1) # [1,41]</td> <td data-bbox="1299 783 1496 815">-8,8 (7,1) # [1,02]</td> <td data-bbox="1496 783 1711 815">0,012</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 815 891 863">Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td data-bbox="891 815 1102 863">-1,6 (1,2) # [1,78]</td> <td data-bbox="1102 815 1299 863">-1,8 (1,1) # [2,00]</td> <td data-bbox="1299 815 1496 863">-1,3 (1,3) # [1,56]</td> <td data-bbox="1496 815 1711 863">0,112</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="412 863 1711 890">Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ – VAS w poprzedzającym tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 890 891 938">Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]</td> <td data-bbox="891 890 1102 938">-40,0 (22,1) # [2,32]</td> <td data-bbox="1102 890 1299 938">-45,1 (20,9) # [3,11]</td> <td data-bbox="1299 890 1496 938">-33,7 (22,2) # [1,67]</td> <td data-bbox="1496 890 1711 938">0,038</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 938 891 970">Średnia % zmiana (SD)</td> <td data-bbox="891 938 1102 970">59,4 (25,0)</td> <td data-bbox="1102 938 1299 970">61,0 (23,7)</td> <td data-bbox="1299 938 1496 970">48,2 (25,2)</td> <td data-bbox="1496 938 1711 970">0,042</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 970 891 1002">Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#</td> <td data-bbox="891 970 1102 1002">59,4</td> <td data-bbox="1102 970 1299 1002">63,9</td> <td data-bbox="1299 970 1496 1002">53,6</td> <td data-bbox="1496 970 1711 1002">0,413</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 1002 891 1038">Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)</td> <td data-bbox="891 1002 1102 1038">34,6 (29,3)</td> <td data-bbox="1102 1002 1299 1038">39,1 (31,0)</td> <td data-bbox="1299 1002 1496 1038">29,0 (26,4)</td> <td data-bbox="1496 1002 1711 1038">0,168</td> </tr> </tbody> </table>					Punkt końcowy	Łącznie, N=65	Pregabalina w monoterapii, N=36	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=29	Wartość p*	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ					Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]	-7,8 (5,9) # [1,24]	-9,3 (5,6) # [1,48]	-5,8 (5,8) # [0,91]	<0,008	Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [wielkość efektu]	-3,4 (2,8) # [0,97]	-3,7 (2,6) # [1,06]	-3,0 (3,0) # [0,86]	0,191	Łącznie, średnia (SD) [efekt wielkości]	-11,1 (7,5) # [1,25]	-13,1 (8,1) # [1,41]	-8,8 (7,1) # [1,02]	0,012	Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-1,6 (1,2) # [1,78]	-1,8 (1,1) # [2,00]	-1,3 (1,3) # [1,56]	0,112	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ – VAS w poprzedzającym tygodniu					Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]	-40,0 (22,1) # [2,32]	-45,1 (20,9) # [3,11]	-33,7 (22,2) # [1,67]	0,038	Średnia % zmiana (SD)	59,4 (25,0)	61,0 (23,7)	48,2 (25,2)	0,042	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	59,4	63,9	53,6	0,413	Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	34,6 (29,3)	39,1 (31,0)	29,0 (26,4)	0,168
	Punkt końcowy	Łącznie, N=65	Pregabalina w monoterapii, N=36	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=29		Wartość p*																																																						
	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ																																																											
	Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]	-7,8 (5,9) # [1,24]	-9,3 (5,6) # [1,48]	-5,8 (5,8) # [0,91]		<0,008																																																						
	Afektywna komponenta bólu, średnia (SD), [wielkość efektu]	-3,4 (2,8) # [0,97]	-3,7 (2,6) # [1,06]	-3,0 (3,0) # [0,86]		0,191																																																						
	Łącznie, średnia (SD) [efekt wielkości]	-11,1 (7,5) # [1,25]	-13,1 (8,1) # [1,41]	-8,8 (7,1) # [1,02]		0,012																																																						
	Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-1,6 (1,2) # [1,78]	-1,8 (1,1) # [2,00]	-1,3 (1,3) # [1,56]		0,112																																																						
	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ – VAS w poprzedzającym tygodniu																																																											
	Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]	-40,0 (22,1) # [2,32]	-45,1 (20,9) # [3,11]	-33,7 (22,2) # [1,67]		0,038																																																						
	Średnia % zmiana (SD)	59,4 (25,0)	61,0 (23,7)	48,2 (25,2)		0,042																																																						
	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	59,4	63,9	53,6		0,413																																																						
	Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	34,6 (29,3)	39,1 (31,0)	29,0 (26,4)		0,168																																																						
<p>*wartość p podana w publikacji referencyjnej; dla porównania między grupami; ^p<0,0001 względem wartości początkowej; # pacjenci z redukcją nasilenia bólu o ≥50% w kwestionariuszu SF-MPQ VAS.</p>																																																												
<p>W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem nerwu trójdzielnego, nieleczonych wcześniej pregabalina, odnotowano istotne statystycznie obniżenie intensywności bólu ocenianego w kwestionariuszu DN4 i SF-MPQ względem wartości początkowych w obu grupach badanych, leczonych pregabalina. W grupie leczonej pregabalina w monoterapii wykazano istotnie statystycznie (p<0,05) większą redukcję nasilenia bólu oraz średniej intensywności (łącznie) w skali SF-MPQ w porównaniu do grupy stosującej pregabalina w terapii skojarzonej.</p>																																																												
<p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem depresji w skali HADS, niesprawnością w skali SDI oraz jakością życia w skali EQ-5D, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem nerwu trójdzielnego, nieleczonych wcześniej pregabalina [28].</p>																																																												

Referencja	Wyniki				Wnioski
	Punkt końcowy	Łącznie, N=65	Pregabalina w monoterapii, N=36	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=29	Wartość p*
Nasilenie depresji i lęku w skali HADS, średnia (SD) [efekt wielkości]					
	Depresja (w skali 0-21)	-4,5 (4,2) \$ [1,02]	-5,1 (4,0) \$ [1,24]	-3,8 (4,4) \$ [0,78]	0,16
	Lęk (w skali 0-21)	-3,8 (3,5) \$ [0,95]	-4,4 (3,8) \$ [1,07]	-3,1 (3,1) \$ [0,79]	0,059
Ocena niesprawności w skali SDI; średnia (SD) [efekt wielkości]					
	Niesprawność (w skali 0-30) (suma 3 składowych)	-8,6 (5,9) \$ [1,59]	-9,0 (6,3) \$ [1,58]	-8,2 (5,4) \$ [1,64]	0,301
	Odczuwany stres (w skali 0-100)	-3,1 (2,3) \$ [1,82]	-3,2 (2,5) \$ [1,68]	-3,0 (2,2) \$ [2,00]	0,253
	Odczuwalne wsparcie społeczne, % (w skali 0-100)	0,8 (18,4) [0,03]	-2,4 (22,1) [0,12]	4,8 (11,9) \$ [0,18]	0,137
Ocena jakości życia w skali EQ-5D					
	VAS (w skali 0-100), średnia (SD) [wielkość efektu]	31,6 (22,2) \$ [1,67]	35,7 (20,3) \$ [1,88]	26,6 (23,8) \$ [1,42]	0,119
	Mobilność, n (%) #	45 (73,8) \$	25 (75,8) \$	20 (71,4) \$	0,927
	Samoopieka, n (%) #	49 (80,3) \$	29 (87,9) \$	20 (71,4)	0,096
	Dzienna aktywność, n (%) #	33 (68,8) \$	22 (68,8) \$	11 (39,3)	0,015
	Brak bólu, n (%)	19 (31,1) \$	13 (39,4) \$	6 (21,4) \$	0,048
	Brak lęku/depresji, n (%)	41 (69,5) \$	26 (78,8) \$	15 (57,7) \$	0,046
	Uzyskane QALY, średnia (SD)	0,0388 (0,0374)	0,0491 (0,0403)	0,0267 (0,0300)	0,021
*wartość p podana w publikacji referencyjnej; dla porównania między grupami; ^p<0,0001 względem wartości początkowej; # pacjenci nie raportujący żadnych problemów w danym obszarze; \$ p<0,05 względem wartości początkowych.					
Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z jakością snu ocenianą w skali MOS, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem nerwu trójdzielnego, nieleczonych wcześniej pregabalina [28].					
	Punkt końcowy	Łącznie, N=65	Pregabalina w monoterapii, N=36	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=29	Wartość p*
Ocena snu s akali MOS (oceniana w skali 0-100; za wyjątkiem liczby godzin); średnia (SD) [wielkość efektu]					
	Łączny indeks	-17,9 (19,6) [1,18]	-18,1 (19,3) [1,20]	-17,6 (20,2) [1,13]	0,736
	Zaburzenia snu (pozycje 1, 3, 7 i 8)	-20,3 (22,9) [1,03]	-22,0 (21,5) [1,15]	-18,3 (24,8) [0,88]	0,322
	Chrapanie (pozycja 10)	-7,7 (23,0) [0,27]	-8,5 (24,5) [0,31]	-6,7 (21,5) [0,27]	0,453
	Zadyszka (pozycja 5)	-11,1 (27,5) [0,47]	-8,5 (28,3) [0,38]	-14,3 [26,6] [0,56]	0,293
	Dostateczność snu (pozycja 4 i 12) 100-0	20,3 (28,0) [0,93]	21,2 (30,2) [0,93]	19,3 (25,8) [0,91]	0,814
	Długość snu [godz.] (pozycja 2)	1,0 (1,2) [0,78]	1,0 (1,1) [0,67]	1,0 (1,3) [0,90]	0,965
	Senność w ciągu dnia (pozycje 6, 9 i 11)	-11,9 (19,1) [0,70]	-11,3 (20,9) [0,67]	-12,6 (17,2) [0,74]	0,816

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																							
	<p>*wartość p podana w publikacji referencyjnej; dla porównania między grupami; \$ p<0,05 względem wartości początkowych.</p> <p>W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem nerwu trójdzielnego, nieleczonych wcześniej pregabalina, odnotowano istotną statystycznie redukcję depresji i lęku w skali HADS, redukcję niesprawności w skali SDI, poprawę jakości życia w skali EQ-5D oraz jakości snu w skali MOS względem wartości początkowych w obu badanych grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami w zakresie zmiany nasilenia depresji i lęku w skali HADS, niesprawności w skali SDI oraz jakości snu w skali MOS. W grupie leczonej pregabalina w monoterapii wykazano istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszy odsetek pacjentów bez problemów w codziennej aktywności, nie odczuwających bólu, lęku i depresji w skali EQ-5D, oraz większą liczbę uzyskanych QALY, w porównaniu do grupy stosującej pregabalina w terapii skojarzonej.</p> <p><u>Skuteczność – dane z analizy wtórnej w subpopulacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego, leczonych wcześniej gabapentyną, na podstawie referencji [27]</u></p> <p>W analizie wtórnej [27] uwzględniono łącznie 174 chorych stosujących wcześniej gabapentynę, uczestniczących w badaniu LIDO: 100 w grupie badanej I stosujących pregabalina w monoterapii i 74 w grupie badanej II, leczonych pregabalina stosowaną w terapii skojarzonej (add-on). Średnia dawka pregabaliny stosowanej w monoterapii wynosiła 219 mg/dobę, natomiast pregabaliny stosowanej w terapii skojarzonej 222 mg/dobę.</p> <p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem bólu po leczeniu pregabalina i innymi terapiami, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym leczonych wcześniej gabapentyną ale nieleczonych wcześniej pregabalina [27].</p> <table border="1" data-bbox="423 871 1693 1321"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Łącznie, N=174</th> <th>Pregabalina w monoterapii, N=100</th> <th>Pregabalina w terapii skojarzonej, N=74</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ</td> </tr> <tr> <td>Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td>-7,1 (4,7) ^ [1,11]</td> <td>-6,9 (4,8) ^ [1,15]</td> <td>-31,0 (23,3) ^ [1,87]</td> <td>0,294</td> </tr> <tr> <td>Afektywna komponenta bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td>-2,8 (2,7) ^ [0,78]</td> <td>-2,4 (2,5) ^ [0,75]</td> <td>-3,4 (3,0) ^ [0,89]</td> <td>0,542</td> </tr> <tr> <td>Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td>-9,9 (6,8) ^ [1,06]</td> <td>-9,3 (6,7) ^ [1,08]</td> <td>-10,8 (6,8) ^ [1,11]</td> <td>0,403</td> </tr> <tr> <td>Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td>-1,3 (1,0) ^ [1,30]</td> <td>-1,4 (0,9) ^ [1,40]</td> <td>-1,3 (1,1) ^ [1,30]</td> <td>0,051</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ – VAS</td> </tr> <tr> <td>Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]</td> <td>-31,9 (22,1) ^ [1,87]</td> <td>-32,6 (21,2) ^ [1,88]</td> <td>-31,0 (23,3) ^ [1,87]</td> <td>0,646</td> </tr> <tr> <td>Średnia % zmiana (SD)</td> <td>-46,2 (23,7) ^</td> <td>-48,8 (23,3) ^</td> <td>-42,5 (24,1) ^</td> <td>0,096</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#</td> <td>42,5</td> <td>48,5</td> <td>34,3</td> <td>0,068</td> </tr> <tr> <td>Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)</td> <td>25,8 (27,4)</td> <td>29,5 (29,4)</td> <td>20,7 (23,5)</td> <td>0,039</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wartość p podana w publikacji referencyjnej; dla porównania między grupami; ^p<0,01 względem wartości początkowej; # pacjenci z redukcją nasilenia bólu o ≥50% w kwestionariuszu SF-MPQ VAS.</p>	Punkt końcowy	Łącznie, N=174	Pregabalina w monoterapii, N=100	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=74	Wartość p*	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ					Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]	-7,1 (4,7) ^ [1,11]	-6,9 (4,8) ^ [1,15]	-31,0 (23,3) ^ [1,87]	0,294	Afektywna komponenta bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-2,8 (2,7) ^ [0,78]	-2,4 (2,5) ^ [0,75]	-3,4 (3,0) ^ [0,89]	0,542	Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]	-9,9 (6,8) ^ [1,06]	-9,3 (6,7) ^ [1,08]	-10,8 (6,8) ^ [1,11]	0,403	Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-1,3 (1,0) ^ [1,30]	-1,4 (0,9) ^ [1,40]	-1,3 (1,1) ^ [1,30]	0,051	Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ – VAS					Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]	-31,9 (22,1) ^ [1,87]	-32,6 (21,2) ^ [1,88]	-31,0 (23,3) ^ [1,87]	0,646	Średnia % zmiana (SD)	-46,2 (23,7) ^	-48,8 (23,3) ^	-42,5 (24,1) ^	0,096	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	42,5	48,5	34,3	0,068	Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	25,8 (27,4)	29,5 (29,4)	20,7 (23,5)	0,039	
Punkt końcowy	Łącznie, N=174	Pregabalina w monoterapii, N=100	Pregabalina w terapii skojarzonej, N=74	Wartość p*																																																					
Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ																																																									
Sensoryczna komponenta bólu; średnia (SD) [wielkość efektu]	-7,1 (4,7) ^ [1,11]	-6,9 (4,8) ^ [1,15]	-31,0 (23,3) ^ [1,87]	0,294																																																					
Afektywna komponenta bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-2,8 (2,7) ^ [0,78]	-2,4 (2,5) ^ [0,75]	-3,4 (3,0) ^ [0,89]	0,542																																																					
Łącznie, średnia (SD) [wielkość efektu]	-9,9 (6,8) ^ [1,06]	-9,3 (6,7) ^ [1,08]	-10,8 (6,8) ^ [1,11]	0,403																																																					
Aktualna intensywność bólu, średnia (SD) [wielkość efektu]	-1,3 (1,0) ^ [1,30]	-1,4 (0,9) ^ [1,40]	-1,3 (1,1) ^ [1,30]	0,051																																																					
Nasilenie bólu w kwestionariuszu SF-MPQ – VAS																																																									
Średnia zmiana, (SD) [wielkość efektu]	-31,9 (22,1) ^ [1,87]	-32,6 (21,2) ^ [1,88]	-31,0 (23,3) ^ [1,87]	0,646																																																					
Średnia % zmiana (SD)	-46,2 (23,7) ^	-48,8 (23,3) ^	-42,5 (24,1) ^	0,096																																																					
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)#	42,5	48,5	34,3	0,068																																																					
Skumulowana liczba dni bez bólu/z łagodnym bólem (VAS<40 mm), średnia (SD)	25,8 (27,4)	29,5 (29,4)	20,7 (23,5)	0,039																																																					

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																																																										
	<p>W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym leczonych wcześniej gabapentyną, odnotowano istotne statystycznie ($p < 0,01$) obniżenie intensywności bólu ocenianego w kwestionariuszu DN4 i SF-MPQ względem wartości początkowych w obu grupach badanych, leczonych pregabalina. W grupie leczonej pregabalina w monoterapii wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcję skumulowanej liczby dni bez bólu/z łagodnym bólem w porównaniu do grupy stosującej pregabalina w terapii skojarzonej. W przypadku pozostałych punktów końcowych związanych z nasileniem bólu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami.</p> <p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z nasileniem depresji w skali HADS, niesprawnością w skali SDS oraz jakością życia w skali EQ-5D, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym leczonych wcześniej gabapentyną ale nieleczonych wcześniej pregabalina [27].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>łącznie, N=174</th> <th>Pregabalina w monoterapii, N= 100</th> <th>Pregabalina w terapii skojarzonej, N= 74</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Nasilenie depresji i lęku w skali HADS, średnia (SD) [wielkość efektu]</td> </tr> <tr> <td>Depresja (w skali 0-21)</td> <td>-4,5 (3,9) ^ [0,97]</td> <td>-4,4 (3,2) ^ [0,98]</td> <td>-4,5 (4,7) ^ [0,98]</td> <td>0,032</td> </tr> <tr> <td>Lęk (w skali 0-21)</td> <td>-4,1 (3,7) ^ [0,85]</td> <td>-4,2 (3,8) ^ [0,84]</td> <td>-4,0 (3,6) ^ [1,00]</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Ocena niesprawności w skali SDS; średnia (SD) [wielkość efektu]</td> </tr> <tr> <td>Niesprawność (w skali 0-30)</td> <td>-7,5 (6,2) ^ [1,09]</td> <td>-6,8 (5,8) ^ [0,94]</td> <td>-8,5 (6,5) ^ [1,57]</td> <td>0,269*</td> </tr> <tr> <td>Odczuwany stres (w skali 0-10)</td> <td>-2,4 (2,1) ^ [1,04]</td> <td>-2,2 (2,0) ^ [0,92]</td> <td>-2,8 (2,2) ^ [1,47]</td> <td>0,497</td> </tr> <tr> <td>Odczuwalne wsparcie społeczne, % (w skali 0-100)</td> <td>1,2 (17,9) [0,05]</td> <td>3,6 (71,0) [0,16]</td> <td>-2,0 (18,6) [0,09]</td> <td>0,213</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Ocena jakości życia w skali EQ-5D</td> </tr> <tr> <td>VAS (w skali 0-100), średnia (SD) [wielkość efektu]</td> <td>27,3 (18,2) ^ [1,62]</td> <td>27,5 (18,3) ^ [1,64]</td> <td>27,0 (18,2) ^ [1,59]</td> <td>0,855</td> </tr> <tr> <td>Problemy z mobilnością, n (%)</td> <td>52 (31,9) ^</td> <td>23 (24,5) ^</td> <td>29 (42,0) ^</td> <td>0,449</td> </tr> <tr> <td>Problemy z samoopieką, n (%)</td> <td>37 (23,0) ^</td> <td>11 (12,0) ^</td> <td>26 (37,7) ^</td> <td>0,041</td> </tr> <tr> <td>Problemy z codzienną aktywnością, n (%)</td> <td>78 (47,9) ^</td> <td>32 (34,4) ^</td> <td>46 (65,7) ^</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>Problemy z dyskomfortem/bólem, n (%)</td> <td>117 (67,2) ^</td> <td>59 (63,4) ^</td> <td>58 (84,1) ^</td> <td>0,225</td> </tr> <tr> <td>Problemy lękowe/depresyjne, n (%)</td> <td>66 (37,9) ^</td> <td>27 (29,3) ^</td> <td>39 (56,5) ^</td> <td>0,039</td> </tr> <tr> <td>Uzyskane QALY, średnia (SD)</td> <td>0,040 (0,031)</td> <td>0,040 (0,034)</td> <td>0,040 (0,027)</td> <td>0,820</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wartość p podana w publikacji referencyjnej; dla porównania między grupami; ^$p < 0,01$ względem wartości początkowej.</p> <p>Tabela. Średnie zmiany (wraz z wielkością efektu; ang. <i>size effect</i>) względem wartości początkowych dla parametrów związanych z jakością snu ocenianą w skali MOS, w subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym z przewlekłym bólem neuropatycznym leczonych wcześniej gabapentyną ale nieleczonych wcześniej pregabalina [27].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>łącznie, N=174</th> <th>Pregabalina w monoterapii, N= 100</th> <th>Pregabalina w terapii skojarzonej, N= 74</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Ocena snu s akali MOS (oceniana w skali 0-100; za wyjątkiem liczby godzin); średnia (SD) [wielkość efektu]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	łącznie, N=174	Pregabalina w monoterapii, N= 100	Pregabalina w terapii skojarzonej, N= 74	Wartość p*	Nasilenie depresji i lęku w skali HADS, średnia (SD) [wielkość efektu]					Depresja (w skali 0-21)	-4,5 (3,9) ^ [0,97]	-4,4 (3,2) ^ [0,98]	-4,5 (4,7) ^ [0,98]	0,032	Lęk (w skali 0-21)	-4,1 (3,7) ^ [0,85]	-4,2 (3,8) ^ [0,84]	-4,0 (3,6) ^ [1,00]	0,002	Ocena niesprawności w skali SDS; średnia (SD) [wielkość efektu]					Niesprawność (w skali 0-30)	-7,5 (6,2) ^ [1,09]	-6,8 (5,8) ^ [0,94]	-8,5 (6,5) ^ [1,57]	0,269*	Odczuwany stres (w skali 0-10)	-2,4 (2,1) ^ [1,04]	-2,2 (2,0) ^ [0,92]	-2,8 (2,2) ^ [1,47]	0,497	Odczuwalne wsparcie społeczne, % (w skali 0-100)	1,2 (17,9) [0,05]	3,6 (71,0) [0,16]	-2,0 (18,6) [0,09]	0,213	Ocena jakości życia w skali EQ-5D					VAS (w skali 0-100), średnia (SD) [wielkość efektu]	27,3 (18,2) ^ [1,62]	27,5 (18,3) ^ [1,64]	27,0 (18,2) ^ [1,59]	0,855	Problemy z mobilnością, n (%)	52 (31,9) ^	23 (24,5) ^	29 (42,0) ^	0,449	Problemy z samoopieką, n (%)	37 (23,0) ^	11 (12,0) ^	26 (37,7) ^	0,041	Problemy z codzienną aktywnością, n (%)	78 (47,9) ^	32 (34,4) ^	46 (65,7) ^	0,002	Problemy z dyskomfortem/bólem, n (%)	117 (67,2) ^	59 (63,4) ^	58 (84,1) ^	0,225	Problemy lękowe/depresyjne, n (%)	66 (37,9) ^	27 (29,3) ^	39 (56,5) ^	0,039	Uzyskane QALY, średnia (SD)	0,040 (0,031)	0,040 (0,034)	0,040 (0,027)	0,820	Punkt końcowy	łącznie, N=174	Pregabalina w monoterapii, N= 100	Pregabalina w terapii skojarzonej, N= 74	Wartość p*	Ocena snu s akali MOS (oceniana w skali 0-100; za wyjątkiem liczby godzin); średnia (SD) [wielkość efektu]					
Punkt końcowy	łącznie, N=174	Pregabalina w monoterapii, N= 100	Pregabalina w terapii skojarzonej, N= 74	Wartość p*																																																																																								
Nasilenie depresji i lęku w skali HADS, średnia (SD) [wielkość efektu]																																																																																												
Depresja (w skali 0-21)	-4,5 (3,9) ^ [0,97]	-4,4 (3,2) ^ [0,98]	-4,5 (4,7) ^ [0,98]	0,032																																																																																								
Lęk (w skali 0-21)	-4,1 (3,7) ^ [0,85]	-4,2 (3,8) ^ [0,84]	-4,0 (3,6) ^ [1,00]	0,002																																																																																								
Ocena niesprawności w skali SDS; średnia (SD) [wielkość efektu]																																																																																												
Niesprawność (w skali 0-30)	-7,5 (6,2) ^ [1,09]	-6,8 (5,8) ^ [0,94]	-8,5 (6,5) ^ [1,57]	0,269*																																																																																								
Odczuwany stres (w skali 0-10)	-2,4 (2,1) ^ [1,04]	-2,2 (2,0) ^ [0,92]	-2,8 (2,2) ^ [1,47]	0,497																																																																																								
Odczuwalne wsparcie społeczne, % (w skali 0-100)	1,2 (17,9) [0,05]	3,6 (71,0) [0,16]	-2,0 (18,6) [0,09]	0,213																																																																																								
Ocena jakości życia w skali EQ-5D																																																																																												
VAS (w skali 0-100), średnia (SD) [wielkość efektu]	27,3 (18,2) ^ [1,62]	27,5 (18,3) ^ [1,64]	27,0 (18,2) ^ [1,59]	0,855																																																																																								
Problemy z mobilnością, n (%)	52 (31,9) ^	23 (24,5) ^	29 (42,0) ^	0,449																																																																																								
Problemy z samoopieką, n (%)	37 (23,0) ^	11 (12,0) ^	26 (37,7) ^	0,041																																																																																								
Problemy z codzienną aktywnością, n (%)	78 (47,9) ^	32 (34,4) ^	46 (65,7) ^	0,002																																																																																								
Problemy z dyskomfortem/bólem, n (%)	117 (67,2) ^	59 (63,4) ^	58 (84,1) ^	0,225																																																																																								
Problemy lękowe/depresyjne, n (%)	66 (37,9) ^	27 (29,3) ^	39 (56,5) ^	0,039																																																																																								
Uzyskane QALY, średnia (SD)	0,040 (0,031)	0,040 (0,034)	0,040 (0,027)	0,820																																																																																								
Punkt końcowy	łącznie, N=174	Pregabalina w monoterapii, N= 100	Pregabalina w terapii skojarzonej, N= 74	Wartość p*																																																																																								
Ocena snu s akali MOS (oceniana w skali 0-100; za wyjątkiem liczby godzin); średnia (SD) [wielkość efektu]																																																																																												

