



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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, lipiec 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>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</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – BÓL NEUROPATYCZNY	11
2.2. OBRAZ KLINICZNY – ZESPOŁY BÓLU NEUROPATYCZNEGO.....	12
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA BÓLU NEUROPATYCZNEGO	16
2.4. ROZPOZNANIE BÓLU NEUROPATYCZNEGO I OCENA STANU KLINICZNEGO CHOREGO	17
2.5. EPIDEMIOLOGIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO.....	19
2.6. METODY LECZENIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO.....	21
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines).....	23
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	35
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	37
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)....	37
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	43
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI.....	44
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	44
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	49
7. BIBLIOGRAFIA	51
8. SPIS TABEL.....	54
9. ANEKS	55
9.1. OPINIE EKSPERTÓW KLINICZNYCH – KWESTIONARIUSZ.....	55
9.2. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA®	57
ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	60

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	ang. <i>Canadian Pain Society</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Bólu
CPSP	ang. <i>Central post-stroke pain</i> ; Ból poudarowy pochodzenia ośrodkowego
CRPS	ang. <i>Complex regional pain syndrome</i> ; Zespół wielobjawowego bólu miejscowego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
GABA	ang. <i>gamma-Aminobutyric acid</i> ; Kwas gamma-aminomasłowy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Medycznej
LANSS	ang. <i>Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs</i> ; Skala do oceny bólu
MS	ang. <i>Multiple sclerosis</i> ; Stwardnienie rozsiane
MZ	Minister Zdrowia
NeP	ang. <i>Neuropathic pain</i> ; Ból neuropatyczny
NeuPSIG	ang. <i>Neuropathic Pain Special Interest Group</i> ; Grupa ekspertów ds. Bólu Neuropatycznego działająca przy Międzynarodowym Towarzystwie Badania i Leczenia Bólu (IASP)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NMDA	Jonotropowy, neuronalny receptor dla glutamianu selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy
NPQ	ang. <i>Neuropathic pain questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny właściwości bólu
NRS	ang. <i>Numeric Rating Scale</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Numeryczna skala do oceny natężenia bólu
NT	Neuralgia trójdzielna
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PHN	ang. <i>Post-herpetic neuralgia</i> ; Neuralgia popółpaścowa
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QST	ang. <i>Quantitative sensory testing</i> ; Ilościowa ocena bólu
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
SCI	ang. <i>Spinal cord injury</i> ; Uraz rdzenia kręgowego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
UPRLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa do oceny natężenia bólu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Prezentacja problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Egzysta® 75 mg, 150 mg, 300 mg w ramach Wykazu leków refundowanych w analizowanym wskazaniu (lista A1).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Ból neuropatyczny, według definicji ang. *International Association for the Study of Pain (IASP)*, stanowi ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego. Ból neuropatyczny nie jest chorobą, a zespołem objawów uszkodzenia lub choroby i może być pochodzenia obwodowego oraz ośrodkowego [6]. Do najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego należą: bolesna neuropatia cukrzycowa, neuralgia popółpałkowa, 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. U pacjentów z chorobą nowotworową wyróżnia się ból neuropatyczny, który jest bezpośrednio związany z nowotworem, wynika z leczenia przeciwnowotworowego lub jest następstwem deficytu immunologicznego wywołanego leczeniem i/lub chorobą [8].

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 [6], [9]. 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 i depresyjne oraz korzystanie z opieki zdrowotnej, niż ból nieneuropatyczny [6], [9].

Ból neuropatyczny cechuje się małą wrażliwością na standardowe leki przeciwbólowe i przeciwzapalne [6]. Jedynie u 50% leczonych osób obserwuje się 30–50% ulgę w dolegliwościach bólowych, stąd też efekty postępowania terapeutycznego u chorych z bólem neuropatycznym pozostają nadal niesatysfakcjonujące [8].

W farmakologicznym leczeniu bólu neuropatycznego udokumentowana została skuteczność preparatów (konkretnych leków w określonych dawkach) należących do grupy: leków przeciwdrgawkowych, leków przeciwdepresyjnych, analgetyków opioidowych i tramadolu, leków stosowanych zewnętrznie, antagonistów receptora NMDA [6].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi opracowanymi przez grupę ekspertów (NeuPSIG) z IASP w oparciu o aktualne, wiarygodne dowody naukowe [16], lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie amitryptylina), pregabalina, gabapentyna z leków przeciwdrgawkowych oraz inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny – SNRI (duloksetyna i w mniejszym stopniu wenlafaksyna). Lekami rekomendowanymi w drugiej linii leczenia są: plastry z lidokainą oraz plastry z wysokim stężeniem kapsaicyny oraz tramadol. W trzeciej linii leczenia zalecane są silne opioidy oraz toksyna botulinowa typu A [16].

Pregabalina, będąca interwencją wnioskowaną, 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 napięć-zależnych kanałów wapniowych, które zlokalizowane są presynaptycznie na zakończeniach neuronów w mózgu i rdzeniu kręgowym [19].

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 wieloobjawowego bólu miejscowego, a także w terapii bólu neuropatycznego po amputacji oraz w skojarzeniu z opioidami w bólu neuropatycznym związanym z chorobą nowotworową [7]. 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) [11], *American Academy of Neurology* (AAN) [13], a także w wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [14] oraz *Canadian Pain Society* [15] z zakresu ogólnego leczenia bólu neuropatycznego.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, zarówno polskie, jak i zagraniczne, zarejestrowane wskazania do stosowania określonych leków w terapii bólu neuropatycznego, jak i ich status refundacyjny w Polsce, oceniono, że odpowiednimi komparatorami 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, będą: amitryptylina, wenlafaksyna i opcjonalnie - gabapentyna.

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) nie była dotychczas (lipiec 2019 rok) przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Na stronie agencji [3] odnaleziono: pozytywną opinię Rady Przejrzystości w zakresie finansowania pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii, w ramach nowej grupy limitowej [29], [30], [31], [32]; pozytywną opinię Rady Przejrzystości w zakresie finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym we wspólnej grupie limitowej razem z gabapentyną [34], [35], [36], [37]; 1 pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w zakresie finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny [39]. Z kolei, Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica® w leczeniu dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej [33] oraz rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Lyrica® w leczeniu pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym [38].

Zidentyfikowane rekomendacje finansowe wydane przez światowe agencje oceny technologii medycznych w zakresie stosowania i refundowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego ograniczone są aktualnie do produktu leczniczego Lyrica®. Do chwili obecnej (lipiec 2019 rok), pozytywną rekomendację w zakresie finansowania ze środków publicznych pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego, wydały takie agencje jak: australijska PBAC [20], [46], brytyjska NICE [14], [22], irlandzka NCPE [25], [51] oraz francuska HAS [26], [52].

Kanadyjska agencja CADTH [21], [47], [48] i szkocka agencja SMC [23], [49], [50] wydały dotychczas negatywne rekomendacje w tym zakresie.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) którą stanowią dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta® 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde),

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

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu oceny skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie: co najmniej 50% redukcja nasilenia bólu; średnia zmiana nasilenia bólu względem stanu wyjściowego; wpływ leczenia na zmianę codziennej aktywności oraz funkcjonowanie emocjonalne pacjenta; wpływ leczenia na zaburzenia snu wywołane bólem), zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych; ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych; działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu; działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji lub/i przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta® 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Egzysta® (zawierającego pregabalinę w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg) w ramach listy A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu leków refundowanych.

Wnioskowana technologia jest odpowiednikiem produktu leczniczego Lyrica® refundowanego we wskazaniu "Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym" [4]. Aktualnie przygotowywana dokumentacja nie dotyczy ww. wskazania z uwagi na obecność odrębnego procesu refundacyjnego zainicjowanego przez Wnioskodawcę (refundacja kolejnego odpowiednika w tym wskazaniu).

Tym samym analiza dotyczy wyłącznie rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii o leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu spowodowanego procesem nowotworowym.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Egzysta®, kapsułki twarde) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i

Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczących produktów zawierających pregabalinę i stosowanych w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Egzysta® zawierający pregabalinę w dawce 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) stanowią dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu spowodowanego procesem nowotworowym.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – BÓL NEUROPATYCZNY

Ból neuropatyczny jest zespołem mniej lub bardziej specyficznych objawów podmiotowych i przedmiotowych, które mogą być spowodowane wieloma różnymi chorobami lub uszkodzeniami. Zgodnie z jedną z pierwszych definicji, ból neuropatyczny to ból zainicjowany lub wywołany uszkodzeniem, dysfunkcją lub przemijającym zaburzeniem obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego, niemniej najnowsza definicja zaproponowana przez ekspertów z *International Association for the Study of Pain* (IASP) określa ból neuropatyczny jako ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego. W przeciwieństwie do bólu receptorowego (nocyceptywnego), ból neuropatyczny jest zawsze patologiczny [6], [9].

W obowiązującej do niedawna wersji 10 Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) [28] opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO), niektóre kody diagnostyczne dla przewlekłych zespołów bólowych nie odzwierciedlają faktycznej epidemiologii bólu przewlekłego ani nie są sklasyfikowane w sposób systematyczny [17], co zobrazowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Klasyfikacja wybranych zespołów bólowych według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10.