Referencja	Wyniki					Wnioski	
	Łączny indeks (0-100)	-17,2 (16,6) \$ [0,90]	-19,3 (16,1) \$ [0,93]	-14,4 (17,4) \$ [0,94]	0,030		
	Zaburzenia snu (0-100)	-19,5 (19,9) \$ [0,87]	-22,0 (19,3) \$ [0,91]	-16,0 (20,8) \$ [0,86]	0,027		
	Chrapanie (0-100)	-2,8 (22,9) [0,11]	-5,2 (18,6) \$ [0,19]	0,6 (27,6) [0,02]	0,022		
	Zadyszka (0-100)	-11,8 (22,5) \$ [0,45]	-12,0 (22,5) [0,43]	-11,5 (22,7) \$ [0,49]	0,080		
	Długość snu [godz.]	1,0 (1,4) \$ [0,67]	1,2 (1,5) \$ [0,80]	0,8 (1,4) \$ [0,57]	0,046		
	Dostateczność snu (0-100)	20,6 (25,1) \$ [0,82]	18,8 (24,3) \$ [0,68]	22,9 (26,0) \$ [1,11]	0,692		
	Senność w ciągu dnia (0-100)	-10,4 (20,0) \$ [0,50]	12,2 (17,1) \$ [0,54]	-7,9 (23,2) \$ [0,44]	0,015		
	*wartość p podana w publikacji referencyjnej; dla porównania między grupami; \$ p<0,01 względem wartości początkowych.						
	<p>W populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem nerwu trójdzielnego, leczonych wcześniej gabapentyną, odnotowano istotną statystycznie redukcję depresji i lęku w skali HADS, redukcję niesprawności w skali SDI, poprawę jakości życia w skali EQ-5D oraz jakości snu w skali MOS względem wartości początkowych w obu badanych grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami z zakresie zmiany niesprawności w skali SDS i zdobytych QALY. W grupie leczonej pregabalina w monoterapii wykazano istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszy odsetek pacjentów bez problemów z samoopieką, dzienną aktywnością, nie odczuwających lęku i depresji w skali EQ-5D oraz istotnie statystycznie większą poprawę jakości snu (łączny indeks), w porównaniu do grupy stosującej pregabalina w terapii skojarzonej.</p> <p style="text-align: center;"><i>Ocena kosztów terapii - punkt końcowy nie stanowiący przedmiotu niniejszej analizy klinicznej.</i></p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Jedynie w referencji [29] podano informację, że w suppopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej pregabalina, nie ukończyło badania z powodu zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,8% pacjentów w grupie badanej I (pregabalina w monoterapii); - 0,3% pacjentów w grupie badanej II (pregabalina w terapii skojarzonej); - 2,4% w grupie kontrolnej (inne terapie). 						
Crawford 2016 [31]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, jednoramienne,, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków) obserwacyjne, typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów (N=128) z obwodowym bólem neuropatycznym. Dawkowanie i czasie trwania terapii pregabalina zależała od lekarzy przepisujących leki, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. Okres leczenia i obserwacji wynosił 3 miesiące. Dane zbierano za pomocą elektronicznego formularza zgłoszenia przypadku podczas wizyty wstępnej i podczas wszystkich kolejnych wizyt, w tym również monitorowano telefonicznie pacjentów.</p> <p>Badanie ukończyło 100/128 (78,1%) pacjentów; 28/128 (21,9) chorych nie ukończyło badania ponieważ zostało utraconych z okresu obserwacji lub wycofało się z 3- miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>Dane z zakresu skuteczności były dostępne dla 86 pacjentów, stosujących gabapentynę w momencie ostatniego kontaktu telefonicznego w czasie 3 miesięcy obserwacji. Średnia dawka pregabaliny wynosiła 81,5 mg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia (mediana 50 mg/dobę) i 240,7 mg/dobę po 3 miesiącach terapii (N=86; mediana 150 mg/dobę).</p> <p style="text-align: center;"><i>1. Ocena nasilenia bólu</i></p>					<p>Wyniki badania wskazują, że u niektórych pacjentów (2/3) dodanie pregabaliny do terapii obwodowego bólu neuropatycznego pomaga znacznie zmniejszyć intensywność bólu.</p>	

Referencja	Wyniki	Wnioski												
	<p>Stosowanie przez 3 miesiące pregabaliny wiązało się z istotną statystycznie redukcją intensywności bólu w 11-punktowej skali Likerta, względem wartości wyjściowych, w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średniego nasilenia bólu (zmiana: -2,2 punktu; $p < 0,01$; różnica istotna klinicznie); - nasilenia najgorszego odczuwanego bólu (zmiana: -2,1 punktu; $p < 0,001$; różnica istotna klinicznie); - nasilenia najłżejszego odczuwanego bólu (zmiana: -1,5 punktu; $p < 0,001$). <p>Największą redukcję nasilenia bólu w wyniku terapii pregabaliną zaobserwowano u pacjentów w wyjściowo wysoką intensywności bólu.</p> <p>W wyniku terapii pregabaliną odnotowano istotną/istotny statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - redukcję (-3,0 punktu; $p < 0,001$) wpływu bólu na zaburzenia snu, ocenianą w 11 punktowej skali Likerta; - wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o 0,16 w skali 0-1 oraz poprawę jakości życia w skali EQ-5D; - zwiększenie produktywności w przypadku aktywnych zawodowo pacjentów ($p = 0,0081$), zdolności do wykonywania codziennych czynności ($p = 0,0005$) oraz redukcję liczby godzin z bólem ($p = 0,001$). <p>Wykazano istotną klinicznie poprawę stanu pacjentów w skali PGIC (ang. Patient's global impression of change); 62% chorych oceniło poprawę jako bardzo dużą.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych; - 21/128 (16%) pacjentów zgłosiło łącznie 28 zdarzeń niepożądanych; z których 27 było w ocenie lekarza związanych z zastosowaniem pregabaliny; - do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych należały: zawroty głowy [<i>dizziness</i>] (5), sedacja (4), nudności (3), zawroty głowy [<i>vertigo</i>] (3) oraz wzrost masy ciała (3); - w przypadku 14/28 (50%) pacjentów, którzy nie ukończyli badania przyczyną były zdarzenia/działania niepożądane. 													
<p>Toth 2010 [32]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, kohortowe trójramienne, jednoośrodkowe (ośrodek w Kanadzie), obserwacyjne, typu IIIB[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>), przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym neuropatią obwodową. W grupie badanej I pacjenci (N=33), z odpowiedzią na wcześniejszą terapię gabapentyną, byli przestawieni na leczenie pregabaliną w dawce 150-600 mg/dobę (2x dobę). W grupie badanej II chorzy (N=36) nie odpowiadający na wcześniejszą terapię gabapentyną (definiowaną jako brak $\geq 30\%$ redukcji nasilenia bólu po jej podaniu), byli przestawieni na terapię pregabaliną dawce 150-600 mg/dobę (2x dobę). W grupie kontrolnej chorzy nie mogący zmienić leczenia na pregabalinę (N=47) stosowali nadal w sposób ciągły gabapentynę.</p> <p>Tabela. Dawki pregabaliny stanowiące ekwiwalent dawek gabapentyny, po zmianie terapii [32].</p> <table border="1" data-bbox="423 1185 1695 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="423 1185 1084 1241">Dzienna dawka gabapentyny przed przestawieniem na pregabalinę (mg/dobę)</th> <th data-bbox="1084 1185 1695 1241">Dzienna dawka pregabaliny (mg/dobę) po przestawieniu (stosowana 2x dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="423 1241 1084 1270">0-900</td> <td data-bbox="1084 1241 1695 1270">150</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 1270 1084 1299">901-1500</td> <td data-bbox="1084 1270 1695 1299">225</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 1299 1084 1327">1501-2100</td> <td data-bbox="1084 1299 1695 1327">300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 1327 1084 1356">2101-2700</td> <td data-bbox="1084 1327 1695 1356">450</td> </tr> <tr> <td data-bbox="423 1356 1084 1375">2700 lub wyższa</td> <td data-bbox="1084 1356 1695 1375">600</td> </tr> </tbody> </table>	Dzienna dawka gabapentyny przed przestawieniem na pregabalinę (mg/dobę)	Dzienna dawka pregabaliny (mg/dobę) po przestawieniu (stosowana 2x dobę)	0-900	150	901-1500	225	1501-2100	300	2101-2700	450	2700 lub wyższa	600	<p>Wyniki badania wskazują, że zastąpienie terapii gabapentyną przez pregabalinę może zapewnić dodatkową poprawę (redukcję) nasilenia bólu i poprawę jakości życia, w stosunku do stosowania gabapentyny, u pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym neuropatią obwodową.</p>
Dzienna dawka gabapentyny przed przestawieniem na pregabalinę (mg/dobę)	Dzienna dawka pregabaliny (mg/dobę) po przestawieniu (stosowana 2x dobę)													
0-900	150													
901-1500	225													
1501-2100	300													
2101-2700	450													
2700 lub wyższa	600													

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																																																								
	<p>Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>W grupie badanej I 32/33 (97,0%) pacjentów ukończyło badanie; w grupie badanej II 29/36 (80,6%) pacjentów a w grupie kontrolnej 40/47 (85,1%) chorych. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.</p> <p>Tabela. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa po 12 miesiącach terapii pregabaliną lub gabapentyną, w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym neuropatią obwodową [32].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Pregabalina (po odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną), N=32</th> <th>Pregabalina (po braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną); N=29</th> <th>Gabapentyna; N=40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka pregabaliny/gabapentyny po 12 miesiącach; średnia (SD) [mg/dobę]</td> <td>426 (116)</td> <td>434 (126)</td> <td>Nie dotyczy (dawka gabapentyny: 2280 [554])</td> </tr> <tr> <td>Nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD)</td> <td>3,6 (1,0) † ‡</td> <td>5,0 (1,3)</td> <td>5,9 (1,1)</td> </tr> <tr> <td>% poprawa nasilenia bólu w skali VAS od rozpoczęcia leczenia pregabaliną, średnia (SD)</td> <td>27 (13) ‡</td> <td>24 (11) §</td> <td>-4 (7)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Zdarzenia/działania niepożądane w trakcie terapii pregabaliną, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Sedacja</td> <td>3 (9)</td> <td>15 (52)</td> <td>10 (25)</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy</td> <td>3 (9)</td> <td>6 (21)</td> <td>3 (8)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęki obwodowe</td> <td>3 (9)</td> <td>3 (10)</td> <td>6 (15)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>3 (9)</td> <td>8 (28)</td> <td>7 (18)</td> </tr> <tr> <td>Suchość w ustach</td> <td>4 (13)</td> <td>4 (14)</td> <td>2 (5)</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Inne</td> <td>0</td> <td>2 (7)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Łącznie</td> <td>16</td> <td>38</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w czasie stosowania pregabaliny/gabapentyny</td> <td>9 (28)</td> <td>24 (83)</td> <td>13 (33)</td> </tr> <tr> <td>Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane w czasie stosowania pregabaliny/gabapentyny</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Całkowita liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie pregabaliną/gabapentyną</td> <td>0†</td> <td>8 (28)</td> <td>5 przerwało stosowanie gabapentyny</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Powody przerwania terapii pregabaliną/gabapentyną, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Sedacja</td> <td>0</td> <td>4 (14)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęki obwodowe</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Suchość w ustach</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Pregabalina (po odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną), N=32	Pregabalina (po braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną); N=29	Gabapentyna; N=40	Dawka pregabaliny/gabapentyny po 12 miesiącach; średnia (SD) [mg/dobę]	426 (116)	434 (126)	Nie dotyczy (dawka gabapentyny: 2280 [554])	Nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD)	3,6 (1,0) † ‡	5,0 (1,3)	5,9 (1,1)	% poprawa nasilenia bólu w skali VAS od rozpoczęcia leczenia pregabaliną, średnia (SD)	27 (13) ‡	24 (11) §	-4 (7)	Zdarzenia/działania niepożądane w trakcie terapii pregabaliną, n (%)				Sedacja	3 (9)	15 (52)	10 (25)	Zawroty głowy	3 (9)	6 (21)	3 (8)	Obrzęki obwodowe	3 (9)	3 (10)	6 (15)	Zmęczenie	3 (9)	8 (28)	7 (18)	Suchość w ustach	4 (13)	4 (14)	2 (5)	Ból głowy	0	0	0	Inne	0	2 (7)	1 (3)	Łącznie	16	38	29	Liczba pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w czasie stosowania pregabaliny/gabapentyny	9 (28)	24 (83)	13 (33)	Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane w czasie stosowania pregabaliny/gabapentyny	0	0	0	Całkowita liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie pregabaliną/gabapentyną	0†	8 (28)	5 przerwało stosowanie gabapentyny	Powody przerwania terapii pregabaliną/gabapentyną, n (%)				Sedacja	0	4 (14)	1 (3)	Zawroty głowy	0	1 (3)	1 (3)	Obrzęki obwodowe	0	1 (3)	0	Zmęczenie	0	0	1 (3)	Suchość w ustach	0	0	0	
Punkt końcowy	Pregabalina (po odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną), N=32	Pregabalina (po braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię gabapentyną); N=29	Gabapentyna; N=40																																																																																							
Dawka pregabaliny/gabapentyny po 12 miesiącach; średnia (SD) [mg/dobę]	426 (116)	434 (126)	Nie dotyczy (dawka gabapentyny: 2280 [554])																																																																																							
Nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD)	3,6 (1,0) † ‡	5,0 (1,3)	5,9 (1,1)																																																																																							
% poprawa nasilenia bólu w skali VAS od rozpoczęcia leczenia pregabaliną, średnia (SD)	27 (13) ‡	24 (11) §	-4 (7)																																																																																							
Zdarzenia/działania niepożądane w trakcie terapii pregabaliną, n (%)																																																																																										
Sedacja	3 (9)	15 (52)	10 (25)																																																																																							
Zawroty głowy	3 (9)	6 (21)	3 (8)																																																																																							
Obrzęki obwodowe	3 (9)	3 (10)	6 (15)																																																																																							
Zmęczenie	3 (9)	8 (28)	7 (18)																																																																																							
Suchość w ustach	4 (13)	4 (14)	2 (5)																																																																																							
Ból głowy	0	0	0																																																																																							
Inne	0	2 (7)	1 (3)																																																																																							
Łącznie	16	38	29																																																																																							
Liczba pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w czasie stosowania pregabaliny/gabapentyny	9 (28)	24 (83)	13 (33)																																																																																							
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane w czasie stosowania pregabaliny/gabapentyny	0	0	0																																																																																							
Całkowita liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie pregabaliną/gabapentyną	0†	8 (28)	5 przerwało stosowanie gabapentyny																																																																																							
Powody przerwania terapii pregabaliną/gabapentyną, n (%)																																																																																										
Sedacja	0	4 (14)	1 (3)																																																																																							
Zawroty głowy	0	1 (3)	1 (3)																																																																																							
Obrzęki obwodowe	0	1 (3)	0																																																																																							
Zmęczenie	0	0	1 (3)																																																																																							
Suchość w ustach	0	0	0																																																																																							

Referencja	Wyniki			Wnioski
	Brak skuteczności	0	1 (3)	2 (5)
	Wyniki z zakresy skuteczności			
	Wynik w skali TCSS, średnia (SD)	12,8 (4,4)	12,5 (5,2)	12,4 (4,8)
	Wskaźnik użyteczności w skali EQ-; średnia (SD)	0,37 (0,10)* †‡	0,31 (0,16)* §	0,23 (0,09)
	Zmiana wskaźnika użyteczności w skali EQ-5D od rozpoczęcia terapii pregabaliną; średnia (SD)	0,10 (0,06)	0,12 (0,08)	-0,03 (0,05)
	Zmiana wskaźnika użyteczności w skali EQ-5D od 6-miesięcznego okresu obserwacji; średnia (SD)	-0,02 (0,05)	-0,01 (0,06)	-0,02 (0,05)
	Wynik w skali VAS, średnia (SD)	60,5 (11,7)* †‡	51,8 (10,6)* §	45,1 (10,0)
	Zmiana wyniku VAS w skali EQ-5D od rozpoczęcia terapii pregabaliną; średnia (SD)	2,7 (6,5) †‡	12,6 (10,0)* §	-3,0 (7,0)
	Zmiana wyniku VAS w skali EQ-5D od 6-miesięcznego okresu obserwacji; średnia (SD)	-3,6 (5,1)	-1,4 (5,7)	-2,2 (5,5)
	<p>* Istotna statystycznie różnica obliczona testem ANOVA w porównaniu z punktem czasowym przed zastosowaniem pregabalinę; † Istotna statystycznie różnica obliczona testem ANOVA pomiędzy grupami stosującymi pregabalinę: z wcześniejszą odpowiedzią na gabapentynę vs brakiem odpowiedzi na gabapentynę; ‡ Istotna statystycznie różnica obliczona testem ANOVA dla porównania pacjentów z odpowiedzią na gabapentyną vs ciągle stosujących gabapentynę; § Istotna statystycznie różnica obliczona testem ANOVA dla porównania pacjentów nie odpowiadających na gabapentynę vs ciągle stosujących gabapentynę. Pogrubienie oznacza istotną statystycznie różnicę w obrębie danej kategorii (p < 0,025).</p> <p>Zarówno u pacjentów stosujących pregabalinę, z wcześniejszą odpowiedzią jak i brakiem odpowiedzi na gabapentynę, odnotowano znaczną poprawę nasilenia bólu w skali VAS po 6 i 12 miesiącach terapii.</p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi pregabalinę, natomiast chorzy z wcześniejszą odpowiedzią na gabapentynę osiągnęli lepszy wynik w zakresie wskaźnika użyteczności w skali EQ-5D od chorych leczonych ciągle gabapentyną po 6 i 12 miesiącach obserwacji. Pacjenci leczeni pregabaliną i brakiem odpowiedzi na gabapentynę osiągnęli większą poprawę wyniku w skali EQ-5D VAS w porównaniu z grupą leczoną ciągle gabapentyną po 12 miesiącach terapii. Wynik w skali EQ-5D VAS poprawił się u osób bez odpowiedzi na gabapentynę, po 6 i 12 miesiącach od inicjacji terapii pregabaliną.</p> <p>Osoby z odpowiedzią na gabapentynę, rozpoczęły terapię pregabaliną z wyższym wskaźnikiem EQ-5D VAS i nie osiągnęły znaczących korzyści po 6 miesiącach terapii pregabaliną. Po 12 miesiącach nastąpił niewielki spadek wskaźnika EQ-5D VAS i wskaźnika użyteczności dla osób z obu grup leczonych pregabaliną, w porównaniu z wynikami po 6 miesiącach terapii.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>- 1 tydzień po zastąpieniu gabapentyny przez pregabalinę nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na gabapentynę; w grupie chorych z brakiem odpowiedzi na gabapentynę 3/29 pacjentów raportowało nadmierną sedację a 4/29 zawroty głowy. Nie odnotowano innych zaburzeń w ciągu tygodnia po zmianie leczenia na pregabalinę a wcześniej występujące działania niepożądane nie prowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta;</p> <p>- spośród pacjentów przestawionych na leczenie pregabaliną, większa liczba zdarzeń niepożądanych wystąpiła w grupie osób nie będących respondentami na terapię gabapentyną, które również miały większą liczbę niekorzystnych efektów spowodowanych użyciem gabapentyny niż pacjenci z odpowiedzią na gabapentynę. Spośród 83% osób nie odpowiadających na terapię gabapentyną, które doświadczyły zdarzeń niepożądanych z powodu stosowania gabapentyny, 23/24 (96%) również doświadczyło zdarzeń niepożądanych z powodu terapii pregabaliną w końcowym okresie obserwacji;</p> <p>- nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup;</p>			

Referencja	Wyniki	Wnioski																				
	<p>- po kilku miesiącach stosowania pregabaliny, pacjenci z grupy, która nie odpowiadała na wcześniejszą terapię gabapentyną byli bardziej narażeni na przerwanie terapii pregabaliną niż chorzy z wcześniejszą odpowiedzią na gabapentynę.</p>																					
Ifuku 2011 [33]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, brak danych na temat liczby ośrodków, typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym, spowodowanym nerwobólem popółpaścowym (N=32). Pacjenci otrzymywali wcześniej terapię gabapentyną; przejście z leczenia gabapentyną na terapię pregabaliną miało miejsce w sytuacji, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dawka gabapentyny nie była zwiększona ani zmniejszona przynajmniej przez poprzedni miesiąc, gdyż działania niepożądane nie były wystarczająco ciężkie, aby wymagały zmiany dawki; <ul style="list-style-type: none"> - lekarz nie zwiększył dawki; - pacjenci nie prosili o zwiększenie dawki. <p>Stosowana w badaniu dawka pregabaliny stanowiła 1/6 dotychczas stosowanej dawki gabapentyny. Okres leczenia pregabaliną i okres obserwacji wynosiły 2 tygodnie. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (N=32).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>Tabela. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa po 2 tygodniach terapii pregabaliną w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem popółpaścowym [33].</p> <table border="1" data-bbox="427 810 1693 991"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Faza gabapentyny - przed rozpoczęciem stosowania pregabaliny</th> <th>Faza pregabaliny</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasilenie bólu w skali VAS, średnia[mm]</td> <td>49,1</td> <td>46,9</td> <td>0,211</td> </tr> <tr> <td>Senność, n (%)</td> <td>7 (21,9)</td> <td>5 (15,6)</td> <td>0,317</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy, n (%)</td> <td>6 (18,8)</td> <td>8 (25,0)</td> <td>0,157</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk obwodowy, n (%)</td> <td>6 (18,8)</td> <td>10 (31,3)</td> <td>0,046</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wartość p podana w publikacji referencyjnej.</p> <p>Nie zaobserwowano istotnej statystycznie ($p < 0,05$) różnicy w nasileniu bólu po zastosowaniu pregabaliny, względem wcześniejszej terapii gabapentyną. U 22 pacjentów zwiększono stosowane dawki pregabaliny, w celu poprawy efektu przeciwbólowego. W grupie pacjentów ze zwiększoną (titrowaną) dawką pregabaliny odnotowano istotnie statystycznie większą ($p < 0,05$) redukcję nasilenia bólu w skali VAS z 52,1 (SD=20,3 mm) do 35,5 (SD=21,2 mm). Mediana stosowanej dawki pregabaliny zwiększyła się od 100 mg (zakres: 50-225 mg) do 175 mg (zakres: 75-300 mg).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia senności i zawrotów głowy w czasie leczenia pregabaliną, względem wcześniejszego stosowania gabapentyny; - wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko ($p < 0,05$) wystąpienia obrzęku obwodowego w czasie leczenia pregabaliną, względem wcześniejszego stosowania gabapentyny; - nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych zarówno w czasie terapii pregabaliną jak i w czasie stosowania gabapentyny; 	Punkt końcowy	Faza gabapentyny - przed rozpoczęciem stosowania pregabaliny	Faza pregabaliny	Wartość p*	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia[mm]	49,1	46,9	0,211	Senność, n (%)	7 (21,9)	5 (15,6)	0,317	Zawroty głowy, n (%)	6 (18,8)	8 (25,0)	0,157	Obrzęk obwodowy, n (%)	6 (18,8)	10 (31,3)	0,046	<p>Čzęstość występowania obrzęków obwodowych była wyższa po zastosowaniu pregabaliny w porównaniu z gabapentyną, przy czym ograniczeniem wyników jest niewielka liczebność zrekrutowanych do badania pacjentów. Mimo że można oczekiwać zmniejszenia bólu w wyniku stosowania pregabaliny, konieczne jest zwiększanie dawkowania stopniowo i ostrożnie mając na uwadze ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych.</p>
Punkt końcowy	Faza gabapentyny - przed rozpoczęciem stosowania pregabaliny	Faza pregabaliny	Wartość p*																			
Nasilenie bólu w skali VAS, średnia[mm]	49,1	46,9	0,211																			
Senność, n (%)	7 (21,9)	5 (15,6)	0,317																			
Zawroty głowy, n (%)	6 (18,8)	8 (25,0)	0,157																			
Obrzęk obwodowy, n (%)	6 (18,8)	10 (31,3)	0,046																			

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>- u 9 (28,1%) pacjentów nastąpiło zaostrzenie zdarzeń/działań niepożądanych po zwiększeniu dawki pregabaliny: u 5 (15,6%) zaostrzenie senności, u 5 (15,6%) zawroty głowy i u 2 (6,2%) obrzęku obwodowego. Dwóch pacjentów (6,2%) wymagało z tego powodu zmniejszenia dawki pregabaliny do wartości sprzed jej zwiększenia.</p>	
<p>Obermann 2008 [34]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek w Niemczech), typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego z lub bez dodatkowego bólu twarzy (N=53). Pregabalina stosowana w monoterapii, w dawkach 150-600 mg/dobę. Dawka pregabaliny była stopniowo zwiększana z 75 mg do 600 mg/dobę, maksymalnie o 75 mg/tygodniowo przez pierwsze 2 tygodnie a następnie o 150 mg/dobę przez kolejne tygodnie, do momentu osiągnięcia dawki docelowej. Dodatkowe terapie przeciwbólowe dozwolone były w sytuacji, gdy po 8 tygodniach terapii pregabalina w dawce 600 mg/dobę nie osiągnięto wystarczającej redukcji nasilenie bólu. Dodatkowo stosowano karbamazepinę w dawce 600-1200 mg/dobę lub lamotryginę w dawce 50-200 mg/dobę. Dozwolone było stosowanie aspiryny w ramach profilaktyki zawału mięśnia sercowego lub udaru, jak również paracetamolu.</p> <p>Odpowiedź na leczenie definiowano jako redukcja bólu o $\geq 50\%$ i redukcja ataków bólu o $> 50\%$. Okres leczenia i obserwacji wynosił 12 miesięcy.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Po 8 tygodniach terapii 39 (74%) pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie średnią dawką pregabaliny wynoszącą 269,8 mg / dobę (zakres: 150–600 mg/dobę): 13 (25%) doświadczyło całkowitego uśmierzania bólu a 26 (49%) zgłosiło zmniejszenie bólu $> 50\%$. Czternastu (26%) pacjentów nie uzyskało odpowiedzi na terapię pregabalina. Analiza z zastosowaniem testu ANOVA wykazała istotne zmniejszenie bólu po 4 tygodniach ($p < 0,001$) i 8 tygodni leczenia pregabalina ($p < 0,001$) oraz częstotliwości ataków bólu (4 tygodnie: $p = 0,001$; 8 tygodni: $p < 0,001$). Pacjenci bez współistniejącego bólu twarzy częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie (32 z 39; 82%) w porównaniu z chorymi ze współistniejącym przewlekłym bólem twarzy (7 z 14; 50%) w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia ($p = 0,02$, test Chi-kwadrat).</p> <p>Większość, bo 11 z 13 pacjentów z całkowitym złagodzeniem bólu po 8 tygodniach leczenia, nie doświadczyło go po 1 roku terapii. Pacjenci ze współistniejącym przewlekłym bólem twarzy mieli znacznie niższe wskaźniki odpowiedzi przez dodatkowo stosowane leki (karbamazepina i lamotrygina) na koniec 1-rocznego okres obserwacji (9 z 14; 64%) w porównaniu z pacjentami bez towarzyszącego bólu twarzy (35 z 39; 90%) ($p = 0,030$; test Chi-kwadrat).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>- zdarzenia niepożądane odnotowano u 22/53 (42%) pacjentów; do najczęściej raportowanych należały zawroty głowy u 10/53 (19%) chorych, senność u 8/53 (15%), ból głowy u 2/53 (4%), obrzęk obwodowy u 1/53 (2%) i suchość w ustach u 1/53 (2%); - zawroty głowy i senność występowały głównie w początkowej fazie zwiększania dawki, ale ustąpiły po 2 tygodniach u większości pacjentów (19/22; 86%). Ciężkość zdarzeń/działań niepożądanych była zależna od dawki. Sześciu pacjentów (11%) przedwcześnie przerwało leczenie pregabalina ze względu na nasilenie efektów ubocznych w czasie pierwszych 8 tygodni terapii.</p>	<p>Stosowanie pregabaliny wiąże się z redukcją nasilenia bólu w populacji pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego. Jednoczesne występowanie przewlekłego bólu twarzy wiąże się z gorszymi wynikami terapii.</p>
<p>Xochilcal-Morales 2010 [35]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (13 ośrodków w Kolumbii, Ekwadorze, Meksyku, Peru i Wenezueli), typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową, nerwobólem popółpaścowym, obwodowym bólem neuropatycznym w przebiegu infekcji wirusem HIV lub chemioterapią (N=121). Badanie składało się z 3 faz: przesiewowej (1 tydzień), dopasowywania dawki (4 tygodnie) oraz fazy podtrzymującej (8 tygodni). Pregabalina stosowana była w zakresie dawek 75-300 mg/2x dobę, doustnie. W 1-tygodniowej fazie przesiewowej stabilizowano dotychczas stosowane leczenie przeciwbólowe, w 4-tygodniowej fazie dopasowywano dawkę pregabaliny (przez pierwszy tydzień</p>	<p>Pregabalina stosowana w elastycznie dopasowywanych dawkach (150–600 mg/dobę) znacząco zmniejszała nasilenie bólu i objawów lękowych, poprawiała jakość snu i była ogólnie dobrze tolerowana</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																					
	<p>pregabalina w dawce 150 mg/dobę, następnie przez 3 tygodnie dopasowywano dawkę od kolejno 75 mg/2x dobę (150 mg/dobę), 150 mg/2x dobę (300 mg/dobę) do maksymalnie 300 mg/2x dobę (600 mg/dobę) w zależności od stopnia uśmierzania bólu i tolerancji leczenia. W czasie 8-tygodniowej fazy podtrzymującej pacjenci kontynuowali terapię pregabaliną w ustalonej w poprzedniej fazie dawce.</p> <p>Okres obserwacji wyniósł łącznie 13 tygodni, a okres leczenia 12 tygodni.</p> <p>Wyniki z zakresy skuteczności klinicznej analizowano w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę pregabaliny i były dla nich dostępne dane wyjściowej oraz z ≥ 1 wizyty w czasie badania (N=120). Brakujące dane imputowano z zastosowaniem danych z ostatniego dostępnego okresu obserwacji (LOCF; ang. <i>Last observation carried forward</i>).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>Tabela. Wyniki z zakresu skuteczności 12 tygodniach terapii pregabaliną w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym [35].</p> <table border="1" data-bbox="423 624 1695 900"> <thead> <tr> <th colspan="2">Punkt końcowy</th> <th>n</th> <th>Wartość wyjściowa; średnia (SD)</th> <th>Wartość w momencie zakończenia badania/LOCF; średnia (SD)</th> <th>Zmiana względem wartości wyjściowej; średnia [95% CI]</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Nasilenie bólu w mBPI-sf</td> <td>Indeks bólu</td> <td>102</td> <td>6,6 (1,4)</td> <td>2,2 (2,4)</td> <td>-4,6 [-5,1; -4,1]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Indeks interferencji</td> <td>102</td> <td>5,2 (2,0)</td> <td>1,2 (1,7)</td> <td>-4,0 [-4,5; -3,5]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nasilenie bólu w skali VAS</td> <td>120</td> <td>70,9 (14,0)</td> <td>25,0 (23,6)</td> <td>-45,9 [-51,1; -40,7]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nasilenie bólu w skali GA-VAS</td> <td>101</td> <td>60,0 (22,6)</td> <td>18,7 (23,3)</td> <td>-40,5 [-47,0; -34,0]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Jakość snu w skali DSIS</td> <td>120</td> <td>5,1 (2,4)</td> <td>2,0 (2,1)</td> <td>-3,1 [-3,6; -2,6]</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>LOCF – (ang. <i>Last observation carried forward</i>) z ostatniego dostępnego okresu obserwacji; *wartość p podana w publikacji referencyjnej.</p> <p>W wyniku terapii pregabaliną wykazano istotną statystycznie redukcję średniego tygodniowego nasilenia bólu w skali DPRS, względem wartości wyjściowych [-3,8; 95% CI: -4,2; -3,3; p <0,0001], jak również istotną statystycznie (p<0,0001) redukcję nasilenia bólu w skali mBPI-VAS, VAS oraz GA-VAS. Ból i zakłócenia snu (w skali DSIS) uległy istotnej statystycznie poprawie (p<0,0001) w porównaniu z wartością wyjściową we wszystkich tygodniach badania - efekt był obserwowany już w 1 tygodniu po rozpoczęciu stosowania pregabaliny. 90 (87,4%) pacjentów określiło poprawę swojego stanu jako bardzo dużą lub znaczną w skali PGIC, co było spójne z oceną w skali CGIC przeprowadzoną przez lekarzy [n = 96 (93,2%)].</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Tabela. Zdarzenia/działania niepożądane odnotowane w trakcie stosowania pregabaliny, w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym [35].</p> <table border="1" data-bbox="423 1251 1695 1390"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie/działanie niepożądane</th> <th>Zdarzenia niepożądane, n (%)</th> <th>Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ogółem</td> <td>83 (68,6)</td> <td>72 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Senność</td> <td>38 (31,4)</td> <td>38 (31,4)</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy</td> <td>25 (20,7)</td> <td>25 (20,7)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy		n	Wartość wyjściowa; średnia (SD)	Wartość w momencie zakończenia badania/LOCF; średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej; średnia [95% CI]	Wartość p*	Nasilenie bólu w mBPI-sf	Indeks bólu	102	6,6 (1,4)	2,2 (2,4)	-4,6 [-5,1; -4,1]	<0,0001	Indeks interferencji	102	5,2 (2,0)	1,2 (1,7)	-4,0 [-4,5; -3,5]	<0,0001	Nasilenie bólu w skali VAS		120	70,9 (14,0)	25,0 (23,6)	-45,9 [-51,1; -40,7]	<0,0001	Nasilenie bólu w skali GA-VAS		101	60,0 (22,6)	18,7 (23,3)	-40,5 [-47,0; -34,0]	<0,0001	Jakość snu w skali DSIS		120	5,1 (2,4)	2,0 (2,1)	-3,1 [-3,6; -2,6]	<0,0001	Zdarzenie/działanie niepożądane	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Ogółem	83 (68,6)	72 (60,0)	Senność	38 (31,4)	38 (31,4)	Zawroty głowy	25 (20,7)	25 (20,7)	<p>przez latynoamerykańskich pacjentów z bólem neuropatycznym.</p>
Punkt końcowy		n	Wartość wyjściowa; średnia (SD)	Wartość w momencie zakończenia badania/LOCF; średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej; średnia [95% CI]	Wartość p*																																																	
Nasilenie bólu w mBPI-sf	Indeks bólu	102	6,6 (1,4)	2,2 (2,4)	-4,6 [-5,1; -4,1]	<0,0001																																																	
	Indeks interferencji	102	5,2 (2,0)	1,2 (1,7)	-4,0 [-4,5; -3,5]	<0,0001																																																	
Nasilenie bólu w skali VAS		120	70,9 (14,0)	25,0 (23,6)	-45,9 [-51,1; -40,7]	<0,0001																																																	
Nasilenie bólu w skali GA-VAS		101	60,0 (22,6)	18,7 (23,3)	-40,5 [-47,0; -34,0]	<0,0001																																																	
Jakość snu w skali DSIS		120	5,1 (2,4)	2,0 (2,1)	-3,1 [-3,6; -2,6]	<0,0001																																																	
Zdarzenie/działanie niepożądane	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Działania niepożądane związane z leczeniem, n (%)																																																					
Ogółem	83 (68,6)	72 (60,0)																																																					
Senność	38 (31,4)	38 (31,4)																																																					
Zawroty głowy	25 (20,7)	25 (20,7)																																																					

Referencja	Wyniki				Wnioski
	Wzrost masy ciała	15 (12,4)	14 (11,6)		
	Obrzęk obwodowy	14 (11,6)	13 (10,7)		
	Suchość w ustach	8 (6,6)	8 (6,6)		
	Ból głowy	9 (7,4)	7 (5,8)		
	Obrzęk	7 (5,8)	6 (5,0)		
	Wzrost apetytu	7 (5,8)	7 (5,8)		
	Nudności	6 (5,0)	6 (5,0)		
	<p>Łącznie 233 zdarzeń niepożądanych zgłosiło 83 (68,6%) pacjentów podczas badania. Spośród nich 160 zdarzeń zgłoszonych przez 72 (60,0%) pacjentów uznano za związane z leczeniem, pregabaliną. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych należały senność, zawroty głowy, zwiększenie masy ciała i obrzęk obwodowy. Większość zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia miała łagodny charakter [n = 137 (58,8%)] lub umiarkowany [n = 74 (31,7%)]; 22 (9,4%) stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane.</p> <p>Piętnastu (12,4%) pacjentów zgłosiło ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, w tym 11 (9,1%) doświadczyło ≥ 1 ciężkiego działania niepożądanego uznanego za powiązane z leczeniem pregabaliną. 9 (7,4%) chorych przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast u 25 (20,7%) konieczna była redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia pregabaliną.</p>				
Baron 2008 [36]	<u>Metodyka</u>				<p>Pregabalina stosowana w elastycznym schemacie dawkowania zmniejszała nasilenie bóli i objawów lękowych, a także wpływała na poprawę jakości snu i stan ogólny pacjentów. Dodatkowo, zastosowana terapia była dobrze tolerowana.</p> <p>Obserwowany profil skuteczności i bezpieczeństwa pregabalin był zgodny z danymi z kontrolowanych badań klinicznych.</p>
	<p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe (53 ośrodki w Niemczech), typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym cukrzycową neuropatią obwodową lub nerwobólem popółpaścowym (N=217). Pregabalina stosowana była w optymalnych dawkach. Możliwe dawki pregabalin wynosiły 150 mg/dobę, 300 mg/dobę lub 600 mg/dobę (maksymalna dawka). Początkowo terapię rozpoczynano od dawki 150 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancję, dawka była zwiększana do 300 mg/dobę od 4. dnia. W razie potrzeby, dawkę zwiększano do maksymalnie 600 mg/dobę od 14 dnia. Kapsułki pregabalin stosowano 2x/dobę niezależnie od posiłków. W czasie fazy wstępnej należało odstawić leki niedozwolone do stosowania jednocześnie z pregabaliną. Badanie składało się z fazy wstępnej trwającej 2 tygodnie, a następnie z fazy aktywnego leczenia pregabaliną trwającej 4 tygodnie. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dodatkowo w podgrupach: pacjentów z cukrzycową neuropatią obwodową lub nerwobólem popółpaścowym. Ocenę bólu przeprowadzano w 11 punktowej skali; odpowiedź na leczenie definiowano jako min. 50% redukcja nasilenia bólu.</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla 217 pacjentów, który otrzymali co najmniej jedną dawkę pregabalin i mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności w czasie badania. Brakujące dane imputowano z zastosowaniem danych z ostatniego dostępnego okresu obserwacji (LOCF; ang. <i>Last observation carried forward</i>).</p>				
	<u>Skuteczność</u>				
<p>Tabela. Średnie nasilenie bólu w 11-punktowej skali w podgrupach pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym cukrzycową neuropatią obwodową lub nerwobólem popółpaścowym, leczonych pregabaliną [36].</p>					
Cecha		Wartość wyjściowa		Wartość końcowa	Zmiana względem wartości wyjściowej
		N	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)
18-44		16	6,1 (1,2)	4,3 (2,4)	-1,7 (1,8)

Referencja	Wyniki						Wnioski	
	Wiek, n [lata]	45-64	100	6,4 (1,5)	4,2 (2,2)	-2,2 (2,0)		
		≥65	93	6,3 (1,5)	3,3 (2,2)	-3,0 (2,1)		
	Płeć żeńska, n	Męska	114	6,4 (1,5)	3,8 (2,2)	-2,6 (2,1)		
		żeńska	95	6,2 (1,5)	3,9 (2,3)	-2,3 (2,1)		
	Pierwotna diagnoza, n	Cukrzycowa neuropatia obwodowa	151	6,4 (1,5)	3,8 (2,3)	-2,5 (2,1)		
		Nerwoból popółpaścowy	58	6,2 (1,4)	3,8 (2,2)	-2,4 (2,0)		
	Stasowane wcześniej leczenie, n	Gabapentyna	41	6,7 (1,5)	4,3 (2,6)	-2,4 (2,2)		
		Karbamazepina, antydepresanty	37	6,1 (1,6)	3,9 (2,0)	-2,2 (1,9)		
		Inne leki	88	6,4 (1,5)	3,6 (2,3)	-2,8 (2,2)		
		Brak	43	6,1 (1,2)	3,9 (2,0)	-2,2 (1,8)		
	<p>Stosowana średnia dzienna dawka pregabaliny wynosiła 301 mg/dobę, w postaci dwóch dawek. Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę nasilenia bólu, jakości snu i nasilenia lęku (odpowiednio o 40%, 43%, 42%) po 4 tygodniach terapii pregabalina, w porównaniu do stanu wyjściowego. Obserwowane zmiany były skorelowane z wynikiem PGIC (ogólną oceną zmian w opinii pacjenta), jak i CGIC (ogólną oceną zmian w opinii lekarza). Korelacja wyników zarówno PGIC i CGIC wynosiła 0,60 dla bólu, 0,51 dla jakości snu oraz 0,20 lub 0,13 dla korelacji lęku odpowiednio dla PGIC i CGIC. Wszystkie korelacje, z wyjątkiem CGIC i lęku, były istotne statystycznie. Ogółem 60,8% chorych uzyskało odpowiedź na leczenie (zmniejszenie o min. 30% średniego nasilenia bólu) a 39,2% chorych raportowało 50% zmniejszenie nasilenia bólu.</p> <p>Niższy odsetek odpowiedzi na leczenie zaobserwowano u najmłodszych pacjentów, w porównaniu ze starszymi osobami (18–44 lata: 43,8%; 45–64 lata: 56,0%; $P \geq 65$ lat: 68,8%; $p = 0,066$). Różnice w odpowiedzi na leczenie nie były zależne od płci. Pacjenci z cukrzycową neuropatią obwodową liczbowo częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż chorzy z nerwobólem popółpaścowym (62,3% vs 56,9%, $p = 0,48$). Jakość życia (indeks użyteczności) w skali EQ-5D poprawiła się w wyniku terapii o 0,23 (SD=0,30) punktu a satysfakcja z leczenia bólu wzrosła o 15,3 (SD=31,3) punktu w skali PTSS.</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> - 125/217 pacjentów (57,6%) doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego; - 2/217 chorych doświadczyło ciężkiego zdarzenia niepożądanego (1 z nich związane z leczeniem pregabalina); - łącznie 17/217 pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych; - do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zawroty głowy (u 33/217 pacjentów; 15,2%), zmęczenie (u 31/217 pacjentów; 14,3%), wzrost masy ciała (u 18/217 pacjentów), obrzęk obwodowy (u 8/217 pacjentów); - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem zaobserwowano u 103/2017 (47,5%) pacjentów. 							
	Perez-Lloret 2012 [37]	<p>Metodyka</p> <p>Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Paragwaju), typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia (N=143). Pregabalina była stosowana początkowo w dawce 75 mg/dobę a następnie dawkę zwiększono do 300 mg/dobę w 4. tygodniu badania. Dawka mogła być zmieniana w zależności od skuteczności i tolerancji terapii. Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni. Badanie ukończyło 138/143 (97%) pacjentów, dla których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność</p>						<p>Stosowanie pregabaliny wiąże się z redukcją nasilenia bólu, poprawą snu oraz jakości życia w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia. Poprawa jakości snu była istotnym predyktorem lepszej jakości życia związanej</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski															
	<p>Przestrzeganie zaleceń terapii każdego dnia deklarowało 85 (61%) chorych. W 8. tygodniu terapii średnia dawka pregabaliny wynosiła 166,7 (SE=7,8 mg)/dobę. Intensywność bólu w skali NRS, całkowity wynik dot. jakości snu w skali PSQI oraz jakość życia w skali EQ-5D VAS poprawiły się o odpowiednio 66,5% (SD=1,9%), 40,0% (SD=3,6%) i 26,4% (SD=4,7%) (zmiana istotna statystycznie; $p < 0,01$). Korelacje między procentową zmianą w stosunku do wartości wyjściowej bólu w skali NRS i całkowitym wynikiem PSQI lub wynikiem w skali EQ-5D VAS wynosiły odpowiednio: $r = 0,36$ ($p < 0,01$) i $r = -0,20$ ($p < 0,02$). Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wykazała, że zmiana wyniku PSQI poniżej mediany (tj. lepszy wynik) była związana z wyższą zmianą w skali EQ-5D VAS (OR = 2,15 [95% CI = 1,09; 4,25]), podczas gdy nie stwierdzono takiego związku w przypadku nasilenia bólu w skali NRS poniżej mediany (OR=1,58 [0,78; 3,23]).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenie niepożądane raportowano u 50% pacjentów; - do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: senność (14 przypadków, w tym 8 łagodnych, 2 umiarkowane i 2 poważne) i zawroty głowy (14 przypadków; w tym 8 łagodnych, 5 umiarkowanych i 1 poważny); <ul style="list-style-type: none"> - nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych; - 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<p>ze zdrowiem; zależności takiej nie wykazano w przypadku nasilenia bólu.</p>															
Otsuki 2017 [38]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, interwencyjne, wieloośrodkowe, typu IID, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym hemodializą (N=45). Pregabalina stosowana była w zakresie dawek 25-150 mg/dobę, doustnie. Lek początkowo podawano w dawce 25 mg/dobę, w przypadku wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych pacjent był wykluczany z badania, natomiast w przypadku braku działań/zdarzeń niepożądanych i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dawka pregabaliny była zwiększana po 2 tygodniach do 50 mg/dobę. Następnie co 2 tygodnie pacjenci przechodzili analogiczną ocenę bezpieczeństwa/skuteczności a dawka pregabaliny mogła być zwiększana w kolejnych odstępach 2-tygodniowych do maksymalnie 150 mg/dobę.</p> <p>W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci kontynuowali dotychczasowe terapie takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki obniżające ciśnienie krwi, poziom lipidów we krwi, wiążące fosforany. Wszyscy chorzy przyjmowali epoetynę alfa. Dawki leków przeciwbólowych stosowanych wyjściowo pozostawały niezmiennie w czasie uczestnictwa w badaniu; niedozwolone było stosowanie dodatkowo innych środków tego typu; jedynie w przypadku wystąpienia niemożliwego do zniesienia bólu w ramach terapii ratunkowej dozwolone było przyjmowanie paracetamolu. Wszyscy pacjenci poddawani byli dializie. Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>Badanie ukończyło 35/45 (77,8%) pacjentów, dla których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności. Finalna, średnia dawka pregabaliny wynosiła 50,7 mg/dobę.</p> <p>Żaden z pacjentów nie wymagał dodatkowego zastosowania paracetamolu lub dożylniej terapii jonowej.</p> <p>Tabela. Ocena jakości życia w skali SF-8 w populacji hemodializowanych pacjentów z bólem neuropatycznym, leczonych pregabalina [38].</p> <table border="1" data-bbox="427 1286 1695 1396"> <thead> <tr> <th>Domena SF-8</th> <th>Wartość wyjściowa, średnia (SD)</th> <th>Wartość końcowa, średnia (SD)</th> <th>Cohen's d</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ogólne zdrowie</td> <td>43,1 (8,8)</td> <td>47,8 (8,1)</td> <td>0,56</td> <td>0,0155</td> </tr> <tr> <td>Funkcjonowanie fizyczne</td> <td>37,8 (12,6)</td> <td>42,7 (8,0)</td> <td>0,47</td> <td>0,0233</td> </tr> </tbody> </table>	Domena SF-8	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Cohen's d	Wartość p*	Ogólne zdrowie	43,1 (8,8)	47,8 (8,1)	0,56	0,0155	Funkcjonowanie fizyczne	37,8 (12,6)	42,7 (8,0)	0,47	0,0233	<p>Stosowanie pregabaliny wiązało się z obniżeniem nasilenia bólu i poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem w populacji hemodializowanych pacjentów z obwodowymi bólem neuropatycznym. Jeśli działania niepożądane są dokładnie monitorowane a stosowane dawki dobierane są z ostrożnością, pregabalina może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w analizowanej populacji pacjentów.</p>
Domena SF-8	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Cohen's d	Wartość p*													
Ogólne zdrowie	43,1 (8,8)	47,8 (8,1)	0,56	0,0155													
Funkcjonowanie fizyczne	37,8 (12,6)	42,7 (8,0)	0,47	0,0233													

Referencja	Wyniki					Wnioski
	Pełnienie ról fizycznych	36,7 (12,9)	44,1 (9,0)	0,67	0,0002	
	Ból ciała	39,8 (7,1)	44,7 (8,2)	0,64	0,0002	
	Żywotność	43,0 (8,0)	48,3 (7,6)	0,68	0,0007	
	Funkcjonowanie socjalne	40,5 (11,9)	44,8 (11,3)	0,37	0,0031	
	Zdrowie psychiczne	44,8 (8,1)	48,6 (7,4)	0,49	0,0019	
	Pełnienie ról emocjonalnych	45,3 (7,9)	48,5 (6,5)	0,44	0,0036	
	<p>*wartość p przedstawiona w w publikacji referencyjnej.</p> <p>W wyniku terapii pregabaliną zaobserwowano istotne/-ą statystycznie ($p < 0,05$), względem wartości wyjściowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS; - poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem w skali SF-8 (we wszystkich domenach). <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W wyniku terapii pregabaliną nie zaobserwowano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) zmiany względem wartości wyjściowych parametrów: ciśnienia krwi, pulsu, poziomu hemoglobiny, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, albuminy, elektrolitów, lipidów, białka c-reaktywnego, białka całkowitego.</p> <p>Sześciu pacjentów (60%) wycofało się w ciągu 2 tygodni z leczenia pregabaliną z powodu: nudności ($n = 1$), senności ($n = 2$) i zawrotów głowy ($n = 3$) mogących mieć związek z zastosowaną terapią.</p> <p>Po 4 tygodniach 3 pacjentów przerwało leczenie pregabaliną z powodu zawrotów głowy ($n = 2$) i słabego przestrzegania zaleceń ($n = 1$). Po 6 tygodniach jeden pacjent wycofał się z badania ponieważ pregabalina była niewystarczająco skuteczna. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie, jeden pacjent doświadczył zawrotów głowy następnego dnia po rozpoczęciu terapii pregabaliną; jednak pacjent ten nie był wykluczony z badania, ponieważ objawy zmniejszyły się po 3 dniach. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano obrzęku obwodowego.</p>					
Lo 2014 [39]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, IV fazy, interwencyjne, prawdopodobnie jednoośrodkowe, typu IID, przeprowadzone w populacji pacjentów ($N=50$) z bólem neuropatycznym w przebiegu spondylozy szyjnej i zwyrodnieniowym zwężeniem kanału kręgowego (ang. <i>cervical spondylotic myelopathy</i>; CSM) lub radikulopatią spondylozy szyjnej (ang. <i>cervical spondylotic radiculopathy</i>, CSR). Pregabalina stosowana była w zakresie dawek 75 -150 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie pregabalinę stosowano w dawce 75 mg/dobę, po tym czasie, w przypadku, gdy nie uzyskano redukcji bólu w skali VAS o $>50\%$, dawkę zwiększono do 150 mg/dobę przez kolejne 4 tygodnie. Odpowiedź na leczenie definiowano jako redukcja $>50\%$ wyjściowego nasilenia bólu w skali VAS. Okres leczenia w badaniu wynosił łącznie 8 tygodni, poprzedzonych 1 tygodniowym okresem obserwacji, w czasie którego zbierano dane wyjściowe pacjentów. Badanie ukończyło 23/50 (46%) pacjentów.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>13 (54%) pacjentów po 4 tygodniach terapii otrzymywało pregabalinę w dawce 75 mg/dobę a 11 (46%) w dawce 150 mg/dobę. Spośród 28 chorych, którzy ukończyli 4 tygodnie terapii, 13 (46%) uzyskało odpowiedź na leczenie; z kolei analiza w populacji ITT wykazała, że 13 (26%) pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie.</p> <p>W wyniku terapii pregabaliną zaobserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$), względem wartości wyjściowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS po 4 i 8 tygodniach; - zmniejszenie nasilenie bólu w skali SF-MPQ – komponenty sensorycznej oraz afektywnej po 4 tygodniach i 8 tygodniach. 					<p>Pregabalina jest skuteczna w łagodzeniu objawów bólowych związanych ze spondylozą szyjną i zwyrodnieniowym zwężeniem kanału kręgowego lub radikulopatią spondylozy szyjnej. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem/działaniem niepożądanym była senność, prowadząca często do wczesnego przerwania terapii.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																														
	<p>Nie zaobserwowano istotnej statystycznie redukcji nasilenia lęku i depresji w skali HADS w wyniku terapii pregabalina. W opinii 43% pacjentów oraz 57% lekarzy nastąpiła co najmniej duża poprawa w stosunku do stanu wyjściowego chorych.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych należała senność (prowadząca do przerwania terapii u 12 chorych) i zawroty głowy.</p> <p>Tabela. Zdarzenia/działania niepożądane występujące w populacji pacjentów ze spondylozą szyjną i zwyrodnieniowym zwężeniem kanału kręgowego lub radikulopatią spondylozy szyjnej, leczonych pregabalina [39].</p> <table border="1" data-bbox="423 552 1695 975"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie/ działanie niepożądane</th> <th>Pregabalina, N=50 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Senność</td><td>34 (80,9)</td></tr> <tr><td>Zawroty głowy</td><td>14 (33,3)</td></tr> <tr><td>Ból głowy</td><td>5 (11,9)</td></tr> <tr><td>Wzrost masy ciała</td><td>6 (14,3)</td></tr> <tr><td>Suchość w ustach</td><td>7 (16,7)</td></tr> <tr><td>Niewyraźne widzenie</td><td>5 (11,9)</td></tr> <tr><td>Drażliwość</td><td>3 (7,1)</td></tr> <tr><td>Zapominanie się</td><td>3 (7,1)</td></tr> <tr><td>Wzrost apetytu</td><td>3 (7,1)</td></tr> <tr><td>Zaburzenia skupienie</td><td>2 (4,8)</td></tr> <tr><td>Dezorientacja</td><td>1 (2,4)</td></tr> <tr><td>Wysypka</td><td>1 (2,4)</td></tr> <tr><td>Opuchlizna oczu</td><td>1 (2,4)</td></tr> <tr><td>Ospałość</td><td>1 (2,4)</td></tr> </tbody> </table>	Zdarzenie/ działanie niepożądane	Pregabalina, N=50 n (%)	Senność	34 (80,9)	Zawroty głowy	14 (33,3)	Ból głowy	5 (11,9)	Wzrost masy ciała	6 (14,3)	Suchość w ustach	7 (16,7)	Niewyraźne widzenie	5 (11,9)	Drażliwość	3 (7,1)	Zapominanie się	3 (7,1)	Wzrost apetytu	3 (7,1)	Zaburzenia skupienie	2 (4,8)	Dezorientacja	1 (2,4)	Wysypka	1 (2,4)	Opuchlizna oczu	1 (2,4)	Ospałość	1 (2,4)	
Zdarzenie/ działanie niepożądane	Pregabalina, N=50 n (%)																															
Senność	34 (80,9)																															
Zawroty głowy	14 (33,3)																															
Ból głowy	5 (11,9)																															
Wzrost masy ciała	6 (14,3)																															
Suchość w ustach	7 (16,7)																															
Niewyraźne widzenie	5 (11,9)																															
Drażliwość	3 (7,1)																															
Zapominanie się	3 (7,1)																															
Wzrost apetytu	3 (7,1)																															
Zaburzenia skupienie	2 (4,8)																															
Dezorientacja	1 (2,4)																															
Wysypka	1 (2,4)																															
Opuchlizna oczu	1 (2,4)																															
Ospałość	1 (2,4)																															
<p>Anastassiou 2010 [40]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie obserwacyjne, prawdopodobnie prospektywne, jednoramiennie, dostępne tylko w postaci abstraktu. W badaniu oceniano wpływ leczenia pregabalina na redukcję nasilenia bólu, jakość snu oraz objawy niepokoju i depresji u greckich pacjentów z bólem neuropatycznym, w tym z neuropatią cukrzycową oraz neuralgią popółpaścową. Pregabalina podawano w zakresie dawek od 150 do 600 mg/dobę przez okres 8 tygodni. Zmiany nasilenia bólu oraz jakości snu oceniano za pomocą 10-punktowej skali NRS.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>W wyniku zastosowanego leczenia łącznie u 668 pacjentów obserwowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) redukcję średniego, dobowego nasilenia bólu oraz zaburzeń snu wywołanych bólem, o odpowiednio 4,16 oraz 4,02 punkty. Większość pacjentów i lekarzy raportowała „dużą poprawę” stanu klinicznego ocenianego w skalach PGIC oraz CGIC (odpowiednio; 36,7% oraz 43,7%) lub „bardzo dużą poprawę” stanu klinicznego w skalach PGIC oraz CGIC (odpowiednio; 26,2% oraz 24,0%).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Z powodu działań niepożądanych, z badania wycofanych zostało 5,1% pacjentów, a 76,4% chorych kontynuowało leczenie pregabalina po zakończeniu badania.</p>	<p>Terapia pregabalina była skuteczna, zarówno w zakresie redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, jak i zmniejszenia zaburzeń snu wywołanych bólem. Dodatkowo, zmniejszenie uczucia niepokoju i objawów depresyjnych w czasie leczenia wpłynęło na poprawę ogólnego samopoczucia chorych.</p>																														