Kod
G50–G59 Zaburzenia obejmujące nerwy, korzenie nerwów rdzeniowych i sploty nerwowe G50 Zaburzenia nerwu trójdzielnego G50.0 Nerwoból nerwu trójdzielnego: Zespół napadowego bólu twarzy Nerwoból nerwu trójdzielnego
G53 Zaburzenia nerwów czaszkowych w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej G53.0 Nerwoból po przebytych półpaścu: Popółpaścowe zapalenie zwoju kolanka Popółpaścowy nerwoból nerwu trójdzielnego
G54 Zaburzenia korzeni i splotów nerwowych G54.6 Zespół bólu fantomowego kończyny z bólem G54.7 Zespół bólu fantomowego kończyny bez bólu (Zespół bólu fantomowego kończyny BNO)
G60–G64 Polineuropatie i inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego

- 2.1. Opis problemu zdrowotnego – ból neuropatyczny
2.2. Obraz kliniczny – zespoły bólu neuropatycznego



Kod
G63.1 Polineuropatia w przebiegu chorób nowotworowych
G63.2 Polineuropatia cukrzycowa
R52 Ból niesklasyfikowany gdzie indziej
R52.0 Ból ostry
R52.1 Przewlekły ból nieustępujący
R52.2 Inny ból przewlekły
R52.9 Ból, nieokreślony
Ból uogólniony BNO

W związku z powyższym, w ramach 11-tej, aktualnie wdrażanej rewizji klasyfikacji ICD, Zespół Zadaniowy ds. Klasyfikacji Bólu Przewlekłego składający się z ekspertów z IASP oraz WHO opracował nową i pragmatyczną klasyfikację bólu przewlekłego z uwzględnieniem bólu neuropatycznego [17], [53].

Ból przewlekły (przewlekły lub nawracający ból trwający dłużej niż 3 miesiące):

1. Przewlekły ból pierwotny
2. Przewlekły ból nowotworowy
3. Przewlekły ból pooperacyjny i pourazowy
- 4. Przewlekły ból neuropatyczny**
 - 4.1. Obwodowy ból neuropatyczny**
 - 4.2. Ośrodkowy ból neuropatyczny**
 - 4.x. Inny ból neuropatyczny**
 - 4.z. Ból neuropatyczny niesklasyfikowany gdzie indziej**
5. Przewlekły ból głowy i ustno-twarzowy
6. Przewlekły ból trzewny
7. Przewlekły ból mięśniowo-szkieletowy [17], [53].

2.2. OBRAZ KLINICZNY – ZESPOŁY BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Jak już wcześniej zaznaczono, ból neuropatyczny może być wynikiem uszkodzenia lub choroby:

- obwodowego układu nerwowego (obwodowy ból neuropatyczny),
- ośrodkowego układu nerwowego (ośrodkowy ból neuropatyczny).

Przyczyna bólu neuropatycznego może być znana (m.in. uszkodzenie, choroba metaboliczna, infekcja) lub nieznaną, a ból ten może stanowić także jedną ze składowych bólu ostrego lub przewlekłego występującego w wyniku uszkodzenia lub choroby [6].

Ból neuropatyczny:

- może mieć charakter spontaniczny lub indukowany przez bodźce mechaniczne, termiczne czy chemiczne,
- jest opisywany jako piekący, pulsujący, palący, przeszywający, podobny do przechodzenia prądu elektrycznego, kłujący, jak „pchnięcie nożem”, rwący, ściskający czy miazdzący,
- może być ciągły, ciągły z zaostrzeniami lub przerywany,
- jego umiejscowienie może dotyczyć miejsca uszkodzenia lub innych regionów ciała,
- ma charakter przewlekły i uporczywy (w przeciwieństwie do bólu receptorowego, który ma zazwyczaj charakter ostry i jego natężenie zmniejsza się w miarę postępu procesu gojenia tkanek) [8].

Do powszechnie występujących objawów obwodowego bólu neuropatycznego należą parestezje (zaburzenia czucia w postaci samoistnych, nieprzyjemnych doznań, które pojawiają się nawet bez zadziałania bodźca; np. uczucie mrowienia lub drętwienia), dezystezje (nieprzyjemne wrażenia powstające spontanicznie lub pod wpływem bodźca) lub hiperpatia (wzmoczona reakcja bólowa pojawiająca się z opóźnieniem, promieniującą poza obszar uszkodzonego nerwu i trwającą po zakończeniu drażnienia). Ból indukowany, który może być bardziej obciążający niż spontaniczny, może przybierać formę allodynii (w przypadku gdy wywołany jest zadziałaniem bodźca, który normalnie nie wywołuje bólu, np. delikatnym dotykiem) lub hiperalgezji stanowiącej nieproporcjonalnie silną odpowiedź na typowy bodziec. W przypadku bodźców termicznych, u pacjentów z bólem neuropatycznym częściej obserwuje się allodynię lub hiperalgezę wywołaną zimnem niż gorącem [9].

Ponieważ ból neuropatyczny jako taki nie jest chorobą a zespołem objawów uszkodzenia lub choroby, do najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego należą: bolesna neuropatia cukrzycowa, neuralgia popółpaścowa (i półpasiec), 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. Z kolei, u pacjentów z chorobą nowotworową wyróżnia się ból neuropatyczny, który jest bezpośrednio związany z nowotworem (ból wywołany przez ucisk lub naciekanie struktur ośrodkowego i/lub obwodowego układu nerwowego przez guz pierwotny lub zmianę przerzutową), wynika z leczenia przeciwnowotworowego (zespoły bólowe po radioterapii/ chemioterapii, przetrwały ból pooperacyjny), lub jest następstwem deficytu immunologicznego wywołanego leczeniem i/lub chorobą (jak w przypadku neuralgii popółpaścowej) [8].

W poniższej tabeli zestawiono i opisano najważniejsze cechy często występujących zespołów bólu neuropatycznego.

Tabela 2. Rodzaje zespołów bólu neuropatycznego [7].

Zespół bólu neuropatycznego	Charakterystyka
Bolesna polineuropatia cukrzycowa	<ul style="list-style-type: none"> najczęstszą przyczyną obwodowej polineuropatii u osób dorosłych jest cukrzyca, zarówno typu 1., jak i typu 2., <ul style="list-style-type: none"> w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2. 8% chorych ma już objawy neuropatii, rozwój neuropatii cukrzycowej i związanego z tym bólu neuropatycznego zależy jest od wielu różnych patomechanizmów, a przebieg polineuropatii cukrzycowej jest indywidualny i słabo przewidywalny, uszkodzenie wywołane cukrzycą może dotyczyć każdego rodzaju włókien nerwowych (czuciowych, ruchowych i autonomicznych), zarówno grubych i zmielinizowanych, jak i cienkich, niezmielinizowanych, najczęstszą formą bolesnej neuropatii cukrzycowej jest przewlekła dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, w której ból występuje u około 20-30% chorych. Znacznie rzadziej występuje ostra bólowa polineuropatia czuciowa, czy asymetryczna poliradikulopleksopatia.
Neuralgia popółpaścowa (postherpetic neuralgia; PHN)	<ul style="list-style-type: none"> jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, utrzymujący się lub nawracający powyżej 3 miesięcy od zachorowaniu na półpasiec i po zagojeniu się zmian skórnych, <ul style="list-style-type: none"> występuje u 9-15% chorych, którzy przebyli półpasiec, ból może być stały lub napadowy i ma charakter palący, piekący, pulsujący lub ostry strzelający jak „klucie nożem lub rażenie prądem”; zwykle nasila się w godzinach wieczornych i w nocy; przebiega z zaostrzeniami spowodowanymi zimną deszczową pogodą i stresem, w badaniu stwierdza się obecność zaburzeń czucia o typie alodynii, hiperalgezji i hipestezji; PHN może ustąpić samoistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia.
Neuralgia trójdzielna (NT)	<ul style="list-style-type: none"> najczęściej spotykany nerwoból w obrębie twarzy, częstość występowania neuralgii trójdzielnej określana jest na 3-6 przypadków na 100 000 ludności i wzrasta wraz wiekiem, ból najczęściej umiejscawia się w granicach unerwienia 2 i 3 gałęzi nerwu trójdzielnego, rzadziej obejmuje wszystkie 3 gałęzie, a najrzadziej dotyczy wybiórczo pierwszej gałęzi, cechą charakterystyczną NT jest obecność stref lub punktów spustowych, czyli punktów lub okolic, których nawet lekkie dotknięcie wywołuje napad bólu, najczęściej występuje kilka lub kilkanaście napadów bólu w ciągu doby, ale z czasem ich częstotliwość może się zwiększyć i chory może odczuwać ból jako ciągły, NT ma najczęściej charakter nawrotowy o różnym okresie trwania, od kilku tygodni do wielu miesięcy, a nawet lat.
Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (complex regional pain syndrome; CRPS)	<ul style="list-style-type: none"> szczególny rodzaj bólu neuropatycznego dotyczący obwodowej części kończyny górnej lub dolnej, wyróżnia się dwa rodzaje tego zespołu: typ I (regionalna dystrofia współczulna, <i>regional sympathetic dystrophy</i>, RSD), bez udokumentowanego uszkodzenia nerwu obwodowego i typ II (kauzalgia), ze współistniejącym uszkodzeniem nerwu obwodowego, <ul style="list-style-type: none"> zapadalność na CRPS typu I ocenia się na 5,5/100 000, a typu II na 4,5/100 000, zmiany patologiczne zmiany w CRPS zachodzą na wielu poziomach układu nerwowego zaangażowanego w nocycępcję, a efektem tych zmian są zaburzenia czuciowe, ruchowe oraz autonomiczne w zakresie objętej bólem kończyny, bólowi z reguły towarzyszą obwodowe zaburzenia czucia, niewielki niedowład i inne zaburzenia ruchowe, a także obrzęk, zaburzenia naczynioruchowe i inne zmiany autonomiczne.
Bóle po amputacji	<ul style="list-style-type: none"> ból fantomowy - postrzegany w amputowanej części kończyny oraz ból kikuta odczuwany w okolicy blizny po operacji i nasilający się przy ucisku i ruchu kończyną, są dwoma z trzech podstawowych rodzajów zaburzeń czucia występujących po amputacji, obok niebolesnych odczuć zlokalizowanych w fantomie czy iluzji, że kończyna jest stale obecna, częstość występowania bólu fantomowego po amputacji kończyny jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 4 do 88%.
Przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy	<ul style="list-style-type: none"> przewlekły, patologiczny ból, który powstaje w związku z przebyłym zabiegiem operacyjnym lub urazem i utrzymuje się dłużej niż normalny czas gojenia się tkanek, a jego natężenie, charakter i lokalizacja nie mogą być tłumaczone obecnością innej patologii, takiej jak nawrót choroby, infekcja czy wznowa nowotworu, ból ten jest najczęściej wynika ze śródoperacyjnego lub pourazowego uszkodzenia struktur obwodowego układu nerwowego i w związku z tym zazwyczaj ma charakter bólu neuropatycznego, przetrwały ból pooperacyjny rozwija się najczęściej po zabiegach operacyjnych w obrębie tułowia (20-50% po operacji gruczołu piersiowego, 30-50% po torakotomii) lub kończyn (do 70% po amputacjach kończyn).