Referencja	Wyniki	Wnioski
Orts 2010 [41]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, dostępne tylko w postaci abstraktu. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pregabaliny u pacjentów z przewlekłą neuralgią po operacji przepukliny pachwinowej. Do badania włączono 16 chorych (2 kobiety i 14 mężczyzn) w wieku 25-85 lat. Początkowa dawka pregabaliny wynosiła 75 mg/dobę i była zwiększana do osiągnięcia istotnego uśmierzania bólu ocenianego w skali VAS ($\geq 50\%$ redukcja względem wartości wyjściowych). Czas od zabiegu do rozpoczęcia leczenia wynosił od 2 do 60 miesięcy.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Łącznie u 10 pacjentów raportowano redukcję nasilenia bólu o co najmniej 50% w skali VAS w czasie pierwszego miesiąca terapii; u 8 chorych efekt ten utrzymywał się po 3 oraz 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Średnia dawka pregabaliny wynosiła 175,5 mg/dobę.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Wystąpienie działań niepożądanych raportowano u 7 chorych; były to głównie: sedacja (45%), zawroty głowy (40%) oraz ataksja (6%). W przypadku 3 pacjentów z odpowiedzią na leczenie konieczne było przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych.</p>	<p>U 50% pacjentów poddanych leczeniu pregabalina obserwowano istotną redukcję nasilenia bólu w skali VAS w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Większy efekt przeciwbólowy raportowano u chorych, którzy rozpoczęli leczenie w krótkim czasie od zabiegu.</p>
Stacey 2008 [42]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, otwarte, brak danych na temat liczby ośrodków (prawdopodobnie wieloośrodkowe), typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem popółpaścowym (N=36) lub obwodową neuropatią cukrzycową (N=45), opornych na wcześniej stosowane leczenie (łącznie N=81). Do badania rekrutowano chorych otrzymujących pregabalina lub placebo, z 8 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych; większość uczestniczyła również w otwartych fazach przedłużonych tych badań.</p> <p>Pregabalina stosowana była w elastycznym zakresie dawek 150-600 mg/dobę, 3x dziennie przez 3 miesiące, po których następowała przerwa w stosowaniu wynosząca 3-28 dni. Początkowa dawka 150 mg/dobę mogła zostać zwiększona za zgodą lekarza po 1 tygodniu, w zależności od stopnia uśmierzania bólu i tolerancji terapii. Pacjenci którzy doświadczyli nawrotu bólu w czasie przerwy w stosowaniu pregabaliny (definiowanej jako co najmniej „umiarkowane pogorszenie”) mogli stosować badany lek przez kolejne 3 miesiące. W przypadku chorych bez nawrotu bólu terapia pregabalina nie była kontynuowana. Maksymalna liczba kursów terapii wynosiła 5. Dozwolone było stosowanie wcześniej przyjmowanych leków przeciwbólowych. Okres leczenia i obserwacji wynosił do 15 miesięcy (do 5 kursów terapii trwających 3 miesiące). Badanie (15 miesięcy) ukończyło 56/81 (69%) pacjentów.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu 4 (4,9%) nie doświadczyło nawrotu bólu w czasie I przerwy w terapii. Średnia dzienna dawka pregabaliny w pierwszych 3 miesiącach wynosiła 340 mg/dobę, w 3-6 miesiącu 427 mg/dobę i 488 mg/dobę w 12-15 miesiącu. Odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcję nasilenia bólu w skali SF-MPQ VAS w każdym z 3-miesięcznych cykli terapii, względem wartości wyjściowych, zarówno w populacji ogólnej pacjentów jak i w podgrupach z nerwobólem popółpaścowym lub obwodową neuropatią cukrzycową (poprawa o odpowiednio o 23,2 mm i 25,4 mm). W czasie przerw w terapii nasilenie bólu wzrastało. Po 3 miesiącach stosowania pregabaliny, 49% (36/74) i 39% (29/74) pacjentów uzyskało odpowiednio ≥ 30 i 50% redukcję bólu względem wartości wyjściowej. Po 15 miesiącach terapii 49% (38/78) i 35% (27/78) pacjentów uzyskało kolejno ≥ 30 i 50% redukcję bólu względem wartości wyjściowej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (redukcja o ≥ 30 i 50%) po 3 i 15 miesiącach był większy wśród chorych z obwodową neuropatią cukrzycową niż wśród pacjentów z nerwobólem popółpaścowym. W wyniku terapii pregabalina, w populacji ogólnej zaobserwowano poprawę również innych aspektów ocenianych w skali SF-MPQ; w tym wyniku całkowitego oraz składowych sensorycznych i afektywnych bólu, a średni indeks PPI uległ poprawie o 47% względem wartości wyjściowych.</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że pregabalina może przynosić korzyści terapeutyczne u pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nerwobólem popółpaścowym lub obwodową neuropatią cukrzycową, z niezadowolającą odpowiedzią na terapię innymi lekami przeciwbólowymi.</p>

Referencja	Wyniki	Wnioski																																																															
	<p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia należały senność (u 22% chorych) i zawroty głowy (u 19% chorych). 10 (12,3%) pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>																																																																
Satoh 2011 [43]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie eksperymentalne III fazy, prawdopodobnie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Japonii), typu IID, przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym obwodową neuropatią cukrzycową (N=123), którzy ukończyli 13 tygodniowy okres leczenia w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, dotyczącym porównania pregabaliny względem placebo i nie doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowaniem pregabaliny oraz nie mieli problemów z przestrzeganiem zaleceń terapii. Pregabalina stosowana była w zakresie dawek 150-600 mg/dobę. W 1. tygodniu terapii pregabalinę stosowano w dawce 150 mg/dobę (2x dobę), na następnie dawkę zwiększano /zmniejszano o 150 mg/dobę do maksymalnie 600 mg/dobę (2x dobę), w czasie wizyt kontrolnych. W przypadku klirensu kreatyniny obliczonego metodą Crockcroft-Gault ≤ 60 ml/min stosowano maksymalnie 300 mg/dobę pregabaliny. U pacjentów stosujących pregabalinę w dawce ≥ 300 mg/dobę terapia była zakańczana 1-tygodniowym okresem redukcji dawki. Okres leczenia i obserwacji wynosił 52 tygodnie (maksymalnie do 378 dni).</p> <p>Badanie ukończyło 97/123 (78,9%) pacjentów. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przeszli co najmniej jedną ocenę terapii w czasie badania (N=123).</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Tabela. Nasilenie bólu w skali SF-MPQ u pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową, leczonych pregabaliną (N=123) [43].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt czasowy</th> <th>Komponenta sensoryczna bólu</th> <th>Komponenta afetywna bólu</th> <th>Łączny wynik</th> <th>VAS [mm]</th> <th>PPI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Wartość wstępna</td> <td>Średnia (SD)</td> <td>7,4 (5,5)</td> <td>2,0 (2,5)</td> <td>9,4 (7,5)</td> <td>52,8 (21,7)</td> <td>1,9 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Mediana</td> <td>6,0</td> <td>1,0</td> <td>8,0</td> <td>57,0</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>Zakres</td> <td>0-30</td> <td>0-12</td> <td>0-42</td> <td>1-98</td> <td>0-5</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wartość z ostatniego dostępnego okresu obserwacji</td> <td>Średnia (SD)</td> <td>3,9 (4,8)</td> <td>0,8 (1,9)</td> <td>4,7 (6,5)</td> <td>27,4 (22,7)</td> <td>1,2 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Mediana</td> <td>3,0</td> <td>0,0</td> <td>3,0</td> <td>22,0</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Zakres</td> <td>0-30</td> <td>0-12</td> <td>0-42</td> <td>0-95</td> <td>0-5</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Średnia zmiana względem wartości wstępnej</td> <td>Średnia (SD)</td> <td>-3,5 (5,1)</td> <td>-1,2 (2,4)</td> <td>-4,7 (6,8)</td> <td>-25,4 (26,4)</td> <td>-0,7 (1,1)</td> </tr> <tr> <td>Mediana</td> <td>-3,0</td> <td>0,0</td> <td>-4,0</td> <td>-22,0</td> <td>-1,0</td> </tr> <tr> <td>Zakres</td> <td>-23; -12</td> <td>-9; -8</td> <td>-32; -20</td> <td>-88; -53</td> <td>-4; -3</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt czasowy	Komponenta sensoryczna bólu	Komponenta afetywna bólu	Łączny wynik	VAS [mm]	PPI	Wartość wstępna	Średnia (SD)	7,4 (5,5)	2,0 (2,5)	9,4 (7,5)	52,8 (21,7)	1,9 (1,0)	Mediana	6,0	1,0	8,0	57,0	2,0	Zakres	0-30	0-12	0-42	1-98	0-5	Wartość z ostatniego dostępnego okresu obserwacji	Średnia (SD)	3,9 (4,8)	0,8 (1,9)	4,7 (6,5)	27,4 (22,7)	1,2 (0,9)	Mediana	3,0	0,0	3,0	22,0	1,0	Zakres	0-30	0-12	0-42	0-95	0-5	Średnia zmiana względem wartości wstępnej	Średnia (SD)	-3,5 (5,1)	-1,2 (2,4)	-4,7 (6,8)	-25,4 (26,4)	-0,7 (1,1)	Mediana	-3,0	0,0	-4,0	-22,0	-1,0	Zakres	-23; -12	-9; -8	-32; -20	-88; -53	-4; -3	<p>Wyniki badania wskazują, że długotrwała terapia pregabaliną przynosi korzyści w zakresie łagodzenia bólu u pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową. Nie zaobserwowano nowych, nieobserwowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych w czasie długofalowego stosowania pregabaliny.</p>
Punkt czasowy	Komponenta sensoryczna bólu	Komponenta afetywna bólu	Łączny wynik	VAS [mm]	PPI																																																												
Wartość wstępna	Średnia (SD)	7,4 (5,5)	2,0 (2,5)	9,4 (7,5)	52,8 (21,7)	1,9 (1,0)																																																											
	Mediana	6,0	1,0	8,0	57,0	2,0																																																											
	Zakres	0-30	0-12	0-42	1-98	0-5																																																											
Wartość z ostatniego dostępnego okresu obserwacji	Średnia (SD)	3,9 (4,8)	0,8 (1,9)	4,7 (6,5)	27,4 (22,7)	1,2 (0,9)																																																											
	Mediana	3,0	0,0	3,0	22,0	1,0																																																											
	Zakres	0-30	0-12	0-42	0-95	0-5																																																											
Średnia zmiana względem wartości wstępnej	Średnia (SD)	-3,5 (5,1)	-1,2 (2,4)	-4,7 (6,8)	-25,4 (26,4)	-0,7 (1,1)																																																											
	Mediana	-3,0	0,0	-4,0	-22,0	-1,0																																																											
	Zakres	-23; -12	-9; -8	-32; -20	-88; -53	-4; -3																																																											

Referencja	Wyniki	Wnioski																
	<p>Średnia stosowana dawka pregabaliny wynosiła 384,8 mg/dobę. Ocena skuteczności terapii (nasilenia bólu) przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza SF-MPQ uległa obniżeniu w okresie leczenia. Zmiany w skali SF-MPQ VAS i PPI w momencie końcowej oceny wynosiły odpowiednio 25,4 mm i 0,7, co wskazuje na przeciwbólowe działanie pregabaliny.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Tabela. Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 3\%$ związane z leczeniem pregabaliną, w populacji pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową [43].</p> <table border="1" data-bbox="427 531 1693 775"> <thead> <tr> <th>Działanie niepożądane</th> <th>Pregabalina, N=123 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów z działaniem niepożądanym</td> <td>87 (70,7)</td> </tr> <tr> <td>Senność</td> <td>28 (22,8)</td> </tr> <tr> <td>Wzrost masy ciała</td> <td>27 (22,0)</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy</td> <td>25 (20,3)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk obwodowy</td> <td>19 (15,4)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk twarzy</td> <td>8 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk</td> <td>6 (4,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Działania niepożądane związane z zastosowaną terapią pregabaliną wystąpiły u 87/123 (70,7%) pacjentów; do najczęściej raportowanych należały: senność, wzrost masy ciała, zawroty głowy, obrzęk obwodowy. Obserwowane działania niepożądane miały u większości pacjentów charakter łagodny do umiarkowanego, ciężkim działaniem niepożądanym była martwica kości u 1 chorego. Do najczęściej raportowanych zaburzeń parametrów badań laboratoryjnych (częstość $\geq 20\%$) należały: nieprawidłowy poziom glukozy we krwi, HbA1c i triglicerydów, obecność glukozy, białka czy krwi w moczu. Średni poziom HbA1c we krwi nie uległ istotnym zmianom w czasie terapii pregabaliną.</p>	Działanie niepożądane	Pregabalina, N=123 n (%)	Liczba pacjentów z działaniem niepożądanym	87 (70,7)	Senność	28 (22,8)	Wzrost masy ciała	27 (22,0)	Zawroty głowy	25 (20,3)	Obrzęk obwodowy	19 (15,4)	Obrzęk twarzy	8 (6,5)	Obrzęk	6 (4,9)	
Działanie niepożądane	Pregabalina, N=123 n (%)																	
Liczba pacjentów z działaniem niepożądanym	87 (70,7)																	
Senność	28 (22,8)																	
Wzrost masy ciała	27 (22,0)																	
Zawroty głowy	25 (20,3)																	
Obrzęk obwodowy	19 (15,4)																	
Obrzęk twarzy	8 (6,5)																	
Obrzęk	6 (4,9)																	
<p>Solaro 2009 [44]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Pilotażowe badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek we Włoszech), typu IVC, przeprowadzone w populacji pacjentów z napadowymi objawami bólowymi w przebiegu stwardnienia rozsianego (N=16), wcześniej leczonych bez sukcesu, z powodu bólu. Pregabalina stosowana była w zakresie dawek 75-300 mg/dobę. Początkowa dawka pregabaliny wynosiła 75 mg dobę i była stopniowo zwiększana co 3 dni aż do momentu uśmierzzenia bólu (do maksymalnej dawki 300 mg/dobę). Niedozwolone było stosowanie innych leków mogących wpłynąć na ból neuropatyczny. Okres leczenia i obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące. Wyniki przedstawiono dla pacjentów, którzy ukończyli badanie (N=13).</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Średnia dawka pregabaliny wynosiła 154 mg/dobę.</p> <p>W analizowanej grupie 9/13 (69,2%) pacjentów doświadczyło całkowitego i trwałego, istotnej statystycznie ($p < 0,05$) redukcji nasilenia bólu (redukcja o 2 punkty w skali 0-3) po 1 miesiącu terapii, w porównaniu do wartości wyjściowej. Efekt ten utrzymywał się u wszystkich 9 chorych również w 3. miesiącu terapii ($p < 0,05$). U 4/13 chorych nie uzyskano całkowitej poprawy (<2 punkty) w zakresie nasilenia bólu.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	<p>Stosowanie pregabaliny było skuteczne i dobrze tolerowane przez większość pacjentów z napadowymi objawami bólowymi w przebiegu stwardnienia rozsianego. Z uwagi na niewielką liczebność próby, niskie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jak i skuteczność powinny zostać potwierdzone w większym, podwójnie zaślepionym placebo badaniu kontrolowanym placebo.</p>																

Referencja	Wyniki	Wnioski
	3/16 pacjentów (18,75%) nie ukończyło badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym 1 chory z powodu zawrotów głowy, a 2 pacjentów z powodu problemów z koncentracją i ogólnego złego samopoczucia.	
Giuggioli 2012 [45]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Opis 3 przypadków pacjentów z bólem fantomowym kończyn, z ciężkim krioglobulinemicznym zapaleniem naczyń. Pacjenci (2 kobiety i mężczyzna) stosowali pregabalinę w dawkach do 750 mg/dobę, przez okres czasu do 5 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u></p> <p>Pacjentka I: po 5 miesiącach terapii pregabalina w dawce 75-300 mg/2x dobę zarówno ból fantomowy kończyny jak i ból kikuta uległy znacznej poprawie (z 10 do 3 cm w skali VAS); podobnie jak ocena terapii w skali CGI (z 1 do 3 punktów). Długość snu zwiększyła się z 2 do 6 godzin.</p> <p>Pacjent II: po 4 miesiącach terapii pregabalina w dawce 150-300/2xdobę nasilenie bólu uległo znacznemu obniżeniu (z 10 do 3 cm w skali VAS), ocena terapii w skali CGI poprawiła się (z 1 do 3 punktów). Długość snu zwiększyła się z 3 do 5 godzin. W czasie terapii pregabalina pacjent doświadczył łagodnych zdarzeń niepożądanych, świądu, nudności i zawrotów głowy, prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Pacjentka III: po 5 terapii pregabalina w dawce 150-750 mg/dobę nasilenie bólu uległo znacznemu obniżeniu (z 10 do 2 cm w skali VAS), ocena terapii w skali CGI poprawiła się (z 1 do 3 punktów). Długość snu zwiększyła się z 3 do 6 godzin. Pregabalina była ogólnie dobrze tolerowana, pacjentka doświadczyła łagodnych zawrotów głowy i halucynacji wzrokowych, niewymagających przerwania terapii.</p>	<p>U wszystkich pacjentów poddanych terapii pregabalina obserwowano wyraźną poprawę bólu fantomowego kończyny; ponadto terapia pozwalała na intensywne leczenie nawracających owrzodzeń naczyń w kikucie, co przyczyniło się do wyleczenia zmian skórnych.</p>

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki zidentyfikowanych:

- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową/ porównaniem pośrednim: [46], [47], [48], [49],
- 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57],
- 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: [58], [59], [60], [61],
- 18 analiz zbiorczych: [62], [63], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80].

Podsumowanie wyników i wniosków z badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 7.1.

Tabela 98. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz analiz zbiorczych.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową			
Rudroju i wsp. 2013 [46] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	<u>Cel opracowania:</u> Porównanie efektywności stosowania 6 różnych leków przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych w terapii bolesnej neuropatii cukrzycowej.	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed, Cochrane i Embase</i> w przedziale czasowym od stycznia 1980 do sierpnia 2012 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeprowadzone w populacji co najmniej 10 pacjentów, obejmujące dorosłych chorych leczonych wobec bolesnej neuropatii cukrzycowej z zastosowaniem: amitryptyliny, duloksetyny, gabapentyny, pregabaliny, kwasu walproinowego lub wenlafaksyny. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.	W wyniku przeglądu zidentyfikowano 21 badań włączonych do meta-analizy sieciowej: porównanie gabapentyna vs placebo (5 badań), pregabalina vs placebo (5 badań), duloksetyna vs placebo (4 badania), wenlafaksyna vs placebo (2 badania), amitryptylina vs gabapentyna (2 badania), oraz po jednym badaniu porównującym: amitryptylinę vs duloksetynę, amitryptylinę vs pregabalinę, duloksetynę vs pregabalinę vs duloksetynę + gabapentynę. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach analizy skuteczności była liczba pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją bólu, w ramach oceny bezpieczeństwa liczba pacjentów, u których przedwcześnie zakończono terapię z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Wykazano istotną statystycznie przewagę duloksetyny, gabapentyny, pregabaliny i wenlafaksyny względem placebo – iloraz szans (OR) wyniósł odpowiednio: 2,12; 3,98; 2,78 i 4,43. Istotnie statystycznie więcej pacjentów przyjmujących amitryptylinę (OR=7,03) i duloksetynę (OR=3,26) zakończyło przedwcześnie terapię z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, w porównaniu z chorymi leczonymi gabapentyną. W rankingu skuteczności najwyższą oceniono: gabapentynę, wenlafaksynę, pregabalinę, duloksetynę/ gabapentynę, duloksetynę, amitryptylinę i placebo. W rankingu bezpieczeństwa najwyższą oceniono: placebo, gabapentynę, pregabalinę, wenlafaksynę, duloksetynę/ gabapentynę, duloksetynę i amitryptylinę. W ocenie korzyści-ryzyka najlepiej oceniono: gabapentynę, wenlafaksynę, pregabalinę, duloksetynę/ gabapentynę, duloksetynę, placebo i amitryptylinę.
Snedecor i wsp. 2014 [47] Ocena w skali	<u>Cel opracowania:</u> Porównanie efektywności terapii farmakologicznych	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed/Medline, Cochrane, Embase, Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> do czerwca 2011 roku.	W wyniku przeglądu zidentyfikowano 50 badań włączonych do meta-analizy sieciowej dotyczących bólu neuropatycznego związanego z: neuralgią popółpaścową (33 badania), infekcją wirusem HIV (9 badań), bólem pourazowym (3 badania), ośrodkowym bólem pourazowym (3 badania), stwardnieniem rozsianym (2 badania). W meta-analizie sieciowej uwzględniono 28 badań

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
AMSTAR 2: krytycznie niska	stosowanych w bólu neuropatycznym związanym z m.in. neuralgią popółpaścową.	Kryteria włączenia badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, obejmujące dorosłych chorych leczonych wobec bólu neuropatycznego związanego z: neuralgią popółpaścową, infekcją wirusem HIV, bólem pourazowym, ośrodkowym bólem pourazowym, stwardnieniem rozsianym. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.	dotyczących leczenia neuralgii popółpaścowej, w których stosowano 21 interwencji u 4317 pacjentów. Spośród interwencji stosowanych u ≥ 50 chorych, największą skuteczność w redukcji nasilenia bólu w 11-punktowej skali numerycznej wykazywały opioidy (średnia redukcja wynosiła -1,70 vs placebo). Natomiast pregabalina w dawce ≥ 300 mg była najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną w zakresie $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ redukcji średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej (RR vs placebo, odpowiednio: 2,44 i 2,13). Dane dotyczące terapii innych niż neuralgia popółpaścowa rodzajów bólu były ograniczone. W przypadku chorych z neuralgią popółpaścową, największe ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano podczas stosowania trójcyklicznych antydepresantów i opioidów.
Snedecor i wsp. 2014 [48] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	Cel opracowania: Porównanie efektywności terapii farmakologicznych stosowanych w bólu neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.	Przeszukano bazy: <i>PubMed/Medline, Cochrane, Embase, Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> do czerwca 2011 roku. Kryteria włączenia badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, obejmujące dorosłych chorych leczonych wobec bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową, z zastosowaniem m. in.: amitriptyliny, duloksetyny, gabapentyny, pregabaliny, kwasu walproinowego, wenlafaksyny, opioidów, kapsaicyny. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.	W wyniku przeglądu zidentyfikowano 58 badań włączonych do meta-analizy, oceniających 29 interwencji u 11883 pacjentów. Pregabalina stosowana w dawce ≥ 300 mg/dobę była najbardziej skuteczna w redukcji nasilenia bólu, mierzonej w 100-punktowej skali VAS (-21,88; [95%CI: -27,06; -16,68]). Ryzyko względne dotyczące 30% redukcji nasilenia bólu względem wartości początkowej mieściło się w zakresie od 0,78 (Sativex) do 1,84 (plastry z 5% lidokainą). Ryzyko względne dotyczące 50% redukcji nasilenia bólu względem wartości początkowej mieściło się w zakresie od 0,98 (amitriptylina) do 2,25 (kwas alfa-liponowy). Największe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związane było ze stosowaniem oksykodonu, a najmniejsze ze stosowaniem fluoksetyny.
Ney i wsp. 2013 [49] Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	Cel opracowania: Porównanie efektywności stosowania doustnych leków w terapii przewlekłego obwodowego bólu neuropatycznego.	Przeszukano bazy: <i>Medline, Cochrane, Embase i Oxford Pain Relief Database</i> do grudnia 2012. Kryteria włączenia badań: randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne, obejmujące dorosłych chorych leczonych doustnymi preparatami wobec przewlekłego obwodowego bólu neuropatycznego, w których okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.	W wyniku przeglądu zidentyfikowano 17 badań włączonych do porównania pośredniego, w których oceniano: pregabaliny, okskarbazepinę, dekstrometorfan/chinidynę, lakoamid, topiramę, duloksetynę. Wspólnym komparatorem było placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena nasilenia bólu lub redukcja bólu względem wartości początkowej po co najmniej 12 tygodniach terapii. W analizie uwzględniono stosowanie różnych dawek leków. W rankingu skuteczności mierzonej średnią redukcją nasilenia bólu względem placebo najwyższą oceniono duloksetynę w dawce 120 mg (MD=1,17; 95%CI: 0,77; 1,58) i pregabaliny w dawce 600 mg (MD=1,11; 95%CI: 0,77; 1,45). Oszacowana w porównaniu pośrednim wielkość efektu była najwyższa dla duloksetyny w dawce 120 i 60 mg, a następnie pregabaliny w dawce 600 mg, w leczeniu pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą			
<p>Derry i wsp. 2019 [50]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: wysoka</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności pregabaliny stosowanej w bólu neuropatycznym.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane, Embase, rejestry badań klinicznych do 30 kwietnia 2018 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, obejmujące dorosłych chorych leczonych pregabaliną wobec różnych rodzajów bólu neuropatycznego, trwające co najmniej 2 tygodnie i w których w oceniano co najmniej 25 chorych w ramieniu.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 45 badań, z których nie wszystkie mogły zostać wykorzystane w meta-analizie. Zidentyfikowane badania dotyczyły bólu neuropatycznego związanego z: neuralgią popółpaścową (8 badań), obwodową neuropatią cukrzycową (20 badań), mieszanym bólem neuropatycznym (8 badań), ośrodkowym bólem neuropatycznym (3 badania), neuropatią związaną z infekcją wirusem HIV (2 badania), bólem pleców z radikulopatią (1 badanie), bólem nowotworowym (2 badania) i bolesną polineuropatią (1 badanie). W zdecydowanej większości powyższych badań komparatorem było placebo. Analizowana populacja chorych obejmowała 11906 pacjentów. Wyniki przeglądu i meta-analizy potwierdzają skuteczność pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z: neuralgią popółpaścową, obwodową neuropatią cukrzycową oraz mieszanym lub niesklasyfikowanym pourazowym bólem neuropatycznym. Nie wykazano skuteczności pregabaliny w neuropatii związanej z infekcją wirusem HIV, a dowody na skuteczność tej terapii w ośrodkowym bólu neuropatycznym są niewystarczające. Ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pregabaliny w dawce 300 mg/dobę względem placebo (RR=1,2 [95%CI: 0,8; 1,7], czy pregabaliny w dawce 600 mg/dobę względem placebo (RR=1,1 [95%CI: 0,8; 1,5]).</p>
<p>Onakpoya i wsp. 2018 [51]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: wysoka</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena korzyści i ryzyka stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane, i Embase do stycznia 2018. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne III fazy, obejmujące dorosłych chorych leczonych pregabaliną wobec bólu neuropatycznego.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 26 badań włączonych do meta-analizy porównujących stosowanie pregabaliny względem placebo. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było nasilenie bólu oraz ocena bezpieczeństwa. W porównaniu do placebo, stosowanie pregabaliny prowadziło do istotnej redukcji nasilenia bólu mierzonego w skali numerycznej (SMD=-0,49; 95%CI: -0,66; -0,32; p<0,00001; bardzo niska jakość dowodów), zmniejszenia wpływu na sen mierzonego w skali numerycznej (SMD=-0,38; 95%CI: -0,50; -0,26; p<0,00001; umiarkowana jakość dowodów) oraz zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych (RR=1,33; 95%CI: 1,23; 1,44; p<0,00001; niska jakość dowodów) oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych (RR=1,91; 95%CI: 1,54; 2,37; p<0,00001; niska jakość dowodów). Stosowanie pregabaliny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: przyrostu masy ciała, senności, zawrotów głowy, obrzęku obwodowego, zmęczenia, zawrotów głowy typu wirowania i euforii, w porównaniu z placebo.</p>
<p>Wang i wsp. 2017 [52]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności pregabaliny w terapii ostrego bólu u chorych z neuralgią popółpaścową.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Cochrane, Embase, Google do lipca 2017 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne, obejmujące chorych leczonych pregabaliną wobec bólu związanego z neuralgią popółpaścową. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 7 badań, włączonych do meta-analizy. Zidentyfikowane badania dotyczyły bólu neuropatycznego związanego z neuralgią popółpaścową, w których analizowano łącznie 2192 pacjentów (N=1381 leczonych pregabaliną i 811 w grupach kontrolnych). Wyniki meta-analizy wykazały, że stosowanie pregabaliny prowadziło do zmniejszenia wyniku oceny nasilenia bólu po 8 tygodniach terapii (redukcja wynosiła 11,23 punktów, [95%CI: -14,33; -8,13; p=0,00]), w 100-punktowej skali VAS. Stosowanie pregabaliny wiązało się również z większym odsetkiem chorych uzyskujących ≥30% i ≥50% redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej, w porównaniu do grup kontrolnych (p<0,05) oraz zmniejszeniem związanych z bólem zaburzeń snu i poprawie całkowitej oceny zmian w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) – p<0,05.</p>
<p>Yin i wsp. 2016 [53]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności pregabaliny w leczeniu</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Cochrane, Embase.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 5 badań, włączonych do meta-analizy. Zidentyfikowane badania dotyczyły bólu neuropatycznego związanego z neuralgią popółpaścową, w których analizowano 811 pacjentów leczonych pregabaliną i 814 w grupach kontrolnych. Wyniki meta-</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p>bólu neuropatycznego, związanego z neuralgią popółpaścową.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne, obejmujące chorych leczonych pregabaliną wobec bólu związanego z neuralgią popółpaścową. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>analizy wykazały, że stosowanie pregabaliny prowadziło do znamiennego względem kontroli zmniejszenia średniego wyniku oceny nasilenia bólu (SMD=-0,651 [95%CI: -0,866; -0,435]). W większości badań, wyższe dawki leku prowadziły do większej redukcji nasilenia bólu. Stosowanie pregabaliny wiązało się również z większym odsetkiem chorych uzyskujących $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej, w porównaniu do stosowania placebo oraz zmniejszeniem związanych z bólem zaburzeń snu i poprawie całkowitej oceny zmian w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) względem grup kontrolnych.</p>
<p>Zhang i wsp. 2015 [54]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z obwodową neuropatią cukrzycową.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Cochrane, Embase, stronę internetową EMEA</i> i rejestry badań klinicznych do czerwca 2014. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne, obejmujące dorosłych chorych leczonych pregabaliną wobec bólu związanego z obwodową neuropatią cukrzycową. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 9 badań, włączonych do meta-analizy. Zidentyfikowane badania dotyczyły bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową, w których analizowano 2056 pacjentów. Wyniki meta-analizy wykazały, że stosowanie pregabaliny prowadziło do znamiennego względem placebo zmniejszenia średniego wyniku oceny nasilenia bólu (MD=-0,79; $p<0,001$). Stosowanie pregabaliny wiązało się również z większym odsetkiem chorych uzyskujących co najmniej 50% redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej, w porównaniu do stosowania placebo (RR=1,54; $p<0,001$) oraz zmniejszeniem związanych z bólem zaburzeń snu (MD=-0,88; $p<0,001$). W całkowitej ocenie zmian w wyniku terapii, więcej pacjentów raportowało poprawę w grupie pregabaliny niż placebo (RR=1,38; $p<0,001$). Jednocześnie, chorzy leczeni pregabaliną byli bardziej narażeni na występowanie zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.</p>
<p>Mehta i wsp. 2014 [55]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności pregabaliny i gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, CINAHL, PsycINFO, Embase</i> do czerwca 2013. <u>Kryteria włączenia badań:</u> badania obejmujące dorosłych chorych ($N\geq 3$) leczonych pregabaliną lub gabapentyną wobec bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 8 badań, włączonych do meta-analizy. W wyniku zastosowania pregabaliny i gabapentyny obserwowano znaczącą redukcję nasilenia bólu neuropatycznego w okresie krótszym niż 3 miesiące (SMD=0,96 [95%CI: 0,74; 1,19]; $p<0,001$) i w okresie 3-6 miesięcy (SMD=2,80 [95%CI: 2,44; 3,16]; $p<0,001$). Subanalizy wykazały, że istotna statystycznie różnica była obserwowana zarówno w przypadku stosowania pregabaliny (SMD=1,71 [95%CI: 1,46; 1,97]; $p<0,001$) jak i gabapentyny (SMD=1,20 [95%CI: 0,88; 1,52]; $p<0,001$). Spulowane wyniki wykazały również zmniejszenie nasilenia innych objawów związanych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, takich jak zaburzenia snu, niepokój i depresja, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka wystąpienia zawrotów głowy ($p=0,02$), obrzęku ($p=0,04$) i senności ($p=0,01$).</p>
<p>Martinez i wsp. 2017 [56]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności pregabaliny w zapobieganiu przewlekłego bólu pooperacyjnego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, Cochrane, LILACS</i>, rejestry badań klinicznych do lipca 2016. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne, dotyczące terapii pregabaliną wobec bólu pooperacyjnego.</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 18 badań (w tym część badań nieopublikowanych), włączonych do meta-analizy i oceniających 2485 pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pregabaliną i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego w okresie 3, 6 i 12 miesięcy od zabiegu, jakoś tego wniosku oceniono jako umiarkowaną. Ryzyko względne wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego w okresie 3 miesięcy od zabiegu w grupie pregabaliny względem placebo wynosiło 0,87 [95%CI: 0,66; 1,14]. Podsumowując, spulowane wyniki opublikowanych i nieopublikowanych badań nie wskazują na skuteczność pregabaliny w zapobieganiu przewlekłego bólu pooperacyjnego.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Clarke i wsp. 2012 [57]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności pregabaliny i gabapentyny, w zapobieganiu przewlekłego bólu pooperacyjnego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane, International Pharmaceutical Abstracts, CINAHL, do czerwca 2011.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, podwójnie zamaskowane, dotyczące terapii pregabaliną lub gabapentyną wobec bólu pooperacyjnego. Włączono badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 badań, dotyczących leczenia pregabaliną (3 RCT) lub gabapentyną (8 RCT). Spośród 8 badań, w których stosowano gabapentynę, w 4 wykazano, że okołooperacyjne stosowanie tego leku zmniejszyło ryzyko wystąpienia przewlekłego bólu w okresie co najmniej 2 miesięcy od operacji. We wszystkich badaniach dotyczących stosowania pregabaliny wykazano znaczącą redukcję wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego, dodatkowo w 2 z trzech badań raportowano również poprawę funkcjonowania chorych w okresie pooperacyjnym. Meta-analiza 6 prób klinicznych w których stosowano gabapentynę wykazała umiarkowany do dużego efekt dotyczący zmniejszenia ryzyka wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego (OR=0,52 [95%CI: 0,27; 0,98; p=0,04]), natomiast meta-analiza 2 prób klinicznych w których stosowano pregabalinę wykazała bardzo duży efekt dotyczący zmniejszenia ryzyka wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego (OR=0,09 [95%CI: 0,02; 0,79; p=0,007]).</p>
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy			
<p>Bennet i wsp. 2013 [58]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności pregabaliny, w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z nowotworem.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed do lutego 2012.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> badania obejmujące dorosłych chorych leczonych pregabaliną wobec bólu neuropatycznego związanego z nowotworem.</p>	<p>Do opracowania włączono 5 badań, w tym jedno podwójnie zamaskowane, kontrolowane badanie (względem gabapentyny i amitryptyliny), jedno otwarte badanie jednoramienne, 2 badania obserwacyjne i jeden opis przypadku. Z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę dowodów naukowych dotyczących stosowania pregabaliny wobec bólu neuropatycznego związanego z nowotworem, nie było możliwe wyciągnięcie wniosków na temat efektywności pregabaliny w analizowanym wskazaniu.</p>
<p>Tzellos i wsp. 2008 [59]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena terapii pregabaliną i gabapentyną, w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), Embase i CINAHL do stycznia 2008.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> badania RCT obejmujące dorosłych chorych leczonych pregabaliną lub gabapentyną wobec bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań, dotyczących leczenia pregabaliną (2 RCT) lub gabapentyną (3 RCT), chorych z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Dostępne wyniki wskazują, że obydwa leki są skuteczne w analizowanej populacji, jednak brak bezpośredniego porównania ich efektywności. Dane literaturowe sugerują, że pregabalina jest bardziej skuteczna niż gabapentyna w wielu aspektach dotyczących leczenia bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, jednak profil bezpieczeństwa pregabaliny jest gorszy od gabapentyny w tym wskazaniu.</p>
<p>Kaya i wsp. 2019 [60]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena terapii pregabaliną i gabapentyną, w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane Collaboration, Cochrane Library, Ovid, ProQuest, the National Library of Medicine at the National Institutes of Health, PubMed do listopada 2018.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> badania obejmujące chorych leczonych pregabaliną lub gabapentyną wobec bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 19 badań, dotyczących leczenia pregabaliną lub gabapentyną, chorych z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Pomimo, iż dostępne opcje terapeutyczne nie zapewniają w pełni satysfakcjonującej skuteczności w populacji chorych z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, pregabalina i gabapentyna są zalecanymi lekami w terapii I linii w tym wskazaniu. Należy podkreślić, że efektywność stosowania gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego była oceniana w niewielu ostatnio prowadzonych badaniach i dane te nie są wystarczająco przekonujące i wymagają dalszego potwierdzenia.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Roth i wsp. 2010 [61]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Wpływ terapii pregabalina na związane z bólem zaburzenia snu, w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z obwodową neuropatią cukrzycową i neuralgią popółpaścową.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline (PubMed), ISI Web of Knowledge do marca 2009.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne, obejmujące chorych leczonych pregabalina z powodu bólu neuropatycznego związanego z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową.</p>	<p>Do analizy włączono wyniki 9 badań RCT, w których oceniano 2399 pacjentów z bólem neuropatycznym, związanym z obwodową neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową, leczonych podawaną 2 lub 3 x dziennie pregabalina (75-600 mg/dobę)/ placebo. Analiza włączonych badań wskazuje, że pregabalina w dawkach 150-600 mg/dobę w istotny statystycznie sposób zmniejsza nasilenie bólu i przyczynia się do poprawy zaburzeń snu związanych z bólem. Autorzy podkreślają jednocześnie, że interpretacja wyników 2 badań jest utrudniona ze względu na kryteria włączenia pacjentów, które zezwalały na stosowanie benzodiazepin w przypadku zaburzeń snu. Tolerancja stosowanego leczenia była dobra.</p>
Analizy zbiorcze – ocena w skali AMSTAR 2 – nie dotyczy			
<p>Parsons i wsp. 2016 [62]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena klinicznie istotnych zmian w nasileniu bólu, w wyniku stosowania pregabaliny w terapii bólu neuropatycznego.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 23 badania RCT, porównujące bezpośrednio pregabalina z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, uszkodzeniem rdzenia kręgowego i fibromialgią.</p>	<p>Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała chorych z obwodową neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową (N=4399), uszkodzeniem rdzenia kręgowego (N=356) i fibromialgią (N=2560). Ocena nasilenia bólu przeprowadzono w 11-punktowej numerycznej skali, w której ból kategoryzowano jako: łagodny (0 do <4 punktów), umiarkowany (4 do <7 punktów) lub ciężki (7 do 10 punktów). Oceniano odsetek pacjentów, u których nastąpiła zmiana kategorii bólu. W wyniku terapii pregabalina więcej pacjentów skategoryzowano jako chorych z niższą kategorią bólową w wyniku leczenia, niż w grupie placebo. Oznacza to, że terapia pregabalina w porównaniu z placebo, prowadzi do znaczącej klinicznie redukcji nasilenia bólu, ocenianej jako przesunięcie do niższej kategorii bólowej, wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, uszkodzeniem rdzenia kręgowego i fibromialgią.</p>
<p>Vinik i wsp. 2013 [63]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena korelacji pomiędzy zmniejszeniem nasilenia bólu i poprawą funkcjonowania pacjentów/ jakości życia chorych leczonych pregabalina wobec bólu neuropatycznego, związanego z obwodową neuropatią cukrzycową i neuralgią popółpaścową.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 11 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalina z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową.</p>	<p>Wykazano, że umiarkowane do znaczącego ($\geq 30\%$ zmniejszenie nasilenia bólu) w odpowiedzi na leczenie pregabalina było związane ze znaczącą ($p < 0,05$), poprawą jakości życia/ funkcjonowania ocenianą w SF-36 (ang. 36-Item Short Form Health Survey). U części chorych, większą poprawą jakości życia/ funkcjonowania obserwowano w grupie pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem nasilenia bólu. Podobnie, $>80\%$ chorych ze znaczącym zmniejszeniem nasilenia bólu raportowało dużą lub bardzo dużą poprawę całkowitej oceny zmian w kwestionariuszu ang. Patient Global Impression of Change (PGIC). Obserwowane wyniki były nie tylko rezultatem zmniejszenia nasilenia bólu, ale wynikały również ze zmniejszenia zaburzeń snu i bezpośrednich efektów pregabaliny na funkcjonowanie pacjenta.</p>
<p>Vinik i wsp. 2014 [64]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 16 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalina z placebo.</p>	<p>Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała chorych z obwodową neuropatią cukrzycową (3056) lub neuralgią popółpaścową (N=1471). Ocena zaburzenia przeprowadzono w 11-punktowej numerycznej skali, w której zaburzenia kategoryzowano jako: łagodne (0 do <4 punktów), umiarkowane (4 do <7 punktów) lub ciężkie (7 do 10 punktów). Pregabalina prowadziła</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	(redukcja nasilenia bólu) w wyniku terapii pregabaliną, na podstawie nasilenia zaburzeń snu, w terapii bólu neuropatycznego, związanego z obwodową neuropatią cukrzycową i neuralgią popółpaścową.	Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową.	do istotnej statystycznie redukcji średniego wyniku nasilenia bólu zarówno u chorych obwodową neuropatią cukrzycową, jak i neuralgią popółpaścową. U chorych z ciężkimi początkowymi zaburzeniami snu, terapia pregabaliną prowadziła do zmniejszenia nasilenia bólu w większym stopniu, niż w pozostałych grupach chorych. Początkowe zaburzenia snu stanowiły umiarkowanie dobry czynnik predykcyjny wystąpienia poprawy w całkowitej ocenie terapii przez pacjenta.
Parsons i wsp. 2013 [65]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności pregabalin, stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.	<u>Włączone badania:</u> 2 badania RCT, trwające 12-16 tygodni, porównujące bezpośrednio pregabalinę z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 182 pacjentów leczonych pregabaliną i 174 chorych otrzymujących placebo. Średnia zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowej była istotna statystycznie względem placebo (-0,79; [95%CI: -1,15; -0,43]; p<0,001). Średnia zmiana skorygowana względem czasu trwania bólu (ang. <i>duration adjusted average change</i> : DAAC) wykazywała znamiennej poprawę w grupie leczonej pregabaliną względem placebo (p<0,001). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥30% i/lub ≥50% redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej również był wyższy wśród chorych leczonych pregabaliną względem placebo, podobnie jak końcowe wyniki całkowitej oceny zmian w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC). Najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowane częściej w grupie pregabalin niż placebo obejmowały senność, zawroty głowy, suchość w ustach, zmęczenie, obrzęk, zaburzenia widzenia i zaparcia i miały charakter łagodny do umiarkowanego.
Cardenas i wsp. 2015 [66]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena czasu do wystąpienia efektu terapeutycznego pregabalin, stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego, związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.	<u>Włączone badania:</u> 2 badania RCT, porównujące bezpośrednio pregabalinę z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.	W analizie zbiorczej oceniano średni, dobowy wynik oceny nasilenia bólu i związanych z bólem zaburzeń snu w czasie pierwszych 14 dni terapii. Istotna statystycznie poprawa była definiowana jako pierwszy i kolejny dzień z istotną statystycznie w grupie pregabalin redukcją nasilenia bólu względem placebo. W obydwu badaniach, istotna poprawa była raportowana w okresie 2 pierwszych dni od rozpoczęcia leczenia pregabaliną i niezależna od stosowania dodatkowych leków, w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.
Markman i wsp. 2017 [67]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania pregabalin w różnych rodzajach bólu neuropatycznego, w populacji pacjentów leczonych wcześniej gabapentyną.	<u>Włączone badania:</u> 18 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, uszkodzeniem rdzenia kręgowego.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 4724 pacjentów leczonych pregabaliną lub otrzymujących placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic podczas terapii pregabaliną (w żadnej z dawek: 150, 300, 600 lub 150-600 mg/dobę i w żadnym z punktów czasowych: 6, 8 lub 12 tygodni) w redukcji nasilenia bólu i związanych z bólem zaburzeń snu pomiędzy chorymi otrzymującymi wcześniej gabapentynę lub jej nieotrzymującymi. Podobnie, wcześniejsze stosowanie gabapentyny nie miało wpływu na wynik całkowitej oceny zmian w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) oraz profil bezpieczeństwa terapii pregabaliną.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Parsons i wsp. 2016 [68]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności stosowania pregabaliny w terapii bólu neuropatycznego o nasileniu umiarkowanym do dużego, związanego z obwodową neuropatią cukrzycową.	<u>Włączone badania:</u> 11 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę (w dawce 150, 300 lub 600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.	Do analizy włączono pacjentów z bólem neuropatycznym o nasileniu umiarkowanym (≥ 4 do 7 punktów; N=1816) do dużego (≥ 7 do ≤ 10 punktów; N=1119), związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. Redukcja nasilenia bólu w wyniku stosowania pregabaliny względem placebo była istotna statystycznie zarówno w ogólnej populacji ($p < 0,05$), jak również w populacji chorych z umiarkowanym ($p < 0,01$) jak i dużym ($p < 0,01$) początkowym nasileniem bólu (dla dawek 300 i 600 mg/dobę). Większą redukcję nasilenia bólu obserwowano wśród chorych z początkowym dużym względem umiarkowanego nasileniem bólu ($p < 0,0001$). W obydwu populacjach raportowano poprawę wskutek stosowania pregabaliny w związanych z bólem zaburzeniach snu (ang. <i>pain-related sleep interference</i> ; PRSI) oraz całkowitą oceną zmian w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC). Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zawroty głowy, senność i obrzęk obwodowy. Podsumowując, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pregabaliny zostało wykazane zarówno wśród chorych o umiarkowanym jak i dużym początkowym nasileniu bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową.
Freeman i wsp. 2008 [69]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności stosowania pregabaliny w terapii bólu neuropatycznego, związanego z obwodową neuropatią cukrzycową.	<u>Włączone badania:</u> 7 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę (w dawce 150, 300 lub 600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową.	Przeprowadzona analiza wykazała, że pregabalina istotnie statystycznie zmniejszała nasilenie bólu i zaburzenia snu, w porównaniu z placebo (w przypadku stosowania dawek 150, 300 lub 600 mg/dobę podawanych 3 x na dobę; $p \leq 0,007$). Znamienna skuteczność stosowania leku 2 x na dobę została wykazana tylko w przypadku dawki 600 mg/dobę ($p \leq 0,001$). Obserwowano dawko-zależność efektów pregabaliny na redukcję nasilenia bólu i zaburzeń snu, najlepsze efekty terapeutyczne obserwowano w przypadku stosowania dawki 600 mg/dobę. Oszacowano, że mediana czasu do osiągnięcia trwałej, 1-punktowej poprawy wynosiła 4 dni, 5 dni, 13 dni i 60 dni w przypadku stosowania odpowiednio: pregabaliny w dawce 600 mg/dobę, 300 mg/dobę i 150 mg/dobę oraz placebo. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zawroty głowy, senność i obrzęk obwodowy.
Arnold i wsp. 2017 [70]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena dawko-zależności efektów klinicznych stosowania pregabaliny w różnych rodzajach bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 14 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, fibromialgią.	Do analizy włączono pacjentów ze średnim, początkowym wynikiem oceny nasilenia bólu w 11-punktowej skali numerycznej wynoszącym ≥ 6 . We wszystkich rodzajach bólu, prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia bólu, poprawy w całkowitej ocenie zmian w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) i poprawy w jakości snu zwiększało się w dawko-zależny sposób wraz ze stosowaniem wyższych dawek pregabaliny. Występowanie zdarzeń niepożądanych było największe po 1. tygodniu leczenia, a większość zdarzeń niepożądanych ustępowała w 1. miesiącu terapii.
Semel i wsp. 2010 [71]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania pregabaliny w różnych rodzajach bólu neuropatycznego, w populacji starszych pacjentów.	<u>Włączone badania:</u> 11 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę (w dawce 150-600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 2516 pacjentów leczonych pregabalina lub otrzymujących placebo. Pacjentów uwzględnionych w analizie wtórnej podzielono na grupy w zależności od wieku: 18-64 lat (N=1236), 65-74 lat (N=766) i ≥ 75 lat (N=514). Istotne statystycznie przewagę pregabaliny względem placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu obserwowano dla wszystkich dawek pregabaliny we wszystkich grupach wiekowych ($p \leq 0,0009$), za wyjątkiem najniższej dawki (150 mg/dobę) w najmłodszej grupie chorych. Kluczowe istotne zmniejszenie nasilenia bólu definiowane jako $\geq 30\%$ i/lub $\geq 50\%$ redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej wykazano we wszystkich grupach wiekowych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas terapii należały: zawroty głowy, senność, obrzęk obwodowy, astenia, suchota w ustach, wzrost masy ciała i infekcje i nie były związane z wiekiem