Zespół bólu neuropatycznego	Charakterystyka
<p>Ból neuropatyczny u osób z chorobą nowotworową</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ból występujący u chorych z nowotworem może być różnego pochodzenia, a jego mechanizm bardzo często jest złożony, zarówno receptorowy, jak i neuropatyczny, • szacuje się, że co najmniej 15-20% chorych na nowotwór doświadcza bólu neuropatycznego na różnym etapie choroby, a odsetek ten rośnie nawet do 1/3 pacjentów w zaawansowanej fazie nowotworu, <ul style="list-style-type: none"> • ból neuropatyczny towarzyszący chorobie nowotworowej może być następstwem: <ul style="list-style-type: none"> ○ choroby nowotworowej poprzez ucisk lub naciekanie struktur ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego lub w przebiegu zespołu paranowotworowego; ○ leczenia przeciwnowotworowego w postaci przetrwałego bólu pooperacyjnego spowodowanego śródoperacyjnym uszkodzeniem struktur układu nerwowego (występuje najczęściej u pacjentów po torakotomii, mastektomii oraz po amputacjach) lub w postaci zespołów bólu neuropatycznego spowodowanych przez radioterapię (martwica tkanki nerwowej lub uszkodzenie splotów nerwowych) oraz chemioterapię; ○ chorób powiązanych z chorobą nowotworową, np. neuralgii popółpaścowej będącej następstwem indukowanego przez leczenie, jak i chorobę deficytu immunologicznego (ostra infekcja wirusem półpaśca występuje u 1-2% pacjentów chorych na nowotwór, a w jej następstwie u 25-50% rozwija się neuralgia popółpaścowa); ○ innych chorób niezwiązanych z chorobą nowotworową, np. bolesna polineuropatia cukrzycowa, • ból neuropatyczny wynikający z leczenia przeciwnowotworowego najczęściej przybiera postać obwodowej polineuropatii i występuje u 3-7% pacjentów podczas stosowania monoterapii i nawet aż u 38% w przypadku chemioterapii wielolekowej; <ul style="list-style-type: none"> ○ obwodowa polineuropatia występuje najczęściej po zastosowaniu pochodnych platyny, alkaloidów <i>vinca</i> (winkrystyna), paklitakselu i bortezomibu.
<p>Bolesne neuropatie u osób zakażonych wirusem HIV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bolesna polineuropatia czuciowa jest najczęściej występującym powikłaniem neurologicznym związanym z zakażeniem HIV, • innymi, często występującymi postaciami polineuropatii czuciowej w zakażeniu HIV są: <ul style="list-style-type: none"> ○ spowodowana przez zakażenie wirusowe dystalna polineuropatia czuciowa; ○ neuropatia toksyczna wywołana przez terapię antyretrowirusową.
<p>Neuropatyczny ból ośrodkowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • powstaje jako bezpośrednie następstwo uszkodzenia lub choroby dotyczącej ośrodkowego układu somatosensorycznego, • początkowo ma zwykle niewielkie nasilenie lub występuje niestale, ale z biegiem kolejnych tygodni i miesięcy stopniowo się nasila. Ból jest często odczuwany jako ostry, kłujący i przeszywający, a nierzadko także piekący i palący, z towarzyszącymi bolesnymi parestezjami (dyzestezje), • najczęściej nie dochodzi do samowyleczenia, ból jest stały i często trwa do końca życia. <p style="text-align: center;">Ośrodkowy ból poudarowy (<i>central post-stroke pain</i>; CPSP);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ stanowi jeden z wielu możliwych rodzajów przewlekłego bólu poudarowego, obok bólu barku, bolesnej spastyczności i napięciowego bólu głowy, ○ ocenia się, że różne formy przewlekłego bólu poudarowego występują u 11-55% chorych, podczas gdy CPSP według różnych statystyk występuje u 1-12% chorych po udarze. <p style="text-align: center;">Ból ośrodkowy w chorobie Parkinsona:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ wiąże się z udziałem układu dopaminergicznego w powstawaniu bólu przewlekłego, ○ ból może mieć bezpośredni związek z chorobą (np. większe nasilenie bólu w stanach „off” niż w stanach „on”, ból dystoniczny) lub może być spowodowany schorzeniami pochodnymi np. bólem mięśniowo-szkieletowym w wyniku wzmożonego napięcia i zaburzeń postawy <p style="text-align: center;">Rdzeniowy ból pourazowy (<i>spinal cord injury pain</i>; SCIP):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ból po uszkodzeniu rdzenia kręgowego występuje aż u 60-70% badanych osób, a u 30% jego nasilenie oceniane jest jako bardzo duże i trwające dłużej niż rok <p style="text-align: center;">Ból w stwardnieniu rozсіяnym (<i>multiple sclerosis</i>; MS):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nie tak częsty jak ból po urazie rdzenia czy w chorobie Parkinsona, niemniej jest przyczyną cierpienia i pogorszenia jakości życia u znacznej części chorych, ○ różne formy bólu przewlekłego w MS stwierdza się u ponad 20% badanych, najczęściej u osób po 60. roku życia i po wielu latach trwania choroby, ○ szczególnie często występują bolesne, piekące dyzestezje i inne formy bólu napadowego, takie jak neuralgia trójdzielna czy bolesne kurcze mięśniowe.

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Ból neuropatyczny jest zapoczątkowany lub spowodowany pierwotnym uszkodzeniem somatosensorycznej części układu nerwowego i wynika z wielu procesów powstających po wyczerpaniu się możliwości naprawczych i przystosowania się do zaistniałego uszkodzenia lub choroby.

Patogeneza bólu neuropatycznego może obejmować wiele mechanizmów, z których wyróżnia się co najmniej 3 grupy:

- zmiany właściwości elektrofizjologicznych błony komórkowej pierwszego neuronu czuciowego:
 - zmiany pobudliwości nocyceptorów (obniżenie progu pobudliwości, możliwość samoistnych pobudzeń),
 - zmiany w uwalnianiu neuroprzekazników,
 - zmiany ekspresji genów w ciele macierzystym neuronu, w ciele komórkowym;
- zmiany przetwarzania impulsów w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego; podkreśla się tu szczególne znaczenie nasilenia transmisji glutaminergicznej, zaburzeń funkcjonowania zstępujących układów hamujących w rdzeniu kręgowym, aktywacji komórek mikrogleju oraz zmian morfologicznych neuronów, w tym reorganizacji połączeń synaptycznych,
- zaburzenia na wyższych piętrach ośrodkowego układu nerwowego: zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością wstępujących układów torujących i zstępujących układów hamujących (antynocyceptywnych) [6].

Uszkodzenia struktur układu nerwowego wywołują procesy neuroplastyczności zarówno w zakresie funkcjonalnym, jak i strukturalnym, które zmieniają aktywność układu nerwowego, prowadząc ostatecznie do powstawania zespołów bólu neuropatycznego [9].

Tabela 3. Patomechanizm określonych objawów bólu neuropatycznego [8].

Charakter bólu neuropatycznego	Patomechanizm
Ból napadowy kłujący lub strzelający	Ogniska ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie niezmielinizowanych włókien C
Samoistny ból piekąco-palący	Sensytyzacja obwodowych receptorów. Ogniska ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie włókien C. Dysfunkcja zstępujących układów antynocyceptywnych
Parestezje	Ogniska samoistnych ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie włókien C, A-beta i A-delta
Dyzestezje	Ogniska ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie włókien A-beta
Allodynia	Złożony patomechanizm związany z ośrodkową sensytyzacją, obecnością ektopowych ognisk pobudzeń w zakresie włókien A-beta oraz dysfunkcją zstępujących układów antynocyceptywnych
Hiperalghezja	Złożony patomechanizm związany z obwodową i ośrodkową sensytyzacją struktur układu nerwowego w następstwie urazu lub choroby. Dysfunkcja zstępujących układów antynocyceptywnych

W powstawanie bólu neuropatycznego może być zaangażowany również autonomiczny układ nerwowy [6].

2.4. ROZPOZNANIE BÓLU NEUROPATYCZNEGO I OCENA STANU KLINICZNEGO CHOREGO

W przypadku braku biomarkerów, ból neuropatyczny może być rozpoznawany tylko na podstawie kryteriów klinicznych, a więc charakterystycznego obrazu klinicznego i jego związku z uszkodzeniem lub chorobą układu nerwowego. Należy jednak podkreślić, że pewne rozpoznanie bólu neuropatycznego nie zawsze jest możliwe [6], [9].

Do kryteriów pozwalających na stopniowanie pewności rozpoznania bólu neuropatycznego należą:

1. ból ma określoną neuroanatomicznie lokalizację,
2. wywiad sugeruje obecność odpowiadającego za ból uszkodzenia struktur obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego,
3. w badaniu stwierdza się obecność pozytywnych lub negatywnych objawów neurologicznych związanych z bólem lub pozytywny wynik testów potwierdzających rozpoznanie (ilościowa ocena czucia, badania laboratoryjne),
4. udokumentowana obecność choroby lub uszkodzenia odpowiedzialnego za ból w badaniach laboratoryjnych (np. neuroobrazowanie, elektromiografia, biopsja nerwu lub skóry) [6], [9].

Na podstawie powyższych kryteriów ból neuropatyczny może być określony jako pewny (spełnione wszystkie cztery kryteria), prawdopodobny (kryterium 1. i 2. oraz 3. lub 4.) lub możliwy (kryterium 1. i 2., bez potwierdzenia w badaniach) [6].

Etapy oceny stanu klinicznego pacjenta z bólem neuropatycznym:

- szczegółowy wywiad dotyczący czasu trwania i charakterystyki bólu (natężenie, zmienność w czasie, sposób odczuwania, itp.), jego zależności od innych czynników, występowania objawów towarzyszących, i reakcji na zastosowane leczenie,
- określenie czy charakter i umiejscowienie bólu jest zgodne z kryteriami rozpoznawania bólu neuropatycznego i czy odpowiednie uszkodzenie, albo choroba układu nerwowego jest prawdopodobną przyczyną bólu,
- badanie przedmiotowe (ogólne i neurologiczne) zorientowane na ocenę czucia i jego zaburzeń; przedmiotem badania powinno być czucie dotyku, bólu (kłucie), temperatury (ciepła i zimna), wibracji, a także sumowanie czasowe. Celem badania jest identyfikacja objawów negatywnych (utrata funkcji) oraz pozytywnych (np. hiperalgezja, alodynia) dla jednego lub kilku rodzajów czucia powstałych najprawdopodobniej w wyniku uszkodzenia lub choroby somatosensorycznej części układu nerwowego,

- testy diagnostyczne mogą być przeprowadzone, aby udokumentować obecność specyficznej choroby układu nerwowego (np. obrazowanie mózgu dokumentujące przebyty udar u pacjentów z bólem ośrodkowym) lub uszkodzenia dróg czuciowych w obszarze bólu (np. biopsja skóry dokumentująca obecność utraty cienkich włókien w przypadku takiej neuropatii) [6].

Uzupełnieniem badania neurologicznego może być ilościowa ocena czucia (ang. *Quantitative sensory testing; QST*), która jest metodą pomiaru progu percepcji czucia w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne o kontrolowanym nasileniu, zarówno wzrastającym, jak i zmniejszającym się.

Pomocne w rozpoznawaniu bólu neuropatycznego lub obecności wyraźnego komponentu neuropatycznego u osób doświadczających bólu, mogą być skale przesiewowe, które zostały opracowane dla badań epidemiologicznych. Skale te mają określoną czułość oraz swoistość i mogą być wykorzystane, jeśli wywiad lub badanie przedmiotowe ujawniają cechy typowe dla bólu neuropatycznego.

Najczęściej stosowane skale przesiewowe do oceny bólu neuropatycznego przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 4. Skale przesiewowe do oceny bólu neuropatycznego [6], [9].

Narzędzie pomiarowe	Charakterystyka
<i>Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • pierwotnie opracowana do oceny bólu w przebiegu chorób nowotworowych (w wersji greckiej – bolesnej neuropatii cukrzycowej), • składa się na nią 5 pytań dotyczących bólu oraz 2 elementy badania klinicznego, • jeśli liczba punktów wynosi $\geq 12/24$ to ból ma charakter głównie neuropatyczny, • swoistość skali wynosi 85%, a czułość - 80%, • skala była walidowana w wielu ośrodkach.
<i>Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zawiera 12 pytań, z czego 10 dotyczy objawów, lub odpowiedzi sensorycznej, a 2 dotyczą aspektu emocjonalnego, • skrócona forma NPQ składa się z 3 pytań dotyczących odpowiedzi na dotyk, • swoistość skali wynosi 66%, a czułość - 74%.
<i>Douleur neuropathique 4 questions (DN4)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zawiera 7 pytań dotyczących objawów oraz 3 elementy badania klinicznego, • jeśli liczba punktów wynosi $>4/10$ to ból ma charakter głównie neuropatyczny, • swoistość skali wynosi 83%, a czułość - 90%, • skala walidowana była w wielu krajach, • stosowana w ocenie bólu w neuropatii cukrzycowej, po urazie rdzenia kręgowego, po zabiegu mastektomii, chorobie nowotworowej, bólu dolnej części pleców oraz w trądziku.
<i>Pain Detect Questionnaire (PD-Q)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • składa się z 9 ważonych pytań dotyczących objawów, • nie zawiera ona elementów badania klinicznego, • jeśli liczba punktów wynosi $>19/38$ to ból ma charakter głównie neuropatyczny, • swoistość skali wynosi 85%, a czułość - 80%, • stosowana w ocenie bólu w neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej, po urazie rdzenia kręgowego, a także bólu dolnej części pleców.

Z kolei, standardowym narzędziem do oceny natężenia bólu, a także monitorowania skuteczności leczenia jest skala numeryczna (ang. *numerical rating scale*; NRS), w której 0 oznacza brak bólu, 10 - ból najsilniejszy. Zazwyczaj wynik 1–3 oznacza ból łagodny, 4–6 ból umiarkowany, 7–8 ból silny, a 9–10 ból bardzo silny [8].

2.5. EPIDEMIOLOGIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Częstość występowania bólu neuropatycznego nie jest dokładnie znana, a ilość badań epidemiologicznych jest niewielka. Wynika to z trudności przeprowadzenia takich badań ze względu na subiektywność odczucia bólu, trudność wyodrębnienia bólu neuropatycznego ze złożonego zespołu bólowego i brak standardowego, walidowanego narzędzia do identyfikacji bólu neuropatycznego.

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 (48% osób z bólem przewlekłym), a pacjenci z bólem neuropatycznym zgłaszali istotnie wyższe natężenie bólu (skala S-LANSS). Badanie przeprowadzone we Francji z zastosowaniem kwestionariusza DN4 w grupie 30 155 osób dorosłych (23 712 ankiet) wykazało, że ból neuropatyczny występował u 7% osób, a ból o umiarkowanym/ dużym nasileniu z cechami bólu neuropatycznego – u 5% ogólnej populacji [6], [9].

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 [6], [9].

Do najczęściej występujących, typowych zespołów bólu neuropatycznego należą: bolesne polineuropatie obwodowe, neuralgia popółpaścowa oraz ból pourazowy, niemniej wiele osób doświadcza złożonych objawów bólowych, obejmujących zarówno ból neuropatyczny, jak i nieneuropatyczny [9]. W przypadku bolesnej neuropatii cukrzycowej najczęstszą formą zaburzenia jest przewlekła dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, w której ból występuje u około 20-30% chorych. Neuralgia popółpaścowa występuje szacunkowo u 9-15% chorych, którzy przebyli półpasiec, przy czym częstość jej występowania wyraźnie koreluje z wiekiem. Z kolei, częstość występowania neuralgii trójdzielnej określana jest na 3-6 przypadków na 100 000 ludności i również wzrasta wraz z wiekiem. Przetrzywały ból pooperacyjny rozwija się najczęściej po zabiegach operacyjnych w obrębie tułowia i kończyn; u 20-50% chorych po operacji gruczołu piersiowego, u 30-50% po torakotomii, a także do 70% po amputacjach kończyn [7].

Ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego jest równie częsty i obserwowany u 8% chorych po udarze, u około 30-50% pacjentów z urazem rdzenia kręgowego [9] (choć inne źródła wskazują na 60-70% badanych osób [7]), u 20-25% chorych na stwardnienie rozsiane [9], a w chorobie Parkinsona nawet u 40-60% chorych [7].

W oparciu o wyniki badań kohortowych przeprowadzonych wśród chorych leczonych w specjalistycznych ośrodkach klinicznych, jak i wyniki kilku prospektywnych badań klinicznych, oszacowano występowanie:

- bolesnej polineuropatii cukrzycowej; 14-26%,
- neuralgii popółpaścowej; 8-10%,
- pooperacyjnego bólu neuropatycznego; 10-15% w zależności o rodzaju zabiegu,
- bólu neuropatycznego w stwardnieniu rozsianym; 20-30%,
- bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego; 30-40%,
- bólu neuropatycznego po udarze; 5-11%,
- bólu nowotworowego związanego z chorobą nowotworową; 17-19% [9].

Jak podkreślono w publikacji [9], na podstawie wyżej przedstawionych danych liczbowych uzyskanych z badań klinicznych nie można oszacować chorobowości bólu neuropatycznego w populacji ogólnej, a rozbieżności dotyczące wskaźników epidemiologicznych wynikają z braku jednoznacznych kryteriów diagnostycznych w rozpoznawaniu bólu neuropatycznego.

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania bólu neuropatycznego w populacji polskiej są ograniczone. Polskie Towarzystwo Badania Bólu wystosowało pytanie do Narodowego Funduszu Zdrowia o przedstawienie danych dotyczących rozpoznania zespołów bólu neuropatycznego wśród chorych leczonych ambulatoryjnie w okresie od 1 lipca 2008 roku do 31 maja 2009 roku, w oparciu o klasyfikację ICD-10 [10]. Na tej podstawie wykazano, że w latach 2008-2009 zdiagnozowano różne zespoły bólu neuropatycznego u 111 041 osób, co stanowiło 0,3% ogólnej populacji w Polsce oraz 1,46% wśród chorych z bólem przewlekłym.