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			pacjentów. Podsumowując, nie wykazano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym pomiędzy starszymi i młodszymi pacjentami.
Parsons i wsp. 2019 [72]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności stosowania pregabaliny w różnych rodzajach bólu neuropatycznego, w populacji pacjentów japońskich z umiarkowanym do dużego nasileniem bólu.	<u>Włączone badania:</u> 3 badania RCT, trwające 13-16 tygodni i porównujące bezpośrednio pregabalinę (w dawce 150-600 mg/dobę) z placebo, w populacji pacjentów japońskich. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, uszkodzeniem rdzenia kręgowego.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 742 japońskich pacjentów leczonych pregabalina lub otrzymujących placebo. Redukcja nasilenia bólu w wyniku stosowania pregabaliny względem placebo była istotna statystycznie zarówno w populacji chorych z umiarkowanym ($p < 0,001$) jak i dużym ($p < 0,05$) początkowym nasileniem bólu. Podobnie, zmniejszenie zaburzeń snu w porównaniu do wartości początkowej, w wyniku stosowania pregabaliny względem placebo, było istotne statystycznie zarówno w populacji chorych z umiarkowanym ($p < 0,0001$) jak i dużym ($p < 0,0001$) początkowym nasileniem bólu. Profil bezpieczeństwa terapii był porównywalny w obydwu analizowanych subpopulacjach i obejmował występowanie zawrotów głowy, senności, przyrostu masy ciała i obrzęku obwodowego. Podsumowując, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pregabaliny zostało wykazane zarówno wśród chorych o umiarkowanym jak i dużym początkowym nasileniu bólu, w populacji japońskiej.
Parsons i wsp. 2018 [73]	<u>Cel opracowania:</u> Porównanie efektywności stosowania pregabaliny w terapii bólu neuropatycznego, związanego z neuralgią popółpaścową, w populacji chińskiej i międzynarodowej.	<u>Włączone badania:</u> 6 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę (w dawkach 150-600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z neuralgią popółpaścową (w jednym z badań uwzględniono też chorych z obwodową neuropatią cukrzycową).	W analizie uwzględniono 4 badania międzynarodowe oraz 2 badania przeprowadzone w populacji chińskiej. Głównym punktem końcowym był średni wynik oceny nasilenia bólu raportowany w 11-punktowej skali numerycznej, w której 0 oznaczało brak bólu, a 10 najgorszy możliwy ból. Oceniano też 30% i 50% redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej, związane z bólem zaburzenia snu (ang. <i>pain-related sleep interference</i> ; PRSI), odsetek chorych z odpowiedzią mierzoną w kwestionariuszu ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) oraz profil bezpieczeństwa. Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 1166 pacjentów leczonych pregabalina, w tym 312 pacjentów z populacji chińskiej i 854 z populacji międzynarodowej. Redukcja nasilenia bólu w wyniku stosowania pregabaliny względem placebo była istotna statystycznie w obydwu subpopulacjach (średnia zmiana mierzona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] wynosiła w populacji chińskiej: -0,8 [-1,2; -0,5], w populacji międzynarodowej: -1,3 [-1,6; -1,0]). Wykazano również istotną statystycznie przewagę pregabaliny nad placebo w zakresie 30% i 50% redukcji średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej, odsetka chorych z odpowiedzią mierzoną w kwestionariuszu PGIC i zmniejszenia zaburzeń snu (PRSI) w obydwu subpopulacjach. Profil bezpieczeństwa terapii również był porównywalny w obydwu subpopulacjach.
Serpell i wsp. 2017 [74]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektu terapeutycznego pregabaliny (redukcja nasilenia bólu), w zależności od zastosowanej dawki leku, w terapii bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 6 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę (w dawkach 150-600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, bólem pourazowym lub pooperacyjnym.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 761 pacjentów leczonych pregabalina lub otrzymujących placebo. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od tygodniowej dawki pregabaliny przyjmowanej od początku badania do 1. tygodnia fazy podtrzymującej: 150 mg/dobę, 150-300 mg/dobę, 150-300-450 mg/dobę, 150-450-600 mg/dobę, 150-300-600 mg/dobę, 300-600 mg/dobę. Odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 30\%$ i/lub $\geq 50\%$ redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej. W każdej z grup, raportowano znacząco wyższy odsetek pacjentów z 30% i 50% odpowiedzią na leczenie w każdej z wzrastających dawek. Uzyskane wyniki wskazują, że wielu pacjentów nieodpowiadających na niższe dawki pregabaliny mogą uzyskać efekt terapeutyczny w wyniku zwiększenia dawki leku.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Almas i wsp. 2018 [75]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena czynników predykcyjnych wystąpienia odpowiedzi na leczenie pregabalina, w terapii bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 27 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalina z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, infekcją wirusem HIV, uszkodzeniem rdzenia kręgowego i bólem pourazowym.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 4227 pacjentów leczonych pregabalina i 2792 chorych otrzymujących placebo. Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała chorych z obwodową neuropatią cukrzycową (55,2%), neuralgią popółpaścową (30,5%), uszkodzeniem rdzenia kręgowego (4,0%), infekcją wirusem HIV (6,6%) i bólem pourazowym (3,7%). Przeprowadzone analizy wykazały, że najistotniejszymi czynnikami związanymi z uzyskaniem efektu terapeutycznego w 5. tygodniu i efektu przeciwbólowego w tygodniach 8-12. było zmniejszenie nasilenia bólu i zaburzeń snu w pierwszych 1-3 tygodniach terapii. Natomiast występowanie lub brak zdarzeń niepożądanych w pierwszych 1-3 tygodniach terapii nie było skorelowane z wynikami punktów końcowych ocenianych w zakresie skuteczności.
Perez i wsp. 2017 [76]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena czynników predykcyjnych wystąpienia odpowiedzi na leczenie pregabalina, w terapii bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 27 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalina z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, bólem pourazowym i pooperacyjnym.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 3619 pacjentów leczonych pregabalina i 2164 chorych otrzymujących placebo. Pacjentów uwzględnionych w analizie wtórnej podzielono na grupy w zależności od czasu trwania bólu neuropatycznego: <6 miesięcy, 6 miesięcy do < 1. roku, 1 rok do < 2 lat, 2 lata do < 5 lat i ≥5 lat. Wykazano, że terapia pregabalina prowadziła do istotnego statystycznie zmniejszenia nasilenia bólu względem placebo, w populacji wszystkich włączonych do analizy pacjentów ($p < 0,0001$), jak również w każdej z grup wyodrębnionych ze względu na czas trwania bólu neuropatycznego ($p < 0,0001$ w każdej z grup). Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do oceny terapii przez pacjenta w kwestionariuszu: ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC). Wyniki analizy wskazują, że terapia pregabalina prowadzi do znaczącej poprawy w zakresie redukcji nasilenia bólu, bez względu na czas trwania bólu neuropatycznego.
Parsons i wsp. 2015 [77]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu czasu trwania bólu neuropatycznego na skuteczność pregabaliny w terapii bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 19 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalina z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, uszkodzeniem rdzenia kręgowego i fibromialgią.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała chorych z obwodową neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową (N=514), uszkodzeniem rdzenia kręgowego (N=356) i fibromialgią (N=498). Odpowiedź na leczenie definiowano jako ≥30% i/lub ≥50% redukcję średniego wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej. Wyniki analizy wskazują, że zarówno większość odpowiedzi na leczenie (30% i 50% redukcji nasilenia bólu), jak i zdarzeń niepożądanych występuje w okresie 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia pregabalina.
Parsons i wsp. 2015 [78]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena czasu do wystąpienia efektu terapeutycznego pregabaliny (poprawa zaburzeń snu), stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 16 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalina (w dawkach 75-600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 4527 pacjentów leczonych pregabalina lub otrzymujących placebo. Oceniano redukcję zaburzeń snu raportowanych jako dobowy wynik uzyskany w 11-punktowej numerycznej skali (ang. <i>daily sleep interference</i> : DSI). Czas do poprawy oceniano w czasie pierwszych 14 dni terapii, jako pierwszy i kolejny dzień z istotną statystycznie redukcją DSI względem placebo ($p < 0,001$). Średni (SD) czas do poprawy wyniku DSI wynosił 1,6 (1,3) dnia. Oznacza to, że w populacji chorych z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową, statystycznie istotna względem placebo i utrzymująca się poprawa w zakresie zmniejszenia zaburzeń snu, występowała już podczas 1. dnia od rozpoczęcia terapii pregabalina u części pacjentów.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Sharma i wsp. 2010 [79]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena czasu do wystąpienia efektu terapeutycznego pregabaliny (redukcja nasilenia bólu), stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego.	<u>Włączone badania:</u> 9 badań RCT, porównujących bezpośrednio pregabalinę (w dawkach 150, 300 lub 600 mg/dobę) z placebo. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową.	Populacja uwzględniona we włączonych badaniach obejmowała 1205 pacjentów leczonych pregabalina i 772 otrzymujących placebo. Czas do poprawy oceniano w czasie pierwszych 14 dni terapii, jako pierwszy i kolejny dzień z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu względem placebo. W większości badań, znacząca redukcja ($p < 0,05$) średniego wyniku nasilenia bólu w porównaniu do grupy placebo obserwowana była w dniu 1. lub 2. Oznacza to, że w populacji chorych z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową, statystycznie istotna względem placebo i utrzymująca się redukcja nasilenia bólu, u chorych odpowiadających na pregabalina, występowała przed końcem 2. dnia od rozpoczęcia terapii pregabalina.
Ogawa i wsp. 2016 [80]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania pregabaliny w różnych rodzajach bólu neuropatycznego, w populacji japońskiej.	<u>Włączone badania:</u> 3 podwójnie zamaskowane badania RCT, porównujące bezpośrednio pregabalina z placebo w okresie 13-16 tygodni oraz 52-tygodniowe, otwarte fazy przedłużone badań, w których stosowano pregabalina. Wyodrębniono wyniki dla populacji pacjentów japońskich. Badania prowadzone wśród chorych z bólem neuropatycznym związanym z: obwodową neuropatią cukrzycową, z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, neuralgią popółpaścową.	W badaniach RCT włączonych do analizy zbiorczej i przeprowadzonych w populacji japońskich pacjentów z 3 różnymi rodzajami bólu neuropatycznego, już po tygodniu od rozpoczęcia terapii pregabalina obserwowano znaczącą poprawę w zakresie zmniejszenia średniego nasilenia bólu i zmniejszenia zaburzeń snu, w porównaniu do placebo. Efekt ten utrzymywał się podczas całego okresu leczenia ($p < 0,05$) w fazie badań RCT, a redukcja średniego nasilenia bólu była utrzymana do 52-tygodnia terapii w fazie otwartej badań. Uwzględniając podobny profil skuteczności leczenia pregabalina w różnych rodzajach bólu neuropatycznego, porównywalny czas do wystąpienia efektu terapeutycznego oraz porównywalną siłę efektu terapeutycznego, można zakładać, że pregabalina będzie skuteczna również w innych rodzajach bólu neuropatycznego.

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 14 badań dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Badania te może stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Egzysta® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 99. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[98]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00892008.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pregabalin (Lyrica) Action In Neuropathic Pain Syndrome (PAINS): A Post Marketing Surveillance Study On Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, bez zamaskowania (otwarte).</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo terapii; częstość i rodzaj działań niepożądanych/ wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, - zmiany nasilenia bólu. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie bólu neuropatycznego. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - okres ciąży i laktacji, - znana nadwrażliwość na pregabalinę lub podobne substancje. 	2 278 chorych.	Pregabalina: 75-150 mg/2xdobę przez 2 tygodnie	Wrzesień 2006/ sierpień 2008
[99]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03186443.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prevention Effect of Pregabalin on Postherpetic Neuralgia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University.</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, grupy równoległe, bez zamaskowania (otwarte), fazy III.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prewencja bólu popółpaścowego, - zmiana nasilenia bólu w skali NRS, - jakość życia według BPI. 	Status nieznan.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 50-85 lat, - wystąpienie bólu w czasie 90 dni od pojawienia się wysypki, - nasilenie bólu > 50 mm w skali NRS. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - choroby układu nerwowego uniemożliwiające prawidłowe uzupełnianie ankiet, - nadużywanie leków lub alkoholu w czasie ostatnich 2 lat. 	342 chorych.	<p><u>Pregabalina:</u> 300 mg/2xdobę</p> <p><u>Gabapentyna:</u> 400 mg/3xdobę</p>	Październik 2017.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[100]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00843284.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Assessing the Treatment of Patients With Neuropathic Pain Using LYRICA: A Non Interventional Post-marketing Study (NI-PMS).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 8 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dobowe zmiany nasilenia bólu, - wpływ bólu na jakość snu, - nasilenie objawów depresyjnych, - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta i lekarza. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - kliniczne rozpoznanie bólu neuropatycznego, - kryteria włączenia zgodne z aktualną ChPL. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z kryteriami w aktualnej ChPL. 	691 chorych.	Pregabalina: 150-600 mg/dobę przez 8 tygodni	Wrzesień 2006/ marzec 2008
[101]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00541476.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Non-Interventional Study In Patients With Peripheral Or Central Neuropathic Pain Undergoing Symptomatic Treatment With Lyrica.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - kliniczne rozpoznanie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak; zależne od decyzji lekarza. 	746 chorych.	Pregabalina: brak danych	Czerwiec 2007/ grudzień 2007
[102]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01279850.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Special Investigation of Long Term Use of Lyrica (Regulatory Post Marketing Commitment Plan).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, raporty przypadków.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 104 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo terapii, - zmiany nasilenia bólu. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ból neuropatyczny, - stosowanie produktu Lyrica® przez co najmniej 52 tygodnie, <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak stosowania produktu Lyrica®. 	891 chorych.	Pregabalina: 150 - 300 mg/2xdobę	Sierpień 2011/ lipiec 2017.
[103]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01256593.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Drug Use Investigation of Lyrica (Regulatory Post Marketing Commitment Plan).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, raporty przypadków.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 13 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo terapii, - zmiany nasilenia bólu. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - neuralgia, - stosowanie produktu Lyrica® przez co najmniej 52 tygodnie, <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak stosowania produktu Lyrica®. 	3827 chorych.	Pregabalina: 150 - 300 mg/2xdobę	Luty 2011/ lipiec 2017.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[104]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01220180.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post Marketing Surveillance Study For Observing Safety And Efficacy Of Lyrica.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 6 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> <i>w subpopulacji chorych z bólem neuropatycznym lub fibromialgią</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dobowe zmiany nasilenia bólu, - wpływ bólu na jakość snu, <p>- ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta i lekarza.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - pochodzenie koreańskie, <p>- kliniczne rozpoznanie: padaczki, bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego lub fibromialgii.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak zgody na udział w badaniu, - nadwrażliwość na pregabaline, - nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy. 	4 175 chorych.	Pregabalina: 150-600 mg/dobę w subpopulacji chorych z bólem neuropatycznym	Lipiec 2006/ kwiecień 2011
[105]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00631943.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label, Non-comparative, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Peripheral Neuropathic Pain.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 2 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany nasilenia bólu według SF-MPQ, - zmiany jakości życia według EQ-5D, - wpływ bólu na jakość snu, <p>- ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta i lekarza.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie obwodowego bólu neuropatycznego, - nasilenie bólu ≥ 40 mm w skali VAS SF-MPQ, - odpowiednie uzupełnienie dzienniczka do oceny bólu. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak. 	112 chorych.	Pregabalina: 75-300 mg/2xdobę	Listopad 2004/ marzec 2005
[106]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00424372.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Long-Term Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Pregabalin In The Treatment Of Postherpetic Neuralgia.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo terapii, - zmiany nasilenia bólu według SF-MPQ. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - ukończenie 13-tygodniowego badania A0081120, w którym stosowano pregabaline w leczeniu neuralgii popółpałkowej, - świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie działania niepożądane w czasie udziału w badaniu A0081120, - brak stosowania się do zaleceń lekarskich w badaniu A0081120. 	126 chorych.	Pregabalina: 150-600 mg/dobę	Styczeń 2007/ sierpień 2008
[107]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00150436.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Postherpetic Neuralgia.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo i skuteczność terapii. 	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat - ukończenie wcześniejszego badania RCT, - stosowanie pregabaliny lub placebo w sposób podwójnie zamaskowany przez co najmniej 3 tygodnie. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie działania niepożądane w czasie udziału w badaniu RCT. 	276 chorych.	Pregabalina: brak danych	Luty 2002/ lipiec 2005.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[108]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00141362.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label, Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Chronic Neuropathic Pain.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - bezpieczeństwo i skuteczność terapii.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18lat - spełnienie kryteriów z wcześniejszego badania RCT, obejmującego chorych z neuropatią cukrzycową lub neuralgią popółpaścową, - stosowanie pregabaliny lub placebo w sposób podwójnie zamaskowany.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - ciężkie działania niepożądane w czasie udziału w badaniu RCT.</p>	325 chorych.	<u>Pregabalina:</u> brak danych	Październik 2001/ sierpień 2005.
[109]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00264875.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label, Extension Safety And Efficacy Trial Of Pregabalin In Subjects With Neuropathic Pain Associated With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Neuropathy.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiany nasilenia bólu w skali VAS.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18lat - ukończenie wcześniejszego badania RCT - A0081066.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - ciężkie działania niepożądane w czasie udziału w badaniu RCT, - brak stosowania się do zaleceń lekarskich w badaniu RCT, - kliniczne istotne lub niestabilne stany kliniczne związane lub niezwiązane z zakażeniem HIV.</p>	220 chorych.	<u>Pregabalina:</u> 75-300 mg/2xdobę	Luty 2006/ luty 2008.
[110]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00407511.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Prospective, Open Label, Multi-Center, Study Of Pregabalin In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, HIV-Related Peripheral Neuropathic Pain And Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathic Pain.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 4 tygodnie (titracja) + 8 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiany nasilenia bólu, - wpływ bólu na jakość snu, - satysfakcja chorych z leczenia, - ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta i lekarza.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18lat - ból neuropatyczny w przebiegu neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej, zakażenia wirusem HIV, obwodowej neuropatii indukowanej chemioterapią.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - ciężkie zespoły bólowe wynikające z innych schorzeń niż wyżej wymienione, - kondycja skóry w miejscu bólu, która w ocenie lekarzy może zaburzać percepcję bólu.</p>	121 chorych.	<u>Pregabalina:</u> 75-300 mg/2xdobę	Styczeń 2007/ lipiec 2008.
[111]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01202227.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label Long-Term Study Of Pregabalin For The Treatment Of Central Neuropathic Pain (Post Spinal Cord Injury Pain, Post Stroke Pain, And Multiple Sclerosis Pain).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pfizer.</p>	<p>Interwencyjne, bez randomizacji i zamaskowania (otwarte), jednoramienne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 4 tygodnie (titracja) + 48 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - bezpieczeństwo terapii, - zmiany nasilenia bólu.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18lat - ukończenie 18-tygodniowego badania, w którym stosowano pregabalinę w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego lub, w przypadku nowych pacjentów: rozpoznanie ośrodkowego bólu neuropatycznego po udarze lub w przebiegu stwardnienia</p>	104 chorych.	<u>Pregabalina:</u> 150 - 600 mg/dobę	Wrzesień 2010/ marzec 2012.

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				rozsianego, - ból trwający co najmniej 6 miesięcy, - nasilenie bólu w czasie 1. i 2. wizyty ≥ 40 mm VAS <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - klirens kreatyniny < 60 mL/min, - stężenie płytek krwi $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$; stężenie leukocytów $< 2500/\text{mm}^3$; stężenie neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$, - planowany zabieg chirurgiczny.			

14.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PREGABALINY

14.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa stosowania pregabaliny przeprowadzono w oparciu o dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Egzysto[®] [81], Podsumowania planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysto przeznaczanego do publicznej wiadomości opublikowanego przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB) [82], dokumenty/ informacje opublikowane przez amerykańską agencję FDA [83], [84], [85], informacje/ publikacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [86], [87], [88], [89], [90] oraz bazy *EudraVigilance* [306]. Uwzględniono także wyniki 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą [91], [92], [93], analizy zbiorczej [94], a także dane z bazy *French Pharmacovigilance Database* [95] oraz 2 badania pierwotne [96], [97].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania pregabaliny przedstawionow w rozdz. 8.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Egzysto[®] (pregabalina) [81]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8 900 pacjentów, którzy otrzymywali lek, ponad 5 600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta według klasy i częstości ich występowania. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań [81].

Tabela 100. Działania niepożądane, które raportowano w czasie stosowania pregabaliny [81].

Klasa układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie jamy nosowo-gardłowej			
Zaburzenia układu immunologicznego			<i>nadwrażliwość</i>	<i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne</i>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie apetytu	anoreksja, hipoglikemia		
Zaburzenia psychiczne		nastrój euforyczny, splatanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszenie libido	omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, <i>agresja</i> , zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykle sny, wzrost libido, anorgazmia, apatia	odhamowanie	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, bóle głowy	ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg	omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i> , nadreaktywność psycho-ruchowa, dyskineza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, czopłás, zaburzenia poznawcze, <i>zaburzenia psychiczne*</i> , zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, <i>złe samopoczucie</i>	<i>drgawki</i> , mieniony węż, hipokineza, dysgrafia	
Zaburzenia oka		nieostre widzenie, podwójne widzenie	utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka	<i>utrata wzroku, zapalenie rogówki, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/ olśnienie</i>	
Zaburzenie ucha i błędnika		zawroty głowy	przechulica słuchowa		
Zaburzenia serca			tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>	<i>wydłużenie odstępu QT</i> , tachycardia zatokowa, arytmia zatokowa	
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marnięcie odsiebnych części ciała		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa	<i>obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle	

Klasa układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbęd często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, <i>nudności</i> , zaparcie, <i>biegunka</i> , wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej	refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust	wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>	<i>Zespół Stevensa-Johnsona</i> , zimne poty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi	obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni	rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, dyzuria	niewydolność nerek, skąpomocz, <i>retencja moczu</i>	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia erekcji	zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi	brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie	uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, <i>obrzęk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotrasferazy alaninowej i asparaginianowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała	zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi	

Kursywą oznaczono dodatkowe reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą mieć również związek z chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych. W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony OUN, zwłaszcza senności.

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w dwóch badaniach pediatrycznych (badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; trwająca 1 rok kontynuacja badania, prowadzona metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z cukrzycą

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną pacjenci z cukrzycą, którzy przybierają na wadze podczas leczenia pregabaliną, mogą wymagać dostosowania dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalinę należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, obrzęk ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne

Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko przypadkowego zranienia (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Objawy związane z narządem wzroku

W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustępował w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo.

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych dotyczących narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale niekiedy to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych odnośnie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabaliną po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny, wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawienia

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. Wystąpiły następujące zdarzenia: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Podczas stosowania pregabaliny lub krótko po zaprzestaniu leczenia mogą wystąpić drgawki, w tym stan padaczkowy oraz napady padaczkowe typu *grand mal*.

Odnośnie przerywania długotrwałego leczenia pregabaliną, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabaliną wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować ustąpienie objawów.

Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka pod wpływem pregabaliny.

Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawiają się oznaki myśli lub zachowań samobójczych.

Oslabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalinę z produktami, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólne. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z

opiodami, należy rozważyć podanie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od leku. Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz obserwować tych pacjentów w kierunku objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od pregabaliny (zgłaszano przypadki rozwoju tolerancji na lek, zwiększania dawki, poszukiwania środka uzależniającego).

Encefalopatia

Zgłaszano przypadki encefalopatii, głównie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą przyspieszyć wystąpienie encefalopatii.

Nietolerancja laktozy

Produkt Egzysty zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, takimi jak niedobór laktazy typu Lapp lub z zaburzonym wchłanianiem glukozygalaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zagrożenia dla ludzi nie są znane, dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród. Ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu Egzysty nie należy stosować w okresie ciąży (chyba że oczekiwane korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego. Wpływ pregabaliny na organizm noworodków/dzieci jest nieznan. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych z badań klinicznych na temat wpływu pregabaliny na płodność kobiet. W badaniu klinicznym oceniającym wpływ pregabaliny na ruchliwość plemników, zdrowym mężczyznom podawano pregabalinę w dawce 600 mg/dobę. Po 3 miesiącach przyjmowania leku nie stwierdzono żadnego wpływu na ruchliwość plemników.

W badaniu wpływu na płodność u samic szczura wykazano niekorzystny wpływ na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystny wpływ na rozród i rozwój. Znaczenie kliniczne poczynionych obserwacji nie jest znane.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Egzysto wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Egzysto może wywoływać zawroty głowy i senność, i z tego powodu może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjentom zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali urządzeń mechanicznych ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy wpływa u nich na zdolność wykonywania tychże czynności.

Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój. Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

Postępowanie po przedawkowaniu

Leczenie przedawkowania pregabaliny powinno polegać na ogólnym leczeniu podtrzymującym i w razie potrzeby, zastosowaniu hemodializy [81].

URPLWMIpB

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono *Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysto przeznaczone do publicznej wiadomości* [82].

W podsumowaniu informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii podkreślono, że istnieją wystarczające dane z badań klinicznych dowodzące skuteczności pregabaliny w zarejestrowanych wskazaniach, w których to potwierdzone zostały także jej bezpieczeństwo i dobra tolerancja.

W poniższej tabeli opisano istotne zidentyfikowane ryzyka.

Tabela 101. Zidentyfikowane, potencjalne i nieznanne ryzyka [82].

Istotne zidentyfikowane ryzyka		
Ryzyko	Znane fakty	Sposoby zapobiegania
Zwiększenie masy ciała	U niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie masy ciała podczas leczenia pregabalina. Podczas badań klinicznych z użyciem referencyjnego produktu leczniczego, trwających do 14 tygodni, zwiększenie masy ciała wynoszące 7% lub więcej, ponad wagę początkową, zaobserwowało 9% pacjentów stosujących referencyjny produkt leczniczy i 2% pacjentów, stosujących placebo. Kilkoro pacjentów (0,3%) zrezygnowało z badania klinicznego z powodu zwiększenia masy ciała. Zwiększenie masy ciała w trakcie leczenia referencyjnym produktem leczniczym było powiązane z dawką, czasem ekspozycji na lek, natomiast nie wykazano związku z wyjściowym BMI, płcią czy wiekiem badanego. Wśród osób z cukrzycą, wzrost masy ciała wynosił średnio 1,6 kg (zakres: -16 do 16 kg) podczas stosowania referencyjnego produktu leczniczego i średnio 0,3 kg (zakres: -9 do 9 kg) podczas stosowania placebo. W kohorcie 333 pacjentów z cukrzycą, otrzymujących referencyjny produkt leczniczy przez okres co najmniej 2 lat, średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 5,2 kg.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. U niektórych pacjentów chorych na cukrzycę, u których nastąpiło zwiększenie masy ciała podczas leczenia pregabalina, może być konieczna zmiana dotychczasowego leczenia p/cukrzycowego. Pacjenci powinni być poinformowani, iż łączne stosowanie pregabaliny wraz z pochodnymi tiazolidynodionu (będącymi lekami p/cukrzycowymi) daje efekt addycyjny związany ze zwiększeniem masy ciała.
Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk obwodowy	U niektórych pacjentów może pojawić się obrzęk ciała obejmujący również kończyny. Specyficzne objawy obejmują obrzęk twarzy, jamy ustnej (języka, warg i dziąseł) oraz szyi (gardła i krtani). Zgłaszano raporty opisujące zagrażające życiu przypadki obrzęku naczynioruchowego wraz z upośledzeniem oddychania, które wymagały hospitalizacji. W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów bez znaczących klinicznie objawów choroby serca lub naczyń obwodowych, nie zaobserwowano widocznego związku między obrzękami obwodowymi a powikłaniami sercowo- naczyniowymi, takimi jak nadciśnienie czy zastoinowa niewydolność serca. Obrzęk obwodowy nie wiązał się ze zmianami laboratoryjnymi wskazującymi na pogorszenie czynności nerek lub wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 6% w grupie pacjentów leczonych referencyjnym produktem leczniczym, w porównaniu z 2% pacjentów w grupie placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych, 0,5% pacjentów leczonych referencyjnym produktem leczniczym i 0,2% pacjentów z grupy placebo wycofało się z badań z powodu obrzęków obwodowych.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjenci powinni poinformować lekarza o każdym przypadku wystąpienia obrzęku. Pacjenci powinni być poinformowani, iż łączne stosowanie pregabaliny wraz z pochodnymi tiazolidynodionu (będącymi lekami p/cukrzycowymi) daje efekt addycyjny związany z wystąpieniem obrzęku. Stosowanie pregabaliny powinno być natychmiast przerwane u pacjentów, u których pojawiają się pierwsze objawy obrzęku naczynioruchowego.
Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia i zwiększone ryzyko przypadkowego urazu	Leczenie pregabalina było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego urazu (np. w wyniku upadków) w populacji osób starszych. Istnieją także doniesienia, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dotyczące utraty przytomności, splątania i zaburzeń umysłowych. W kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem referencyjnego produktu leczniczego, zawrotów głowy doświadczyło 30% badanych przyjmujących referencyjny produkt leczniczy w porównaniu z 8% badanych otrzymujących placebo; senności doświadczyło 23% badanych przyjmujących referencyjny produkt leczniczy, w porównaniu z 8% badanych otrzymujących placebo. Zawroty głowy i senność zaczynały się zazwyczaj wkrótce po rozpoczęciu leczenia pregabalina i występowały częściej podczas stosowania większych dawek.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjenci powinni być poinformowani o zachowaniu ostrożności, dopóki nie poznają możliwych działań produktu leczniczego. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać skomplikowanych maszyn i wykonywać innych potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy ma wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności.
Zdarzenia obserwowane po	Po zaprzestaniu długiego lub krótkiego leczenia pregabalina, u pacjentów mogą wystąpić specyficzne działania niepożądane. Obejmują one trudności z zasypianiem, ból głowy,	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjenci nie powinni przerywać leczenia pregabalina, chyba, że

odstawieniu pregabaliny	nudności, uczucie lęku, biegunkę, objawy grypopodobne, drgawki, niepokój, depresję, ból, potliwość i zawroty głowy. Nie jest wiadome, czy objawy te występują częściej lub są bardziej nasilone u pacjentów leczonych pregabaliną przez dłuższy okres czasu.	zostanie im to zalecone przez lekarza. Jeżeli leczenie ma być zakończone, proces ten powinien odbywać się stopniowo, w ciągu, co najmniej 1 tygodnia.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi	Jednoczesne stosowanie pregabaliny z pewnymi produktami leczniczymi może powodować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne. Mogą one prowadzić do nasilenia (zwiększenia) działań niepożądanych opisywanych dla tych produktów leczniczych, włączając niewydolność oddechową oraz śpiączkę. Jednoczesne podawanie pregabaliny z produktami leczniczymi zawierającymi w swym składzie oksykodon (używany jako środek przeciwbólowy), lorazepam (używany do leczenia stanów lękowych) lub alkoholem może nasilać zawroty głowy, senność i zmniejszenie koncentracji.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany jednocześnie z substancjami leczniczymi wymienionymi w punkcie 4.5 ChPL. Pacjenci powinni informować lekarza o aktualnie przyjmowanych, ostatnio przyjmowanych lub zamiarze stosowania innych produktów leczniczych.
Nastrój euforyczny	Niektórzy pacjenci leczeni pregabaliną zgłaszali występowanie podwyższonego nastroju.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Przed rozpoczęciem leczenia pregabaliną, pacjenci powinni poinformować lekarza o swojej historii medycznej dotyczącej alkoholizmu, lub jakichkolwiek przypadków zależności lekowej. Pacjenci powinni informować lekarza, jeśli uważają, że potrzebują większych dawek produktu leczniczego niż te zalecone przez lekarza.
Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne	Niektórzy pacjenci stosujący pregabalinę zgłaszali objawy wskazujące na wystąpienie reakcji alergicznej. Objawy te obejmowały obrzęki twarzy, warg, języka oraz gardła, jak również rozpowszechniającą się wysypkę skórą.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub substancje pomocnicze nie powinni stosować tego produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia któregoś z omawianych działań niepożądanych, pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem.
Zastoinowa niewydolność serca	Odnotowano zgłoszenia dotyczące niewydolności serca u pacjentów leczonych pregabaliną; w większości dotyczyły populacji starszych pacjentów z istniejącymi w wywiadzie schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym pacjenci powinni poinformować lekarza o przebiegach lub trwających chorobach serca.
Zaburzenia widzenia	Pregabalina może powodować zmniejszenie ostrości widzenia, jego utratę lub inne zmiany pola widzenia. Większość tych zmian ma charakter przejściowy.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjenci powinni niezwłocznie informować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
Nadużywanie, niewłaściwe użycie oraz zależność lekowa	Raporty dotyczące nadużywania, niewłaściwego użycia oraz zależności lekowej były zgłaszane przez pacjentów. Reakcje te nie były obserwowane w trakcie badań klinicznych.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego. Przed rozpoczęciem leczenia pregabaliną, pacjenci powinni informować lekarza o swojej historii medycznej dotyczącej alkoholizmu, lub jakichkolwiek przypadków nadużywania produktów leczniczych lub zależności lekowej. Pacjent nie powinien stosować większych ilości produktu leczniczego niż te zalecone przez lekarza.
Istotne potencjalne ryzyka		
Ryzyko	Znane fakty	
Nowotwór naczyń krwionośnych	Występowanie nowotworów naczyń krwionośnych obserwowano u myszy, lecz nie u szczurów, małp czy ludzi. Ryzyko to jest specyficzne dla modelu mysiego i nie ma dowodów na istnienie podobnego ryzyka u ludzi.	

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zachowania i myśli samobójcze	U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, w tym pregabalina, obserwowano nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych. Ich przyczyna nie jest znana, a zależność przyczynowa między stosowaniem pregabaliny a ich występowaniem nieudowodniona. W razie wystąpienia u pacjenta myśli samobójczych powinien on niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
Stosowanie poza wskazaniami w populacji pediatrycznej	Dzieci poniżej 12. roku życia nie były włączone do grupy badanej w badaniach klinicznych poza niektórymi protokołami dotyczącymi epilepsji. Pregabalina nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu dzieci poniżej 18. roku życia. Aktualnie prowadzone jest badanie kliniczne dla leku referencyjnego wśród populacji pediatrycznej.
Brakujące informacje	
Ryzyko	Znane fakty
Bezpieczeństwo i skuteczność w czasie ciąży i laktacji	Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zwierzęce płody pregabaliny podawanej w dużych dawkach, lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Pregabalina nie powinna być stosowana w okresie ciąży, o ile lekarz nie zaleci inaczej. Kobiety w wieku rozrodczym leczone pregabalina muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą zanim rozpocznie leczenie pregabalina. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia pregabalina z uwagi na fakt, iż nie wiadomo czy pregabalina jest wydzielana do mleka kobiecego. Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym podczas karmienia piersią.

Informacje przedstawione w Charakterystyce produktu leczniczego oraz Ulotce dla Pacjenta stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Produkt leczniczy, którego dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem, nie posiada dodatkowych środków minimalizacji ryzyka [82].

Dane z agencji *Food and Drug Administration* (FDA)

Ulotka informacyjna dla pacjentów [83]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Lyrica[®] (pregabalina, kapsułki twarde) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2018 roku, podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, mogącego stanowić stan zagrożenia życia,
- ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości objawiających się m.in. pokrzywką, dusznościami, rzęzeniem w drogach oddechowych,
- ryzyka wystąpienia zwiększonej częstości drgawek jeśli stosowanie leku zostanie nagle przerwane (leczenie należy zakończyć stopniowo w czasie co najmniej 1 tygodnia),
- zwiększonego ryzyka myśli/ zachowań samobójczych,
- ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych (należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania pregabliny oraz hipoglikemicznych leków z grupy tiazolidynodionów),
- ryzyka wystąpienia zawrotów głowy i senności, co może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w czasie stosowania pregabliny u osób dorosłych (u $\geq 5\%$ pacjentów oraz dwukrotnie częściej niż w grupach placebo) należą: zawroty głowy, senność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, obrzęki, niewyraźne widzenie, wzrost masy ciała oraz trudności w koncentracji

Doświadczenia postmarketingowe

Do zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie obserwacji postmarketingowych należą:

- zaburzenia ze strony układu nerwowego – bóle głowy,
- zaburzenia ze strony układu pokarmowego – nudności, biegunka,
- zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi – ginekomastia.

Postmarketingowe zdarzenia niepożądane są zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieznanym rozmiarze, stąd też nie jest możliwe dokładne oszacowanie częstości ich występowania i określenia związku z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowo, raportowano przypadki zaburzeń funkcjonowania dolnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak: niedrożność jelit, niedrożność porażenna jelit, zaparcia, w czasie stosowania pregabliny w skojarzeniu z lekami o potencjale zapierającym, np. analgetykami opioidowymi. Zgłaszano

także przypadki niewydolności oddechowej oraz śpiączki u pacjentów stosujących pregabalinę wraz z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Medication guide [84]

Stosowanie produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina, kapsułki twarde) może wiązać się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych:

- reakcji alergicznych, niekiedy zagrażających życiu; w przypadku pojawienia się obrzęku twarzy, jamy ustnej, ust, dziąseł, języka, gardła lub szyi, trudności w oddychaniu, wysypki, pokrzywki lub pęcherzy, należy przerwać stosowanie pregabaliny,
- myśli samobójczych, które mogą się pojawić u 1 na 500 osób stosujących pregabalinę,
- puchnięcia/ obrzęków dłoni, nóg lub stóp, które mogą być poważnym problemem dla osób z chorobami serca,
- zawrotów głowy oraz senności, które mogą upośledzać sprawność psychomotoryczną.

Raportowanie nowych zdarzeń niepożądanych; FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [85]

W okresie od października do grudnia 2018 roku do agencji FDA zgłoszono sygnały dotyczące ryzyka wystąpienia depresji oddechowej oraz pemfigoidu - autoimmunologicznej dermatozy pęcherzowej w czasie stosowania oryginalnego oraz generycznych produktów zawierających pregabalinę lub gabapentynę.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [86]

Sygnały

Do 6 marca 2008 roku, do bazy Lareb wpłynęło 15 raportów dotyczących samobójstw (n=2), prób samobójczych (7) oraz myśli samobójczych (n=6) u pacjentów stosujących leki przeciwdrgawkowe, w 4 przypadki dotyczyły terapii pregabalina.

W okresie od 1998 roku do 1 marca 2016 roku, do bazy Lareb wpłynęło 87 raportów dotyczących leków przeciwdrgawkowych i wszystkich reakcji niepożądanych jakie wystąpiły w wyniku substytucji leków oryginalnych oraz generycznych (7 przypadków dotyczyło pregabaliny, a 12 – gabapentyny) .

Raporty

Do dnia 6 czerwca 2019 roku, do bazy Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb zgłoszono bezpośrednio 782 raporty o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania pregabaliny (w 35% u mężczyzn, a w 65% u kobiet), w tym 98 raporty dotyczące poważnych (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pregabaliny, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 6 czerwca 2019 roku [86].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	4
Kardiologiczne	56
Ucha i błędnika	21
Układu endokrynnego	4
Okulistyczne	83
Żołądkowo-jelitowe	176
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	253
Wątroby i dróg żółciowych	2
Układu immunologicznego	7
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	11
Zranienia i zatrucia	6
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	60
Metabolizmu i odżywiania	21
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	100
Układu nerwowego	443
W czasie ciąży i w okresie okołoporodowym	1
Psychiatryczne	214
Nerek i dróg moczowych	39
Układu rozrodczego i piersi	23
Układu oddechowego i klatki piersiowej	39
Skóry i tkanki podskórnej	108
Okoliczności socjalne	1
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	1
Naczyniowe	30

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) zgłoszono 111 529 raportów o zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania pregabaliny.

Tabela 103. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pregabaliny zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na czerwiec 2019) [86].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	1 193
Kardiologiczne	3 928
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	182
Ucha i błędnika	2 141
Układu endokrynnego	361
Okulistyczne	8 286
Żołądkowo-jelitowe	15 269
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	50 827
Wątroby i dróg żółciowych	1 009
Układu immunologicznego	3 450
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	5 242
Zranienia i zatrucia	15 984

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	14 213
Metabolizmu i odżywiania	4 534
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	15 836
Nowotwory	1 488
Układu nerwowego	39 391
W czasie ciąży i okresie okołoporodowym	171
Związane z produktem	638
Psychiatryczne	20 762
Nerek i dróg moczowych	3 652
Układu rozrodczego i piersi	1 341
Układu oddechowego i klatki piersiowej	6 172
Skóry i tkanki podskórnej	9 964
Okoliczności socjalne	2 989
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	868
Naczyniowe	3 502

Publikacje Lareb

W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze informacje opisane w zidentyfikowanych, anglojęzycznych publikacjach opracowanych przez *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Tabela 104. Publikacje przygotowane przez Lareb (stan na czerwiec 2019) [86].

Referencja	Wyniki i wnioski
Härmark 2011 [87]	<p>Bezpieczeństwo stosowania pregabaliny w codziennej praktyce klinicznej w Holandii monitorowane jest dzięki interaktywnemu systemowi opracowanemu przez <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>, a zdarzenia niepożądane są raportowane przez samych pacjentów. <i>Lareb Intensive Monitoring</i> stanowi obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe, bez kryteriów włączenia lub wykluczenia chorych.</p> <p>Informację o systemie uzyskuje się w aptece, a pacjenci po zarejestrowaniu <i>online</i> otrzymują formularze do wypełnienia po 2, 6 tygodniach oraz po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia pregabaliną.</p> <p>W publikacji [87] opisano dane dotyczące 1 373 pacjentów, którzy uzupełnili formularze (średnia wieku – 54,5 lat [zakres: 11-89 lat], 58,0% kobiet), a 1051 (76,5%) chorych uzupełniło co najmniej 1 formularz. Ból neuropatyczny stanowił wskazanie do stosowania leku u 85,9% osób. Średnia dobowo dawka pregabaliny wynosiła 201 mg, a 80,5% chorych stosowało pregabalinę w kapsułkach po 75 mg.</p> <p>Co najmniej 1 reakcję niepożądaną w czasie leczenia raportowało 69,3% osób, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane zgłosiło 11 (<1,0%) chorych. Do pięciu najczęstszych działań/zdarzeń niepożądanych należały: zawroty głowy, senność, uczucie „bycia pijanym”, zmęczenie oraz wzrost masy ciała. Analizowano także częstość występowania bólu głowy, który pojawiał się od kilku godzin do 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (mediana – 2 godziny po przyjęciu leku). W 15 przypadkach, bóle głowy przemijały bez konieczności przerywania leczenia, a w 10 – minęły dopiero po przerwaniu terapii. Ponadto, raportowano przypadki bólu w nadbrzuszu, które mogły wynikać z interakcji pregabaliny z lekami obniżającymi poziom cukru we krwi, a także zgłaszano sygnały pojawiania się u chorych myśli samobójczych.</p> <p>Wyniki obserwacji wskazały, że pregabalina jest lekiem relatywnie bezpiecznym, a raportowane działania/zdarzenia niepożądane pokrywały się z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych.</p>
Härmark 2011 [88]	<p>Dane przedstawione w publikacji [88] nawiązują do opracowania [87]. W dłuższym okresie obserwacji profil (charakter) działań/zdarzeń niepożądanych pozostawał względnie stały. Analiza wykazała, że pięć najczęściej raportowanych działań niepożądanych pojawiała się we wczesnym okresie leczenia. Większość pacjentów nie podejmowała żadnych działań po wystąpieniu reakcji niepożądanych, które często ustępowały bez przerywania terapii.</p>
Winterfeld 2016	<p>W niniejszym wieloośrodkowym, kohortowym badaniu obserwacyjnym oceniano bezpieczeństwo</p>

Referencja	Wyniki i wnioski
[89]	<p>stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży względem kohorty kobiet nie narażonych na działanie leków o potencjale teratogennym. Dane zbierano w okresie od 2004 do 2013 roku przez <i>European Network of Teratology Information Services (ENTIS) and Motherisk</i>.</p> <p>Opisane wyniki dotyczyły 164 narażonych kobiet ciężarnych oraz 656 kobiet ciężarnych stanowiących kohortę kontrolną. Po wykluczeniu zespołów wynikających z aberracji chromosomowych, obserwowano istotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych w kohorcie badanej, jak i w przypadku gdy oddzielnie analizowano ekspozycję w czasie 1 semestru (7/116 [6,0%] vs 12/580 [2,1%]; OR=3,0; 95% CI: 1,2-7,9; p=0,03). Wskaźnik żywych urodzeń był niższy w kohorcie badanej (71,9% vs 85,2%; p<0,001), głównie z powodu wyższego wskaźnika elektywnych oraz pilnych wskazań do zakończenia ciąży. Nie wykazano natomiast wpływu ekspozycji na pregabalinę odnośnie istotnie większego ryzyka samoistnych poronień.</p> <p>Wyniki niniejszego badania stanowią sygnał dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na pregabalinę w pierwszym trymestrze ciąży.</p>
Winterfield 2014 [90]	<p>Dane przedstawione w niniejszej publikacji dotyczą badania opisanego powyżej tj. [89] i obejmują 173 ciężarne kobiety narażone na pregabalinę oraz 692 kobiety stanowiące kohortę kontrolną. Wystąpienie poważnych wad wrodzonych raportowano istotnie częściej w kohorcie badanej niż grupie kontrolnej (8,5% vs 2,8%; OR=3,2; 95% CI: 1,3-7,5; p=0,002). Po wykluczeniu zespołów wynikających z aberracji chromosomowych, obserwowano trend odnośnie wyższego ryzyka wad wrodzonych w grupie kobiet stosujących pregabalinę (5,4% vs 2,0%; OR=2,8; 95% CI: 0,9-7,9; p=0,06). Wskaźnik żywych urodzeń był istotnie niższy w kohorcie badanej (71,1% vs 85,4%; p<0,001), podobnie jak surowy wskaźnik samoistnych poronień (14,4% vs 8,0%; p=0,03). Między grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: wskaźnika urodzeń przedterminowych tj. <37. tygodniem (8,9% vs 8,0%; p=0,72), wieku ciążowego w chwili narodzin (p=0,58), a także masy urodzeniowej dzieci (p=0,55).</p>

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [306]

Informacje zamieszczone na stronie internetowej uruchomionej przez *European Medicines Agency* w 2012 r. mają na celu zapewnienie publicznego dostępu do zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tj. efektów, które obserwowano po podaniu leku lub podczas leczenia, ale jednocześnie działania te nie muszą być związane ze stosowaniem leku bądź wywołane podaniem leku. Zgłoszenia przesyłane są drogą elektroniczną do systemu *EudraVigilance* przez krajowe organy regulacji leków i firmy farmaceutyczne posiadające pozwolenia na dopuszczenie leków do obrotu.

Do 26 października 2019 roku, do bazy *EudraVigilance* wpłynęło 48 847 indywidualnych raportów dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych pregabaliny.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych po podaniu lub w czasie leczenia pregabaliną, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Tabela 105. Liczba raportów dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych pregabaliny zgłoszona do bazy *EudraVigilance* (stan na 26 październik 2019 r.) [86].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	1 038
Kardiologiczne	3 556
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	180
Ucha i błędnika	1375
Układu endokrynnego	357

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Okulistyczne	4 527
Żołądkowo-jelitowe	7079
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	19 283
Wątroby i dróg żółciowych	971
Układu immunologicznego	1 029
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	3 904
Zranienia i zatrucia	2 776
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	7 676
Metabolizmu i odżywiania	3 362
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	8 532
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	1 837
Układu nerwowego	19 318
W czasie ciąży i okresie okołoporodowym	125
Związane z produktem	289
Psychiatryczne	11 899
Nerek i dróg moczowych	3 025
Układu rozrodczego i piersi	700
Układu oddechowego i klatki piersiowej	4 326
Skóry i tkanki podskórnej	4 645
Okoliczności socjalne	1721
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	517
Naczyniowe	2 671

14.8.2. INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI

Opracowania wtórne

Tabela 106. Opracowania (badania) wtórne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania pregabaliny.

Referencja	Badania wtórne
Ogawa 2012 [91]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem niniejszego opracowania było porównanie spulowanych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej (PHN) lub bolesnej neuropatii cukrzycowej (DPN), uzyskanych w randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji zachodniej z wynikami 2 badań RCT przeprowadzonych w japońskich ośrodkach klinicznych (chorzy z neuralgią popółpaścową, N=371; chorzy z bolesną neuropatią cukrzycową, N=314).</p> <p>W przeglądzie uwzględniono także wyniki raportowane w przedłużonych, otwartych fazach japońskich badań RCT, a także wyniki opublikowanych, jak i nieopublikowanych badań prowadzonych przez firmę Pfizer. Systematyczny przegląd medycznej bazy Pubmed przeprowadzony został 2 listopada 2011 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: 'diabetic peripheral neuropathy' OR 'postherpetic neuralgia' OR 'neuropathic pain' AND 'pregabalin'. Do przeglądu włączono randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim. Kryteria włączenia spełniło 5 badań RCT, w których uwzględniono chorych z neuralgią popółpaścową (N=1 250) oraz 9 badań RCT, w których uwzględniono chorych z bolesną neuropatią cukrzycową (N=2 554).</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Przeprowadzono opisową analizę danych raportowanych w pierwotnych badaniach klinicznych; do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały zawroty głowy, senność, obrzęki obwodowe oraz wzrost masy ciała. Większość raportowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, zarówno w japońskiej, jak i zachodniej populacji pacjentów.</p> <p>W populacji pacjentów pochodzenia japońskiego, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w czasie stosowania pregabaliny (bez względu na dawkę) były: zawroty głowy (PHN= 31,1%; DPN= 24,6%) oraz senność (PHN= 28,6%, DPN= 25,7%), podobnie jak w populacji zachodniej (spulowane wyniki; zawroty głowy: PHN= 24,9%, DPN= 23,0%; senność: PHN= 15,1%; DPN= 13,4%).</p> <p>Wykazano, że ww. działania niepożądane pojawiają się we wczesnej fazie leczenia i ustępują przed jego zakończeniem u większości pacjentów (maksymalny czas trwania badania wynosił 13 tygodni). Nieznacznie większa częstość występowania zawrotów głowy oraz senności w 2 badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej niż w badaniach zachodnich może stanowić odzwierciedlenie zwiększonej ekspozycji na pregabalinę (na stałą dawkę) ze względu na niższą masę ciała (mg/kg/m.c.) w populacji japońskiej. Odsetek pacjentów, którzy wycofani zostali z badania z powodu występowania zawrotów głowy lub/i senności w populacji japońskiej (zawroty głowy: PHN= 23,5%, DPN= 18,2%, oraz senność: PHN= 10,3%, DPN= 10,9%) był porównywalny do odsetka pacjentów wycofanych z badań w zachodnich ośrodkach klinicznych (zawroty głowy: PHN= 16,0%, DPN=29,3%, oraz senność: PHN= 19,4%, DPN= 34,2%).</p> <p>Obrzęki obwodowe występowały u 12,5% chorych z PHN oraz 15,1% chorych z DPN w japońskiej populacji, a także u odpowiednio 8,8% (PHN) i 10,3% (DPN) pacjentów w populacji zachodniej. Wzrost masy ciała raportowano u 11,7% (PHN) i 13,4% (DPN) chorych w populacji japońskiej oraz u 3,8% (PHN) i 7,0% (DPN) chorych w populacji zachodniej, ale ulegała ona stabilizacji wraz z czasem trwania leczenia. Mimo, że pacjenci pochodzenia japońskiego mieli niższą średnią masę ciała niż chorzy z populacji zachodniej, zarówno u pacjentów z PHN, jak i DPN raportowano stały poziom glukozy we krwi oraz hemoglobiny glikowanej w czasie trwania badań.</p> <p>Podsumowując, profil bezpieczeństwa pregabaliny stosowanej w populacji pacjentów pochodzenia japońskiego był porównywalny do profilu bezpieczeństwa leku, jaki raportowano na podstawie spulowanych wyników badań przeprowadzonych w populacji zachodniej, mimo obserwowanej różnicy w zakresie średniej masy ciała chorych. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zawrotów głowy oraz senności, szczególnie na początku terapii. Dodatkowo, należy zwracać uwagę na występowanie obrzęków obwodowych oraz wzrostu masy ciała w czasie kontynuacji terapii, niezależnie od przyczyny bólu neuropatycznego.</p>
Zaccara 2011 [92]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem niniejszego opracowania była identyfikacja działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pregabaliny na podstawie wyników przeglądu systematycznego z metaanalizą danych z badań RCT. Analizowano także zależność między ciężkimi (ang. <i>serious</i>) zdarzeniami niepożądanymi a stosowaniem pregabaliny oraz zależność występowania i nasilenia działań niepożądanych od dawki leku.</p>



Referencja	Badania wtórne
	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane CENTRAL do lutego 2010 roku. Dodatkowe badania uzyskano w wyniku przeglądu list bibliograficznych w odnalezionych publikacjach oraz rejestru badań klinicznych <i>online</i>. Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny u osób dorosłych niezależnie od wskazania. Uwzględniono badania z co najmniej 20 chorymi w każdej z grup i trwające co najmniej 4 tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Do przeglądu włączono 38 badań RCT. Z 39 działań niepożądanych, 20 (51%) zostały określone jako istotnie związane z terapią pregabaliny (zawroty głowy, brak koordynacji, zaburzenia równowagi, ataksja, podwójne widzenie, niedowidzenie, drżenie, senna, stany splątania, zaburzenia uwagi, atypowe myśli, euforia, astenia, zmęczenie, obrzęki, obrzęki obwodowe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia).</p> <p>Większość działań niepożądanych (16 z 20; 80%) stanowiły zaburzenia poznawcze i zaburzenia koordynacji, co silnie wpływało na jakość życia związaną ze stanem zdrowia pacjentów. Do czterech pozostałych typów działań niepożądanych należały zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego i metabolizmu (obrzęki, obrzęki obwodowe, suchość w jamie ustnej oraz zaparcie). W przeciwieństwie do zaburzeń uwagi/koordynacji, ww. działania niepożądane były nieznacznie rzadziej obserwowane i nie wykazywały wyraźnej zależności dawka-efekt (za wyjątkiem zaparc). Patogeneza tych działań niepożądanych pozostaje nieznana. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej zależności między ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi a stosowaniem pregabaliny. Obserwowano z kolei wybiórczą zależność między początkową dawką pregabaliny a występowaniem określonych działań niepożądanych. W zidentyfikowanych badaniach częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w grupach badanych nie była większa niż w grupach kontrolnych stosujących placebo.</p> <p>Autorzy opracowania zaobserwowali, że pregabalina wydaje się być pozbawiona farmakokinetycznych interakcji, jakkolwiek interakcje farmakodynamiczne mogą nadal wpływać na tolerancję leku i występowanie pewnych zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie, w uwzględnionych badaniach RCT, pregabalina była najczęściej stosowana w monoterapii (w leczeniu zaburzeń lękowych, bólu neuropatycznym lub fibromialgii), podczas gdy pacjenci z padaczką otrzymywali pregabalinę w ramach leczenia skojarzonego (jako <i>add-on</i>), a w niniejszej metaanalizie nie brano pod uwagę charakteru schorzeń podstawowych i współistniejących, które mogły wpływać na tolerancję pregabaliny.</p>
Zaccara 2012 [93]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu analizowano częstość występowania 20 działań/ zdarzeń niepożądanych wyodrębnionych uprzednio w metaanalizie [92] w zależności od wskazania do stosowania pregabaliny. Z 38 zidentyfikowanych wcześniej badań RCT, wyselekcjonowano tylko te badania, w których pregabalina stosowana była w dawce 600 mg/dobę, a jej tolerancję oceniano w 4 różnych populacjach, tj. u chorych z lekooporną padaczką częściową (1), zaburzeniami psychiatrycznymi (2), fibromialgią (3) lub bólem neuropatycznym (4).</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Do analizy włączono 22 badania RCT. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy przzerwali leczenie pregabaliną z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych, jak i w zakresie częstości występowania jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w którejkolwiek z 4 badanych subpopulacji chorych (za wyjątkiem ataksji). Występowanie ataksji raportowano częściej w grupie pacjentów z lekooporną padaczką w porównaniu do pacjentów z fibromialgią. W analizie ograniczonej do pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane o charakterze mózdkowym (ataksja, podwójne widzenia, niewyraźne widzenie) były obserwowane częściej u chorych z padaczką lekooporną w porównaniu do pozostałych subpopulacji pacjentów. Wśród innych działań niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym, również senna występowała częściej u pacjentów z padaczką względem grupy chorych z bólem neuropatycznym lub fibromialgią. Również astenia była częściej zgłaszana przez chorych na padaczkę niż osoby z bólem neuropatycznym lub fibromialgią.</p> <p>Podsumowując, mimo, że u chorych z lekooporną padaczką częściową obserwuje się większe ryzyko wystąpienia mózdkowych działań/zdarzeń niepożądanych, tolerancja pregabaliny przez pacjentów z czterema różnymi jednostkami chorobowymi jest zbliżona.</p>
Freynhagen 2015 [94]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu przedstawiono spulowane wyniki 31 badań RCT II-IV fazy, w których oceniano efekty kliniczne pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego. Do przeglądu włączono badania przeprowadzone wśród pacjentów z: bolesną neuropatią cukrzycową (DPN), neuralgią popółpaścową (PHN), przewlekłym bólem dolnego odcinka pleców (ang. <i>chronic lower back pain</i>: CLBP), z neuropatią w wyniku zakażenia wirusem HIV, bólem neuropatycznym w</p>