Do zespołów bólu neuropatycznego najczęściej rozpoznawanych przez lekarzy pierwszego kontaktu lub innych specjalistów należały:

- mononeuropatia kończyn górnych (G56) – 63 433 chorych (57% wszystkich chorych z bólem neuropatycznym),
- mononeuropatia kończyn dolnych (G57) – 22 225 chorych (20%),
- neuralgia trójdzielna (G50) – 18 092 pacjentów (16,3%),
- bolesna polineuropatia (G63) – 7 291 pacjentów (6,6%) [10].

Dane te wskazywały na nieznacznie niższą chorobowość bólu neuropatycznego w populacji polskiej niż się spodziewano, jednak co istotne, w oszacowaniach tych nie uwzględniono wszystkich rodzajów bólu neuropatycznego.

Z kolei, występowanie określonych zespołów bólowych u 221 pacjentów ambulatoryjnych z bólem neuropatycznym spośród 1 000 nowych chorych przyjętych w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2008 roku do Kliniki Leczenia Bólu Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, przedstawiało się następująco:

- korzeniowy ból szyjny i lędźwiowy – 64 (29%),
- neuralgia trójdzielna – 33 (14,9%),
- przetrwały ból pooperacyjny – 28 (12,7%),
- neuralgia popółpaścowa – 22 (10%),
- polineuropatia cukrzycowa – 10 (4,5%),
- zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS) – 8 (3,6%),
- ból kikuta – 6 (2,7%),
- ból fantomowy – 6 (2,7%),
- ośrodkowy ból po urazie rdzenia kręgowego – 4 (1,8%),
- inne – 14 (6,3%) [10].

Dane z badań epidemiologicznych pozwoliły także na określenie czynników ryzyka występowania bólu neuropatycznego, którymi są: płeć żeńska, podeszły wiek, niższy stopień wykształcenia i zamieszkanie w obszarze wiejskim. **Występowanie bólu neuropatycznego wiązało się ponadto z gorszym stanem zdrowia, zarówno fizycznego, jak i psychospołecznego** [6].

Wyniki obserwacji sugerują, że przewlekły ból neuropatyczny w istotnie większy sposób wpływa na jakość życia, sen, objawy lękowe oraz depresyjne oraz korzystanie z opieki zdrowotnej niż ból nieneuropatyczny. Wskazuje to na duże obciążenie psychospołeczne osób doświadczających różnego typu zespołów bólu neuropatycznego, co wynika także z trudności w leczeniu tego rodzaju bólu [9].

2.6. METODY LECZENIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Ból neuropatyczny charakteryzujący się złożonym i nie do końca poznanym patomechanizmem, zróżnicowaną etiologią i specyficznym obrazem klinicznym wykazuje różną od innych zespołów bólowych reaktywność na leczenie, co wyraża się m.in. małą skutecznością leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych [6]. Jedynie u 50% leczonych osób obserwuje się 30–50% ulgę w dolegliwościach bólowych, stąd też efekty postępowania terapeutycznego u chorych z bólem neuropatycznym pozostają nadal niesatysfakcjonujące [8].

Leczenie powinno być ukierunkowane na zablokowanie lub ograniczenie mechanizmów prowadzących do powstawania bólu neuropatycznego towarzyszącego zespołom bólowym poszczególnych jednostek chorobowych, jakkolwiek ze względu na różne mechanizmy bólu neuropatycznego w poszczególnych jednostkach chorobowych trudno jest opracować uniwersalny model postępowania terapeutycznego [8]. W farmakologicznym leczeniu bólu neuropatycznego udokumentowana została skuteczność preparatów (konkretnych leków w określonych dawkach) należących do grupy:

- leków przeciwdrgawkowych (przeciwpadaczkowych),
- leków przeciwdepresyjnych,
- analgetyków opioidowych i tramadolu,
- leków stosowanych zewnętrznie (lidokaina, kapsaicyna),
- antagonistów receptora NMDA (ketamina, deksmetorfan i memantyna).

Na podstawie opublikowanych danych określających siłę dowodów ich skuteczności, leki stosowane w terapii bólu neuropatycznego dzieli się w zależności od:

- leczenia określonych zespołów tego bólu (zalecenia *European Federation of Neurological Societies; EFNS*),
- leczenia pierwszej, drugiej i trzeciej linii (wyboru) w leczeniu bólu neuropatycznego (rekomedacje *International Association for the Study of Pain; IASP*) [6].

Postępowanie terapeutyczne w bólu neuropatycznym obejmuje 4 kroki [6], [12], które zostały scharakteryzowane w poniższej tabeli.

Tabela 5. Schemat postępowania terapeutycznego w bólu neuropatycznym [6], [12].

Krok	Postępowanie
1.	<ul style="list-style-type: none"> • ocena bólu i ustalenie rozpoznania bólu neuropatycznego; w przypadku niepewnej diagnozy należy skierować chorego do lekarza neurologa lub specjalisty leczenia bólu, • ustalenie przyczyny bólu neuropatycznego i leczenie przyczyny/ choroby podstawowej, • rozpoznanie schorzeń współistniejących (np. chorób serca, nerek, wątroby, depresji, zaburzeń chodu), które mogą ulegać nasileniu lub poprawie w wyniku leczenia bólu neuropatycznego, lub wymagają dostosowania dawkowania leków lub dodatkowego monitorowania terapii, • wyjaśnienie pacjentowi rozpoznania i możliwości leczenia oraz realistycznych oczekiwań.
2.	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie leczenia przyczyny bólu neuropatycznego jeśli to możliwe, • rozpoczęcie leczenia objawowego za pomocą jednego z: trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [drugorzędowych amin] (nortryptylina, dezipramina) lub inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny [SNRI] (duloksetyna, wenlafaksyna), przeciwdrgawkowych - ligandów kanału wapniowego $\alpha 2-\delta$ (gabapentyna lub pregabalina); u chorych ze zlokalizowanym bólem obwodowym – lidokaina miejscowo w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem pierwszego wyboru, • u chorych z ostrym bólem neuropatycznym, neuropatycznym bólem w przebiegu choroby nowotworowej lub w epizodycznym zaostrzeniu nasilonego bólu zaleca się analgetyki opioidowe lub tramadol w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami pierwszego wyboru,

	<ul style="list-style-type: none"> rozważenie możliwości podjęcia leczenia nefarmakologicznego.
3.	<ul style="list-style-type: none"> Częsta ocena bólu oraz jakości życia chorego, Kontynuacja leczenia, jeśli odpowiedź na nie jest dobra (np. redukcja bólu do średnio $\leq 3/10$) i brak jest istotnych klinicznie objawów niepożądanych. Jeśli odpowiedź na leczenie jest częściowa (np. ból utrzymuje się średnio $\geq 4/10$) należy dołączyć drugi lek pierwszego wyboru, Jeśli odpowiedź na leczenie nie jest zadowalająca po zastosowaniu odpowiedniej dawki w odpowiednio długim czasie (np. $< 30\%$ redukcji bólu) należy zmienić lek na inny preparat pierwszego wyboru (<i>switch</i>).
4.	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli stosowanie leków pierwszego wyboru w monoterapii lub skojarzeniu jest nieskuteczne należy rozważyć wprowadzenie leków drugiej i trzeciej linii lub skierować chorego do referencyjnego ośrodka specjalistycznego.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną) mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W poniższej tabeli zestawiono zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i rekomendacje opracowane przez: Polskie Towarzystwo Badania Bólu oraz Polskie Towarzystwo Neurologiczne 2014 [6], [7]; *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) [11]; *Special Interest Group on Neuropathic Pain* (NeuPSIG) działającą przy *International Association for the Study of Pain* (IASP) [12], [18], *American Academy of Neurology* (AAN), *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine*, oraz *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* [13]; *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [14], a także *Canadian Pain Society* [15].

Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) z zakresu leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego.

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
Polska	Polskie Towarzystwo Badania Bólu oraz Polskie Towarzystwo Neurologiczne 2014 [6], [7]	<p>1. W leczeniu bólu neuropatycznego, lekami pierwszego wyboru są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) lub leki przeciwdepresyjne z grupy SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna), • leki przeciwdrgawkowe będące ligandem kanału wapniowego: pregabalina, gabapentyna, • lidokaina podawana miejscowo, • analgetyki opioidowe lub tramadol. <p>2. Jeśli leczenie pierwszego wyboru jest skuteczne (zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej połowę) powinno być kontynuowane odpowiednio długo. Jeśli skuteczność nie jest wystarczająca dobra należy dodać kolejny lek pierwszego wyboru. Jeśli leczenie lekiem pierwszego wyboru nie jest skuteczne należy zmienić lek na inny pierwszego wyboru.</p> <p>3. Brak skuteczności leków pierwszego wyboru stosowanych pojedynczo lub w skojarzeniu, w odpowiednio wysokiej dawce jest wskazaniem do podjęcia prób leczenia lekami drugiego i trzeciego wyboru.</p> <p>4. Leczenie farmakologiczne, tam gdzie jest to możliwe, powinno być uzupełnione leczeniem niefarmakologicznym.</p> <p>5. Okresowa ocena skuteczności leczenia powinna być dokonywana odpowiednio często.</p>
Zespół bólu neuropatycznego		<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy powinni podjąć działania profilaktyczne ukierunkowane na ściśle utrzymanie zalecanego poziomu glikemii, • lekami pierwszego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: TLPD, pregabalina i gabapentyna oraz duloksetyna i wenlafaksyna ER, • lekami drugiego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: tramadol i silne opioidy, • leczenie powinno się rozpocząć od jednego leku wybranego na podstawie indywidualnych przeciwwskazań i chorób współistniejących, • jeśli lek pierwszego wyboru jest nieskuteczny lub pojawiły się działania niepożądane zaleca się zmianę leku na inny pierwszego wyboru, z innej grupy terapeutycznej. • spośród wielu leków o udokumentowanej skuteczności w PHN, na pierwszym miejscu zaleca się: pregabalina, gabapentynę, 8% kapsaicynę, 5% lidokainę w plastrach, amitryptylinę i opioidy,
Neuralgia popółpaścowa (PHN)		