Referencja	Badania wtórne
	<p>przebiegu choroby nowotworowej (indukowanym chemioterapią lub bólem kostnym wynikającym z nowotworu), pourazowym, obwodowym bólem neuropatycznym (ang. <i>posttraumatic peripheral NeP</i>; PT) lub z innymi zespołami bólu neuropatycznego (np. idiopatyczną neuralgią trójdzielną, zaburzeniami snu związanymi z bólem neuropatycznym).</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>W analizie uwzględniono łącznie 7 510 pacjentów, w tym 4 884 chorych leczonych było pregabalina (805 pacjento-lat leczenia) oraz 2 626 pacjentów otrzymujących placebo. Porównanie profilu bezpieczeństwa pregabaliny względem placebo wskazało na 9 działań/ zdarzeń niepożądanych występujących istotnie częściej w czasie leczenia pregabalina (>1%): zawroty głowy, senność, obrzęki obwodowe, wzrost masy ciała, suchość w jamie ustnej, zaparcie, niewyraźne widzenie, zaburzenia równowagi oraz euforyczny nastrój. Najczęściej obserwowane działania niepożądane tj. zawroty głowy oraz senność, występowały najczęściej w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia i ustępowały po upływie kolejnych 1-2 tygodni bez konieczności przerywania terapii.</p> <p>Podsumowując, surowe dane z niniejszego przeglądu wskazują, jakich działań/zdarzeń niepożądanych należy spodziewać się w czasie stosowania pregabaliny, a także wskazują na konieczność powolnej titracji leku do najwyższej tolerowanej dawki w praktyce klinicznej.</p> <p style="text-align: center;">Podsumowując:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących stosowania pregabaliny należały: zawroty głowy (24,3%) oraz senność (15,1%), <ul style="list-style-type: none"> • z powodu wystąpienia zawrotów głowy oraz senności, odpowiednio 4% oraz 1,9% chorych został wycofany z dalszego udziału w badaniach, • większość przypadków występowania zawrotów głowy oraz senności obserwowano w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia, a czasie kolejnych 2 tygodni raportowano ich ustępowanie, • większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem oraz przejściowym charakterem i ustępowała przed zakończeniem badania, <ul style="list-style-type: none"> • chorzy o niższej wyjściowej masie ciała wykazywali większą predyspozycję do wzrostu masy ciała w czasie leczenia, • w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia pregabalina zaleca się stopniowe zwiększanie dawki do najwyższej tolerowanej, a także podawanie dawek początkowych i zwiększonych w porze wieczornej.
<p>Fuzier 2013 [95]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem niniejszego opracowania było oszacowanie ryzyka występowania ciężkich (ang. <i>serious</i>) oraz/i niespodziewanych (ang. <i>unexpected</i>) zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania pregabaliny oraz gabapentyny. Analizę oparto na danych z raportów wpływających do francuskiej bazy monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii (<i>French Pharmacovigilance Database</i>) w okresie od 1 stycznia 1995 roku do 31 grudnia 2009 roku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Spośród 282 304 raportów zarejestrowanych w latach 1995-2009, wyselekcjonowano 1 333 raporty (0,47%), z których wynika, że terapia pregabalina (n=608; 46%) lub gabapentyną (n=725; 54%) prawdopodobnie wiązała się z wystąpieniem łącznie 2 415 zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 1 171 oraz 1 244 zdarzeń w czasie stosowania pregabaliny oraz gabapentyny).</p> <p>Spośród 22 raportowanych zgonów, 8 przypadków obserwowano w sytuacjach połączonych i dotyczyły stosowania gabapentyny.</p> <p>Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter neuropsychiatryczny (35,2% vs 29,1%, odpowiednio w czasie stosowania pregabaliny oraz gabapentyny) i należały do nich: senność, splątanie oraz zawroty głowy.</p> <p>Rzadziej raportowano zdarzenia niepożądane, takie jak zapalenie wątroby w czasie terapii gabapentyną oraz toksyczność hematologiczna w czasie terapii pregabalina.</p> <p>Podsumowując, wyniki niniejszej analizy potwierdzają znane ryzyko wystąpienia neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania pregabaliny i gabapentyny.</p>

Produkt leczniczy Egzysto® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Badania pierwotne

Tabela 107. Badania pierwotne z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania pregabaliny.

Referencja	Wyniki
Mishra 2012 [96]	<p>Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa pregabaliny w bezpośrednim porównaniu z amitryptyliną lub gabapentyną u chorych z bólem neuropatycznym związanym z chorobą nowotworową. Pregabaline stosowano w dawce 150 mg/dobę (pierwszy tydzień), następnie 300 mg/dobę (2. tydzień), 600 mg/dobę (3. tydzień), natomiast amitryptylinę w dawce 50 mg/dobę (pierwszy tydzień), następnie 75 mg/dobę (2. tydzień), 100 mg/dobę (3. tydzień). Okres leczenia wynosił 4 tygodnie.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych w referencyjnej publikacji przedstawiono tylko w sposób opisowy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie trwania badania należały: senność, zawroty głowy, a także suchota w jamie ustnej, nudności oraz zaparcie. W grupie badanej stosującej pregabaline, maksymalna liczba pacjentów raportowała tylko działania/ zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu, natomiast w grupach kontrolnych, obserwowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone.</p>
Calkins 2014 [97]	<p>Abstrakt dotyczący badania RCT II fazy, w którym oceniano efekty kliniczne pregabaliny oraz gabapentyny u chorych z bolesną neuropatią cukrzycową. Pregabaline stosowano w dawce 300 mg/dobę, a gabapentynę w dawkach od 1200 mg/dobę, 2400 mg/dobę oraz 3600 mg/dobę. Okres leczenia/obserwacji wynosił 20 tygodni.</p> <p>Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa obejmowała 420 pacjentów. W porównaniu do terapii pregabalina, chorzy otrzymujący gabapentynę rzadziej doświadczali obrzęków obwodowych oraz wzrostu masy ciała. Dodatkowo, wzrost masy ciała u pacjentów stosujących gabapentynę wykazywał zależność od dawki.</p>

14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [1], [2].

Kategoria	Bansal 2009		Soomro 2018	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja blokowa	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; brak opisu metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Wysokie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: możliwe.

Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [3], [5].

Kategoria	Daniel 2018		Shabbir 2011	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; brak opisu metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.

Kategoria	Daniel 2018		Shabbir 2011	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego-	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego-	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych

Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [6], [7]-[8].

Kategoria	Boyle 2012		Achar 2012, 2013	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; brak opisu metody randomizacji	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; brak opisu metody zamaskowania	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego-	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem	Wysokie ryzyko błędu systematycznego-	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano liczbę chorych, którzy ukończyli badanie.	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania pacjentów z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych

Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [10], [12].

Kategoria	Razavian 2014		Rauck 2012	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem lekarza i pacjenta; brak opisu metody zamaskowania	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metody zamaskowania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem i podwójnym pozorowaniem
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania pacjentów z badania.	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.

Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [13], [14]-[16].

Kategoria	Devi 2012		Solak 1012	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa.	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu.

Kategoria	Devi 2012		Solak 1012	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania (badanie otwarte)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania.	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości oceny.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.

Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań [17], [18].

Kategoria	Kelle 2012		Yilmaz 2014	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja za pomocą systemu numerowanych kopert.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; brak opisu metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem osoby zbierającej wyniki	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem lekarza zbierającego wyniki
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem osoby zbierającej wyniki	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem lekarza zbierającego wyniki
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: żaden chory nie został wycofany z badania.	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.

Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania [19].

Kategoria	Kaydok 2014	
	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; brak opisu metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak opisu.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego-	Komentarz: badanie z pojedynczym zamaskowaniem
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: opisano przyczyny wycofania chorych z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych.

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH WEDŁUG KRYTERIÓW NICE

Tabela 115. Ocena jednoramiennych badań prospektywnych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Crawford 2016 [31]	Ifuku 2011 [33]	Obermann 2008 [34]	Baron 2008 [36]	Xochilcal-Morales 2010 [35]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK	TAK	NIE (brak wyraźnego rozgraniczenia między opisem kryteriów włączenia/wykluczenia a charakterystyką populacji pacjentów włączonych do badania)	TAK	TAK
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK, oceniano wpływ różnych czynników wyjściowych na zmianę nasilenia bólu	TAK, dodatkowo w podgrupie, w której zwiększono dawkę pregabaliny.	TAK, w podgrupie z towarzyszącym bólem twarzy, w podgrupie stosującej dodatkowo karbamazepinę lub lamotryginę.	TAK, w podgrupach pacjentów z cukrzycową neuropatią obwodową lub neuralgią popółpaścową.	NIE
Ocena maksymalna	7 punktów	5 punktów	5 punktów	7 punktów	6 punktów

Tabela 116. Ocena jednoramiennych badań prospektywnych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Perez-Lloret 2012 [37]	Stacey 2008 [42]	Satoh 2011 [43]	Solaro 2009 [44]	Lo 2014 [39]	Otsuki 2017 [38]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK	NIE (brak danych, prawdopodobnie wieloośrodkowe)	TAK	NIE	NIE (brak danych, prawdopodobnie jednoośrodkowe)	TAK
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Perez-Lloret 2012 [37]	Stacey 2008 [42]	Satoh 2011 [43]	Solaro 2009 [44]	Lo 2014 [39]	Otsuki 2017 [38]
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych, ale prawdopodobnie prospektywne)	TAK	TAK	TAK
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (w zależności od wyjściowego nasilenia bólu)	TAK (ze względu na podłoże bólu neuropatycznego)	NIE	TAK (ze względu na płeć, nasilenie choroby w skali EDSS)	NIE	NIE
Ocena maksymalna	6 punktów	5 punktów	5 punktów	6 punktów	5 punktów	6 punktów

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.11. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 117. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).

Pytanie		Pérez 2010 [21]	Dolgun 2014 [23]	Gore 2007 [24]	Johnson 2013 [25]	Happich 2013 [22]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy eksponowanej				
		Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji				
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy eksponowanej				
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				*
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego					
	Tak	*	*	*	*	
Porównywalność	Nie					
	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___(podać najbardziej istotny czynnik):	*to samo schorzenie; spełnienie predefiniowanych kryteriów włączenia	*te same kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów	* te same kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów	* te same kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny				
	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	
	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
	Brak opisu					

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Pérez 2010 [21]	Dolgun 2014 [23]	Gore 2007 [24]	Johnson 2013 [25]	Happich 2013 [22]
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
	Nie					
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji					
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*				*
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji		*	*	*	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 118. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).

Pytanie		Badanie o akronimie LIDO Saldaña 2012 [27], Pérez 2009 [28], Navarro [29], Pérez 2013 [30]	Badanie o akronimie LIRA Saldaña 2010 [26]	Toth 2010 [32]	Sankar 2017 [20]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			*	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*(częściowo)	*
		Wybrana z odmiennej populacji				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				
Raportowanie przez samego chorego						
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*			
	Nie			*	*	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___(podać najbardziej istotny czynnik):	* te same kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów	* te same kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów	* te same kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny				
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Badanie o akronimie LIDO Saldaña 2012 [27], Pérez 2009 [28], Navarro [29], Pérez 2013 [30]	Badanie o akronimie LIRA Saldaña 2010 [26]	Toth 2010 [32]	Sankar 2017 [20]
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	
	Nie				*
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji				
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*	*	*	
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
	Brak informacji				*

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 119. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Rudroju 2013 [46]	Snedecor 2014 [47]	Ney 2013 [49]	Derry 2019 [50]	Onakpoya 2018 [51]	Wang 2017 [52]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Rudroju 2013 [46]	Snedecor 2014 [47]	Ney 2013 [49]	Derry 2019 [50]	Onakpoya 2018 [51]	Wang 2017 [52]
	- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.							
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Rudroju 2013 [46]	Snedecor 2014 [47]	Ney 2013 [49]	Derry 2019 [50]	Onakpoya 2018 [51]	Wang 2017 [52]
poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	badania nie-RCT						
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzo no meta-analizi	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzo no meta-analizi	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB,	TAK NIE Nie przeprowadzo	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Rudroju 2013 [46]	Snedecor 2014 [47]	Ney 2013 [49]	Derry 2019 [50]	Onakpoya 2018 [51]	Wang 2017 [52]
wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	no meta-analzy						
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	 KRYTYCZ NIE NISKA	 KRYTYCZ NIE NISKA	 KRYTYCZ NIE NISKA	 WYSOKA	 WYSOKA	 KRYTYCZ NIE NISKA

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Rudroju 2013 [46]	Snedecor 2014 [47]	Ney 2013 [49]	Derry 2019 [50]	Onakpoya 2018 [51]	Wang 2017 [52]
	<p>dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>							

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 120. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yin 2016 [53]	Zhang 2015 [54]	Snedecor 2014 [48]	Mehta 2014 [55]	Martinez 2017 [56]	Clarke 2012 [57]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analzy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yin 2016 [53]	Zhang 2015 [54]	Snedecor 2014 [48]	Mehta 2014 [55]	Martinez 2017 [56]	Clarke 2012 [57]
	- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.							
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yin 2016 [53]	Zhang 2015 [54]	Snedecor 2014 [48]	Mehta 2014 [55]	Martinez 2017 [56]	Clarke 2012 [57]
	<ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 							
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Dla badań RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Częściowo TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p>Dla badań RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	TAK	nie dotyczy	nie dotyczy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yin 2016 [53]	Zhang 2015 [54]	Snedecor 2014 [48]	Mehta 2014 [55]	Martinez 2017 [56]	Clarke 2012 [57]
	<ul style="list-style-type: none"> - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	no meta-analizi						
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizi lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizi	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizi	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yin 2016 [53]	Zhang 2015 [54]	Snedecor 2014 [48]	Mehta 2014 [55]	Martinez 2017 [56]	Clarke 2012 [57]
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań							
	UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA						
	NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	UMIARKOWANA NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA
	KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	KRYTYCZNIE NISKA						
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:							

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 121. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bennet 2013 [58]	Roth 2010 [61]	Kaya 2019 [60]	Tzellos 2008 [59]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania;	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bennet 2013 [58]	Roth 2010 [61]	Kaya 2019 [60]	Tzellos 2008 [59]
czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 					
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bennet 2013 [58]	Roth 2010 [61]	Kaya 2019 [60]	Tzellos 2008 [59]
	<p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 					
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględnion o jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględnion o jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że</i> 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bennet 2013 [58]	Roth 2010 [61]	Kaya 2019 [60]	Tzellos 2008 [59]
poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<i>poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>					
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p>Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	nie dotyczy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p>Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publilation bias</i>) i przedyskutowano jej	<p>Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bennet 2013 [58]	Roth 2010 [61]	Kaya 2019 [60]	Tzellos 2008 [59]
prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]						
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej;</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 122. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania [300], [301].

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza
Skale służące do oceny bólu neuropatycznego	
Visual Analogue Scale (VAS)	Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego. Skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 – zupełny brak bólu do 10 – najsilniejszy wyobraźalny ból.
Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)	Kwestionariusz składa się z 5 punktów dotyczących objawów i 2 punktów dotyczących badania klinicznego. Pacjent odpowiada „tak” lub „nie” na następujące pytania: <ul style="list-style-type: none"> - czy ból odczuwany jest jako pieczenie, mrowienie, kłucie („ukłucie szpilek i igieł”)? - czy skóra wygląda inaczej niż zwykle pod wpływem bólu? - czy pacjent odczuwa nadmierną wrażliwość na dotyk? - czy ból pojawia się nagle i bez wyraźnego powodu? - czy ból zmienia temperaturę skóry? Oceniana jest również podatność na alodynieję oraz wykonuje badanie czucia za pomocą instrumentu von Freya o rozmiarach numer 13-19. Odpowiedzi są punktowane i sumowane. Liczba punktów równa 12 lub więcej decyduje o rozpoznaniu bólu neuropatycznego.
Numerical Rating Scale (NRS)	11-punktowa skala do oceny natężenia bólu, a także monitorowania skuteczności leczenia: 0 - brak bólu, wynik 1-3 oznacza ból łagodny, 4-6 ból umiarkowany, 7-8 ból silny, a 9-10 ból bardzo silny, 10 - najgorszy wyobraźalny ból. Skala ta cechuje się znaczną powtarzalnością wyników i jest przydatna w zastosowaniach naukowych. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentów i łatwość stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny bólu ostrego, jak i przewlekłego.
McGill Pain Questionnaire – Short Form (MPQ-SF)	Kwestionariusz MPQ-SF składa się z 3 części: 1) charakterystyka bólu; sumaryczna punktacja oceniająca ból sensoryczny dla 11 określeń: pulsujący, strzelający, kłujący, ostry, skurczowy, gryzący, gorący/palący, swędzący, ciężki, rozsądający, pojawiający się przy dotknięciu chorego miejsca. Sumaryczna punktacja oceniająca ból afektywny dla 4 określeń: wyczerpujący/męczący, powodujący mdłości, straszliwy, bezlitosny/okrutny. Określeniom przyznaje się od 0 do 3 punktów (0 - brak, 1 - łagodny, 2 - średni, 3 - ciężki), a wyniki sumuje się; 2) oceny nasilenia bólu w skali VAS; 3) oceny obecnego natężenia bólu (PPI) w 6 punktowej skali: 0 - brak, 1 - łagodny, 2 - wywołujący dyskomfort, 3 - dręczący, 4 - straszny, 5 - nieznosny/rozpaczyliwy.
Brief Pain Inventory (BPI)	Krótki Inwentarz Bólu mierzy stopień nasilenia dolegliwości bólowych oraz ich wpływ na funkcjonowanie pacjenta. Wypełniając go, pacjent ocenia nasilenie bólu w ciągu ostatniego tygodnia w skali od 0 do 10, na której każdej cyfrze przypisane jest konkretne określenie, np. „najłagodniejszy”, „przeciętny” lub „zwykły”. Skale są przedstawione jako linia o długości 10 cm, na której poszczególne cyfry umieszczone są w równych odstępach. Na każdej skali określenie „brak bólu” jest przypisane cyfrze 0 umieszczonej na jednym końcu skali, a określenie „najsilniejszy ból, jaki można sobie wyobrazić” znajduje się na jej drugim końcu. Przy wykorzystaniu tego samego typu skali pacjenci są również proszeni o ocenę stopnia, w jakim dolegliwości bólowe wpływają na poszczególne obszary ich życia, w tym na aktywność, poruszanie się, nastrój, sen, pracę, związki z innymi osobami oraz zadowolenie z życia. Skale te rozpoczynają się od określenia „brak wpływu” (punkt 0), a kończą określeniem „całkowity wpływ” (punkt 11).
Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	Kwestionariusz składający się z 12 punktów (10 dotyczących objawów czuciowych i 2 dotyczących nastroju), który pozwala pacjentowi na bardzo szczegółową ocenę najczęściej występujących właściwości bólu w skali procentowej (0-100), w której „0” oznacza brak określonej cechy bólu, a „100” - największe wyobraźalne natężenie danej cechy. Oceniane są następujące parametry: <ul style="list-style-type: none"> - nasilenie bólu piekącego; - nasilenie nadwrażliwości na dotyk; - nasilenie bólu przeszywającego; - nasilenie drętwienia; - nasilenie bólu elektryzującego; - nasilenie bólu o cechach mrowienia i swędzenia; - nasilenie bólu o cechach swędzenia; - nasilenie bólu o cechach dotkliwego zimna; - stopień dyskomfortu powodowany bólem; - rozległość obszaru odczuwania bólu; - wrażliwość skóry na dotyk; - związek objawów z pogodą. Stwierdzone parametry bólu wyrażone w procentach mnożone przez pewne stałe, wyniki sumuje się i odejmuje od nich stałą równą 1,408. Jeśli uzyskany wynik jest większy od zera, rozpoznaje się ból neuropatyczny. Wartość ujemna wskazuje na brak składowej neuropatycznej bólu.
Douleur neuropathique 4 questions (DN4)	Kwestionariusz składający się z 7 punktów związanych z objawami i 3 punktów związanych z badaniem klinicznym. Na podstawie wywiadu prowadzący badanie uzyskuje informacje na temat obecności lub braku następujących specyficznych objawów: <ul style="list-style-type: none"> - pieczenia; - bolesnego uczucia zimna; - bólu elektryzującego; - mrowienia;

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza														
	<ul style="list-style-type: none"> - kłucia; - drętwienia; - swędzenia; - osłabienia czucia dotyku; - osłabienia czucia przy nakłuciu; - bólu wywołanego lub nasilającego się podczas dotykania pędzelkiem. <p>Obecność 4 lub więcej z wymienionych objawów, poparta 4 odpowiedziami twierdzącymi, wskazuje na rozpoznanie bólu neuropatycznego.</p>														
Pain Detect Questionnaire (PD-Q)	<p>Kwestionariusz samooceny składający się z 9 punktów. Oceniane są następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktualne, średnie i maksymalne natężenie bólu w ciągu ostatniego miesiąca w skali wizualno-analogowej (VAS, <i>visual analogue scale</i>); - charakter bólu przewlekłego; - nasilenie pieczenia; - nasilenie mrowienia; - nasilenie bólu elektryzującego; - nasilenie drętwienia; - nasilenie bólu spowodowanego zmianami temperatury; - nasilenie bólu wywołanego dotykiem (np. dotknięcie palcami). <p>Nasilenie wymienionych objawów pacjent ocenia w następujący sposób: „nigdy nie występuje”, „prawie niezauważalne”, „nieznaczne”, „umiarkowane”, „znaczne”, „bardzo znaczne”.</p> <p>Każda odpowiedź jest punktowana, a następnie oblicza się sumę punktów, która stanowiła podstawę pozytywnej, wątpliwej lub negatywnej kwalifikacji bólu jako neuropatycznego.</p>														
Patient Global Impression of Change (PGIC)	7-punktowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego określana przez pacjenta; 1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie.														
Clinical Global Impression of Change (CGIC)	7-punktowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego określana przez lekarza; 1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie.														
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh pozwala zbadać 7 składowych jakości snu: subiektywną jakość snu, czas potrzebny do zaśnięcia, czas trwania snu, efektywność snu, zaburzenia snu, zażywanie leków nasennych oraz trudności w funkcjonowaniu w ciągu dnia. Zawiera również pytania o najczęstsze przyczyny prowadzące do zaburzeń snu, w tym pytania skierowane do osoby, śpiącej w jednym pomieszczeniu z osobą badaną.														
Medical Outcomes Study – Sleep Scale; MOS-SS	Kwestionariusz do oceny jakości snu, określający kluczowe aspekty snu. Kwestionariusz zawiera 12 pytań, na które odpowiada pacjent. Im wyższy uzyskany wynik, tym gorsza jakość snu. Pacjent może uzyskać od 12 do 71 punktów.														
Beck Depression Inventory (BDI)	Skala BDI składa się z 21 pytań, na które pacjent samodzielnie udziela odpowiedzi. Możliwe są 4 warianty odpowiedzi, które są inaczej oceniane. Kolejne warianty odpowiedzi odpowiadają zwiększonej intensywności objawów, są więc odpowiednio również wzrastająco punktowane od 0 do 3 punktów. Poziom depresji obliczany jest z uzyskanej po zsumowaniu liczby punktów. Istnieją różne normy, jednak ogólnie przyjmuje się następującą punktację: 0-10 pkt - brak depresji lub obniżenie nastroju; 11-27 - depresja umiarkowana; 28 i więcej - depresja ciężka.														
Kwestionariusz oceny jakości życia Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey (SF-36)	Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i> , PF) – zawiera 10 pozycji, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i> , RP) – 4 pozycje dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i> , BP) – 2 pozycje, ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i> , GH) – 5 pozycji, vitalność (ang. <i>vitality</i> , VT) – 4 pozycje, funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i> , SF) – 2 pozycje, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. <i>role emotional</i> , RE) – 3 pozycje poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i> , MH) – 5 pozycji. Kategorie połączone są w dwie zbiorcze domeny: zdrowia fizycznego PHS (ang. <i>Physical Health Summary</i>) liczone, jako średnia PF, RP, BP i GH oraz zdrowia psychicznego MHS (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia z skal VT, SF, RE i MH. Po przeliczeniu, według określonych zasad, punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.														
Skala sprawności według ECOG/ Zubroda/WHO	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table> <p>[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/]</p>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, 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.
Stopień	Charakterystyka														
0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, 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.														
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią. <p>Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.</p>														

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 123. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*: ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 124. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [294].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		

Kategoria	Opis	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 125. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 126. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [298].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p>	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ramy czasowe okresu obserwacji.	
<p>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p> <p>TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</p>	<p>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</p>	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p>Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania.</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Dla badań RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p> <p>Dla badań nie-RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p>TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p>Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p> <p>Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p> <p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p>Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</p>	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie</p>	<p>Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</p>	<p>TAK NIE</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 127. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	██
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	██
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 03.07.2019 <u>Analiza kliniczna:</u> 03.07.2019

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: maj 2019)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 08.06.2019)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7., 14.6.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5. oraz 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.3.; 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.,6.; rozdz. 14.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8., rozdz. 14.8.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	03.07.2019

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.14. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5. oraz rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.13.; rozdz. 14.14.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 7.; rozdz. 14.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 6. i 14.5.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz Streszczenie (tabelaryczne zestawienie).
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6./14.5
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6./14.5.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, na początku rozdz. 5.1, 5.2., 5.3.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6./14.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie; przeciwwskazanie
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5., rozdz. 8.1./ 14.8.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5., rozdz. 8.1., rozdz. 14.8.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 8., rozdz. 14.8.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączenia i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8., rozdz. 14.8.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6./14.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>badania, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 8., rozdz. 14.8.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.