		<ul style="list-style-type: none"> wyбір pierwszego leku powinien być dokonany na podstawie nasilenia i charakterystyki bólu, a także współistniejących objawów i chorób, w przypadku braku skuteczności kolejnych leków w monoterapii możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej w oparciu o leki z różnych grup terapeutycznych. lekiem pierwszego wyboru jest karbamazepina, w przypadku złej tolerancji karbamazepiny lub przeciwwskazań do jej stosowania, należy podjąć próbę leczenia okskarbazepiną lub innym lekiem stosowanym w leczeniu bólu neuropatycznego, w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne należy rozważyć możliwość leczenia inwazyjnego, przed leczeniem inwazyjnym można podjąć próbę leczenia toksyną botulinową. mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu kikutu i bólu fantomowego, zaleca się leki o udokumentowanej skuteczności w innych rodzajach bólu neuropatycznego, w tym: amitryptylinę, gabapentynę, pregabalinę, tramadol, silne opioidy, kalcytoninę i wlew lidokainy, w bólu kikutu może być również stosowana terapia fizykalna, blokady obwodowego układu nerwowego i zabiegi neurodestrukcyjne, a w bólu fantomowym: termolezja zwoju rdzeniowego, stymulacja nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego i głęboka stymulacja mózgu. częstość przetrwałego bólu pooperacyjnego w znacznym stopniu redukuje analgezja zewnątrzoponowa zastosowana przed zabiegami torakotomii, a następnie kontynuowana w okresie śród- i pooperacyjnym, częstość występowania przetrwałego bólu pooperacyjnego zmniejsza ciągła analgezja zewnątrzoponowa u chorych poddawanych zabiegowi resekcji jelita grubego, infiltracja rany pooperacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego zmniejsza odsetek pacjentów z przetrwałym bólem pooperacyjnym po zabiegu resekcji guza mózgu, blokada przykręgową zastosowaną przed, w trakcie i po zabiegu mastektomii redukuje częstość występowania przetrwałego bólu pooperacyjnego, stosowanie w okresie okołopooperacyjnym gabapentyny lub meksyletyny zmniejsza częstość występowania bólu neuropatycznego po zabiegu mastektomii, zastosowanie dożylnych wlewów z lidokainą w dawce 2-3 mg/kg m.c., przez 7-10 dni po zabiegu operacyjnym redukuje częstość występowania i nasilenia przetrwałego bólu pooperacyjnego u pacjentów z grup ryzyka. w bólu neuropatycznym o umiarkowanym nasileniu zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego od tramadolu, a w bólu o silnym nasileniu – od silnego opioidu, poprawę skuteczności terapii lub zmniejszenie dawki stosowanych opioidów można osiągnąć przez dołączenie pregabaliny lub gabapentyny, w leczeniu bólu towarzyszącego bolesnej polineuropatii po chemioterapii zaleca się duloksetynę lub wenlafaksynę.
	<p>Neuralgia trójdzielna</p>	<p>Bóle po amputacji</p>
	<p>Przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy</p>	<p>Ból występujący u pacjentów z chorobą nowotworową</p>

2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practices guidelines*)

		<p>Bolesne neuropatie u chorych zakażonych wirusem HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu bolesnej polineuropatii czuciowej zaleca się stosowanie 8% kapsaicyny w postaci plastrów oraz mimo małego stopnia wiarygodności danych, gabapentyny i lamotryginy, • ze względu na negatywne wyniki dotychczasowych badań nie zaleca się stosowania amitryptyliny, pregabaliny oraz 5% lidokainy w postaci plastrów.
<p>Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • jeśli ból ma charakter napadowy można zastosować pregabalinę i gabapentynę. W przypadku braku efektu leczenia po 8 tygodniach, lek należy odstawić, • TLPD, np. amitryptylina, mimo braku badań randomizowanych w CRPS mogą okazać się skuteczne, szczególnie jeśli ból ma charakter ciągły, • w przypadku braku skuteczności opioidów i innych leków zalecanych w bólu neuropatycznym oraz w szczególnych przypadkach i przy określonych wskazaniach można sięgać po inne leki, takie jak preparaty obniżające napięcie mięśniowe czy bifosfoniary, a także terapie inwazyjne, takie jak blokady współczulne, • wyniki dotychczasowych badań oceniających skuteczność różnych leków nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń co do kolejności ich stosowania, • w opinii ekspertów leczenie jest bardziej efektywne, jeśli przebiega wielokierunkowo, a wszystkie formy leczenia działają skutecznie, jeśli są zastosowane odpowiednio wcześniej. • lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu ośrodkowego jest pregabalina, • u osób z depresją, lękiem i bezsennością, po uwzględnieniu przeciwwskazań, lekiem z wyboru może być amitryptylina lub inny lek z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.
		<p>Ból ośrodkowy</p>
<p>Europa</p>	<p><i>European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2010 [11]</i></p>	<p><u>Bolesna polineuropatia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pierwszej linii rekomendowane są: TPLD, gabapentyna, pregabalina oraz SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna), szczególnie w bolesnej polineuropatii cukrzycowej (poziom A), • w leczeniu drugiej linii rekomendowany jest tramadol (poziom A), za wyjątkiem zaostrzeń bólu lub u chorych z dominującym współistnieniem bólu nieneuropatycznego, • w leczeniu trzeciej linii stosowane są silne opioidy. <p><u>Polineuropatia czuciowa związana z zakażeniem wirusem HIV</u></p> <p>Umiarkowanie skuteczne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lamotrygina (u chorych poddanych leczeniu antyretrowirusowemu (poziom B), • konopie indyjskie w formie do palenia (poziom A), • kapsaicyna w plastrach (poziom A).

Neuralgia popółpaściowa

- w leczeniu pierwszej linii rekomendowane są: TPLD lub gabapentyna/ pregabalina (poziom A),
- lidokaina miejscowo, ze względu na dobrą tolerancję może być stosowana w leczeniu pierwszej linii u osób w starszym wieku (poziom A),
- w leczeniu drugiej linii można rozważyć silne opioidy (poziom A) lub kapsaicynę w postaci kremu; zastosowanie kapsaicyny w plastrach jest obiecujące (poziom A), ale długotrwałe efekty kolejnych aplikacji nie są jednoznaczne.

Neuralgia nerwu trójdzielnego

- w leczeniu pierwszej linii rekomendowana jest karbamazepina (poziom A) lub okskarbazepina ze względu na mniejsze ryzyko interakcji lekowych (poziom B),
- w przypadku nietolerancji ww. leków można zastosować lamotryginę (poziom C), ale należy rozważyć także interwencję inwazyjną.

Ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego

- w leczeniu pierwszej linii rekomendowane są: pregabalina (poziom A), amitryptylina (poziom B, a w innych zespołach NeP – poziom A) lub gabapentyna (poziom A w innych zespołach NeP),
- w leczeniu drugiej linii należy rozważyć stosowanie tramadolu (poziom B),
- w leczeniu drugiej i trzeciej linii rekomendowane są silne opioidy jeśli przewlekłe leczenie nie wchodzi w grę (poziom B),
- w przypadku ośrodkowego bólu poudarowego (CPSP) lub bólu po urazie rdzenia kręgowego (SCI) i mechanicznie wywołaną allodynią, jeśli inne leczenie nie przynosi efektu można rozważyć zastosowanie lamotryginy (poziom B),
- w bólu neuropatycznym związanym ze stwardnieniem rozsianym, jeśli inne leczenie nie przynosi efektu można rozważyć zastosowanie kanabinoidów (poziom A).

Ból neuropatyczny w chorobie nowotworowej

- rekomendowane jest stosowanie gabapentyny (poziom A), TPLD oraz tramadolu (poziom B),
- wykazano brak skuteczności walproinianu.

Pourazowy ból neuropatyczny

- można zastosować TPLD lub toksynę botulinową typu A (poziom B),
- gabapentyna może wykazywać pewne korzyści, niemniej potrzebna jest identyfikacja czynników predysponujących do odpowiedzi na leczenie.

2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practices guidelines*)

		<p><u>Radikulopatia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie wykazano skuteczności lub stwierdzono nieznaczna skuteczność w przypadku stosowania pregabaliny, TPLD i opioidów oraz ich kombinacji. <p><u>Ból fantomowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> można zastosować tramadol i morfinę (poziom A), efekty stosowania gabapentyny są niejednoznaczne. <p><u>Wieloczynnikowy ból neuropatyczny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> można zastosować leki przeciwdepresyjne (bupropion, TPLD), opioidy (metadon, leworfanol) oraz kanabinoidy.
<p>Międzynarodowe</p>	<p><i>Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) of International Association for the Study of Pain (IASP) 2010 [12], 2015 [17]</i></p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny udokumentowano w obwodowym bólu neuropatycznym, milnacipran badano tylko w fibromialgii; duloksetyna wykazywała skuteczność w bolesnej polineuropatii cukrzycowej, a wenlafaksyna wykazywała skuteczność w bolesnej polineuropatii cukrzycowej i bolesnych polineuropatiach o różnej etiologii ale nie w neuralgii popółpaścowej, ligandy kanału wapniowego: gabapentyna i pregabalina (skuteczność i bezpieczeństwo gabapentyny i pregabaliny wydaje się być podobne ale pregabalina cechuje się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi), lidokaina miejscowo; zastosowanie plastrów z lidokainą 5% było skuteczne i bardzo dobrze tolerowane u chorych z neuralgią popółpaścową i allodynią oraz u chorych z allodynią związaną z różnymi rodzajami obwodowego bólu neuropatycznego dobrze zlokalizowanego. <p><u>Leczenie drugiej linii (w pewnych okolicznościach odpowiednie także w pierwszej linii)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> tramadol oraz analgetyki opioidowe (morfina, oksykodon, metadon, leworfanol) mają udokumentowaną skuteczność w leczeniu różnego typu bólu neuropatycznego, niemniej zważywszy na kwestię bezpieczeństwa długotrwałego stosowania, zalecane są u chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, tramadol oraz analgetyki opioidowe są rekomendowane w pierwszej linii leczenia u chorych z ostrym bólem neuropatycznym, bólem neuropatycznym związanym z nowotworem oraz epizodycznych zaostrzeniach ciężkiego bólu neuropatycznego, a także w przypadku gdy konieczne jest szybkie uśmierzanie bólu w czasie titracji jednego z leków pierwszego wyboru.

Leczenie trzeciej linii

- leki zarezerwowane dla chorych, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie preparatami zalecanymi w pierwszej lub drugiej linii,
- może obejmować stosowanie niektórych leków przeciwdepresyjnych (np. bupropion, citalopram lub paroksetynę), leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepinę, lamotryginę, okskarbazepinę, topiramát lub kwas walproinowy), kapsaicynę do stosowania miejscowego w niskich dawkach, dekstrometorfan, mementynę lub meksyletynę.

Ośrodkowy ból neuropatyczny

Zalecane są:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w poudarowym bólu neuropatycznym,
- ligandy kanału wapniowego α -2- δ w bólu neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego i po udarze,
- tramadol w bólu neuropatycznym po urazie rdzenia kręgowego,
- kanabinoidy mogą być skuteczne w bólu neuropatycznym związanym ze stwardnieniem rozsianym, ale ich stosowanie jest ograniczone niską dostępnością oraz ryzykiem niewłaściwego używania/ nadużywania,
- chorzy, którzy nie reagują na ww. leczenie mogą być poddani terapii za pomocą leków rekomendowanych w pierwszej lub drugiej linii leczenia obwodowego bólu neuropatycznego (za wyjątkiem miejscowej lidokainy, która nie jest zalecana w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego) [12].

Grupa NeuPSIG działająca przy IASP opublikowała w 2015 roku zaktualizowany przegląd systematyczny z metaanalizą wyników randomizowanych badań klinicznych z podwójnym zamaskowaniem, w których oceniano skuteczność doustnych i miejscowo działających preparatów w leczeniu bólu neuropatycznego, z uwzględnieniem badań nieopublikowanych (zidentyfikowanych z bazy *clinicaltrials.gov* oraz stron internetowych firm farmaceutycznych) [17].

W publikacji przedstawiono rekomendacje odnoszące się ogólnie do leczenia bólu neuropatycznego, bez podziału na poszczególne zespoły bólowe.

Silny stopień rekomendacji: gabapentyna, pregabalina, duloksetyna, wenlafaksyna, TPLD* w pierwszej linii leczenia.

Słaby stopień rekomendacji: plastry z kapsaicyną 8% w drugiej linii leczenia (obwodowy ból neuropatyczny), plastry z lidokainą w drugiej linii leczenia (obwodowy ból neuropatyczny), tramadol w drugiej linii leczenia, toksyna botulinowa typu A w trzeciej linii leczenia (podanie przez specjalistę, obwodowy ból neuropatyczny), silne opioidy w trzeciej linii leczenia.

Wyniki niejednoznaczne: leczenie skojarzone, kapsaicyna w kremie, karbamazepina, klonidyna miejscowo, lakoamid, lamotrygina, antagoniści NMDA, okskarbazepina, leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI), tapentadol, topiramát, zonisamid.

2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practices guidelines*)

		<p>* aminy trzyczlone (amitryptylina, imipramina, klomipramina) w dawkach > 75 mg/dobę nie są rekomendowane do stosowania u starszych pacjentów ze względu na działanie antycholinergiczne i sedacyjne oraz potencjalne ryzyko upadków.</p>
<p>USA</p> <p>American Academy of Neurology (AAN) 2011 [13] (potwierdzone w 2016 roku)</p>	<p><u>Bolesna polineuropatia cukrzycowa</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. leki przeciwdrgawkowe <ul style="list-style-type: none"> • chorym należy zaproponować leczenie pregabaliną (poziom A), • można rozważyć podawanie gabapentyny oraz walproinianu sodu (poziom B), • brak jest wystarczających danych dotyczących skuteczności lub jej braku dla topiramatu (poziom U), • nie powinno rozważać się stosowania okskarbazepiny, lamotryginy, lakozamidu (poziom B). 2. leki przeciwdepresyjne <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć stosowanie amitryptyliny, wenlafaksyny i duloksetyny (poziom B); brak jest wystarczających danych wskazujących na przewagę któregośkolwiek z ww. leków, • wenlafaksyna może być dołączona do gabapentyny w celu uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie (poziom C), • brak jest wystarczających danych dotyczących skuteczności lub jej braku dla dezipraminy, imipraminy, fluoksetyny lub połączenia nortryptyliny z flufenazyną (poziom U). 3. opioidy <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć stosowanie dekstrometorfanu, morfiny, tramadolu i oksykodonu (poziom B); brak jest wystarczających danych wskazujących na przewagę któregośkolwiek z ww. leków. 4. inne leczenie farmakologiczne <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć zastosowanie kapsaicyny i diazotanu izosorbidu w sprayu (poziom B), • nie powinno rozważać się stosowania klonidyny, pentoksyliny i meksyletyny (poziom B), • można rozważyć zastosowanie plastrów z lidokainą (poziom C), • brak jest wystarczających danych dotyczących skuteczności lub jej braku dla witamin oraz kwasu alfa lipoonowego (poziom U). 	

Pregabalina (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).

<p>Wielka Brytania</p>	<p><i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2013 [14]</i> (zaktualizowane w kwietniu 2018 roku)</p>	<p><i>Leczenie w ośrodkach niespecjalistycznych</i> <u>Ból neuropatyczny różnego rodzaju, za wyjątkiem neuralgii trójdzielnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pierwszej linii należy zastosować (do wyboru): amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę lub pregabalinę, • w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji początkowego leczenia, należy zmienić lek na inny spośród czterech ww. (<i>switch</i>), • krótkotrwałe zastosowanie tramadolu należy rozważyć tylko w przypadku pilnej potrzeby terapii ratunkowej, • można rozważyć zastosowanie kapsaicyny w postaci kremu u chorych ze zlokalizowanym bólem, którzy chcą uniknąć lub nie tolerują preparatów doustnych, • nie należy rozpoczynać leczenia bólu neuropatycznego w ośrodku niespecjalistycznym, bez zgody lekarza specjalisty, za pomocą: ekstraktu z konopi siewnych, plastrów z kapsaicyną, lakozamidu, lamotryginy, lewetyracetamu, morfiny, okskarbazepiny, topiramatu, tramadolu (długotrwałe stosowanie), wenlafaksyny, walproinianu sodu. <p><u>Neuralgia trójdzielna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pierwszej linii należy zastosować karbamazepinę, • w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania karbamazepiny należy zasięgnąć opinii specjalisty lub rozważyć skierowanie chorego do referencyjnego ośrodka.
<p>Kanada</p>	<p><i>Canadian Pain Society (CPS) 2014 [15]</i></p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu bólu neuropatycznego rekomendowane są 2 klasy leków: przeciwpadaczkowe oraz przeciwdepresyjne, • leki przeciwpadaczkowe: gabapentyna i pregabalina, • stosowanie karbamazepiny ograniczone jest do neuralgii trójdzielnej, w innych typach bólu neuropatycznego nie jest rekomendowana, • trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, • selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna i wenlafaksyna. <p><u>Leczenie drugiej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tramadol, • analgetyki opioidowe. <p><u>Leczenie trzeciej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kanabinoidy.

2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practices guidelines*)

	<p><u>Leczenie czwartej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, inne leki przeciwdrgawkowe (lakoamid, lamotrygina, topiramet), metadon, lidokaina miejscowo, a także inne preparaty (np. tapentadol, toksyna botulinowa). <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • może zwiększyć efekt analgetyczny, • może potencjalnie zmniejszyć ryzyko ogólnych działań niepożądanych jeśli efekt synergicznego działania pozwoli na redukcję dawek leków, • wyniki dostępnych badań klinicznych nie stanowią poparcia dla rekomendacji o wyższości którejkolwiek z kombinacji leków w ramach terapii skojarzonej względem innych.
--	---

TPLD – trójpierscieniowe leki przeciwdrożdżycowe. ER – ang. *extended release*; o przedłużonym uwalnianiu. SNRI – ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i norepinefryny. HIV – ang. *human immunodeficiency virus*; ludzki wirus niedoboru odporności. NEP – ang. *neuropathic pain*; ból neuropatyczny.

Tabela 7. Wytyczne opracowane przez *European Federation of Neurological Societies* w 2010 r. z zakresu postępowania farmakologicznego w bólu neuropatycznym, wraz z określeniem poziomu dowodów naukowych dla poszczególnych opcji terapeutycznych (w dawkach powtarzalnych) [11].

Etiologia NeP	Poziom A w ocenie skuteczności	Poziom B w ocenie skuteczności	Poziom C w ocenie skuteczności	Rekomendowane w leczeniu I linii	Rekomendowane w leczeniu II linii
Bolesna neuropatia cukrzycowa^a	Duloksetyna Gabapentyna-morfina Gabapentyna Agonista rec. nikotynowych** Pochodne azotanów** Oksykodon Pregabalin TLPD ^b Tramadol w monoterapii lub w skojarzeniu z paracetamolem Wenlafaksyna ER	Toksyna botulinowa* Dekstrometorfan Gabapentyna/wenlafaksyna* Lewodopa*	Karbamazepina Fenytoina	Duloksetyna Gabapentyna Pregabalin TLPD Wenlafaksyna ER	Opioidy Tramadol ^c
Neuralgia popóipaścowa	Plastery z kapsaicyną 8% ** Gabapentyna Gabapentyna ER** Plastry z lidokainą Opioidy (morfina, oksykodon, metadon) Pregabalin	Krem z kapsaicyną Walproinian*	-	Gabapentyna Pregabalin TPLD Plastry z lidokainą	Kapsaicyna Opioidy

Etiologia NeP	Poziom A w ocenie skuteczności	Poziom B w ocenie skuteczności	Poziom C w ocenie skuteczności	Rekomendowane w leczeniu I linii	Rekomendowane w leczeniu II linii
Klasyczna neuralgia nerwu trójdzielnego	TPLD ^b Karbamazepina	Okskarbazepina	Baklofen* Lamotrygina* Pimozyd* Tyzanidyna*	Karbamazepina Okskarbazepina	Interwencja chirurgiczna
Ból pochodzenia ośrodkowego^e **	Kanabinoidy (przyjmowane na śluzówkę jamy ustnej** lub doustnie) (SM) Pregabalina (SCI)	Lamotrygina (CPSP) TPLD (SCI, CPSP) Tramadol (SCI)* Opioidy	-	Gabapentyna Pregabalina TPLD	Kanabinoidy (SM) Lamotrygina Opioidy Tramadol (SCI)
Klasyfikacja dowodów naukowych dla opcji terapeutycznych w rzadziej badanych stanach z bólem neuropatycznym					
Neuropatia związana z HIV	Plastry z kapsaicyną 8% Konopie indyjskie do palenia	Lamotrygina	-	-	-
NeP pourazowy lub pooperacyjny	-	Amitryptylina [^] Toksyna botulinowa typu A [^]	-	-	-
Przewlekła radikulopatia	-	-	-	-	-
NeP związany z chorobą nowotworową	Gabapentyna	Amitryptylina [^] Tramadol [^]	-	-	-
Ból fantomowy	Morfina Tramadol	-	-	-	-
NeP o etiologii wieloczynnikowej	Bupropion Kanabinoidy (podanie na śluzówkę jamy ustnej, syntetyczne analogi) Leworfanol	Metadon TPLD (nortryptylina, klomipramina)	-	-	-

TPLD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. ER – ang. *extended release*; o przedłużonym uwalnianiu. SNRI – ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i norepinefryny. HIV – ang. *human immunodeficiency virus*; ludzki wirus niedoboru odporności. NeP – ang. *neuropathic pain*; ból neuropatyczny.

* interwencje, których skuteczność wykazana została w pojedynczych badaniach klasy II lub III i które ogólnie nie są rekomendowane. ^ interwencje, których skuteczność wykazana została w pojedynczych badaniach klasy II.

** interwencje, które wcześniej (2010 r.) nie były dostępne do stosowania.
ból pochodzenia ośrodkowego obejmuje: ból po udarze (ang. *central post-stroke pain*; CPSP), ból po urazie rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord injury*; SCI) lub ból w przebiegu stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*; MS).

^a neuropatia cukrzycowa była najczęściej badanym stanem bólowym. Tylko trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, tramadol oraz wenlafaksyna były badane w leczeniu polineuropatii nie-cukrzycowych.

^b amitryptylina, klomipramina (neuropatia cukrzycowa), nortryptylina, dezipramina, imipramina.

^c tramadol może być stosowany w leczeniu I linii u pacjentów z ostrymi nasileniami dolegliwości bólowych, szczególnie połączenie tramadolu z paracetamolem.

^d lidokaina jest rekomendowana u pacjentów w starszym wieku.

^e kanabinoidy (pozytywne efekty w SM) oraz lamotrygina (pozytywne efekty w CPSP, ale negatywne w MS i SCI za wyjątkiem pacjentów z niekompletnymi zmianami oraz alodynią wywołaną mechanicznie w 1 badaniu *post-hoc*) zalecane są w przypadkach lekoopornych.

Poziom wiarygodności dowodowej:

A – Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanalizą. B – Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji. C – Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów.

W 2019 roku opublikowano aktualizację wytycznych farmakologicznego leczenia bólu neuropatycznego opracowanych przez grupę ekspertów z NeuPSIG *International Association for the Study of Pain* (IASP) w oparciu o najnowsze, wiarygodne dowody naukowe [16].

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami, lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (głównie amitryptylina), pregabalina, gabapentyna oraz SNRI (głównie duloksetyna).

Lekami rekomendowanymi w drugiej linii leczenia są: plastry z lidokainą oraz plastry z wysokim stężeniem kapsaicyny (tylko w bólu pochodzenia obwodowego) oraz tramadol.

W trzeciej linii leczenia bólu neuropatycznego zalecane są silne opioidy oraz toksyna botulinowa typu A (w bólu obwodowym) [16].

Tabela 8. Rekomendowane przez NeuPSIG leczenie farmakologiczne w bólu neuropatycznym (aktualizacja – 2019 r.) [16].

Leki	NNT dla 50% uśmierzania bólu [95% CI]*	Przeciwwskazania, środki ostrożności
Leki przeciwdrgawkowe		
Pregabalina	7,7 [6,5-9,4]	Redukcja dawki w przypadku niewydolności nerek
Gabapentyna	6,3 [5,0-8,4]	
Leki przeciwdepresyjne		
TPLD[^]: amitryptylina klomipramina	3,6 [3,0-4,4]	Choroby serca, jaskra, gruczolak stercza, drgawki, należy unikać wysokich dawek u osób powyżej 65 r.ż.
SNRI: duloksetyna wenlafaksyna	6,4 [5,2-8,4]	Zaburzenia funkcji wątroby (duloksetyna), nadciśnienie, choroby serca, stosownie tramadolu
Leki miejscowe		
Plastry z lidokainą 5%	Brak danych	Brak
Plastry z wysokim stężeniem kapsaicyny 8%[#]	10,6 [7,4-19]	Upośledzenie oceny sensorycznej po wielokrotnych aplikacjach, należy zachować ostrożność w progresywnej neuropatii
Opioidy		
Tramadol	4,7 [3,6-6,7]	Nadużywanie substancji farmakologicznie aktywnych w przeszłości, ryzyko samobójcze, stosowanie leków przeciwdepresyjnych u osób starszych
Silne opioidy, np. morfina, oksykodon, metadon	4,3 [3,4-5,8]	Nadużywanie substancji farmakologicznie aktywnych w przeszłości, ryzyko samobójcze, ryzyko nadużywania w długim okresie stosowania
Neurotoksyny		
Toksyna botulinowa typu A	1,9 (1,5-2,4) ^{&}	Nadwrażliwość na lek oraz infekcje w okolicy bólowej

* parametr NNT (ang. *number needed to treat*) oszacowany na podstawie wyników badań z grupą kontrolną placebo. Im wyższa wartość NNT tym mniejszy odsetek chorych odpowiadających na leczenie względem placebo.

& wynik pochodzi z małej liczby badań klinicznych o niskim/ umiarkowanym poziomie wiarygodności i prawdopodobnie jest przeszacowany.

[^] inne zalecane TPLD, takie jak imipramina, nortryptylina, dezipramina nie są dostępne w Polsce. [#]niedostępne w Polsce.

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie pregabaliny w formie kapsułek twardych (produkt leczniczy Egzysta® 75 mg, 150 mg, 300 mg) u osób dorosłych z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, za wyjątkiem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym.

Aktualnie, produkt leczniczy Egzysta® zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione oraz w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych u dorosłych [5], i nie jest refundowany ze środków publicznych [4].

Pregabalina, podobnie jak gabapentyna, wykazuje strukturalne podobieństwo do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w układzie nerwowym. Lek nie wpływa jednak w sposób typowy na przewodnictwo GABA-ergiczne, wykazuje natomiast powinowactwo i 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 i zahamowanie uwalniania neuroprzekaźników i uśmierzenie odczuwalnego bólu. W klinicznie istotnych stężeniach, pregabalina nie wiąże się z receptorami GABA_A i GABA_B, benzodiazepinowym, receptorami dla glutaminianu, glicyny i N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) [19].

Pomimo podobieństwa w budowie i mechanizmie działania, pregabalina różni się od gabapentyny w zakresie właściwości farmakokinetycznych. Pregabalina wykazuje większe powinowactwo do presynaptycznych kanałów wapniowych oraz liniową farmakokinetykę dzięki czemu dawkowanie leku jest bardziej bezpośrednie, podczas gdy dawkowanie gabapentyny wymaga ostrożnej titracji ze względu na farmakokinetykę nieliniową. Dodatkowo, zastosowanie pregabaliny może wiązać się z szybszym uzyskaniem efektu analgetycznego niż w przypadku gabapentyny, ponieważ zalecana dawka początkowa wynosząca 150 mg/dobę wykazywała skuteczność w pewnych badaniach klinicznych, jak i czas titracji potrzebny do osiągnięcia pełnej dawki jest krótszy niż przy dawkowaniu gabapentyny [12].

Informacje dotyczące: postaci, dawkowania, schematu oraz okresu podawania pregabaliny znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Egzysta® [5] przedstawionej w Aneksie do niniejszego opracowania.

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą przygotowanego w 2015 roku przez ekspertów klinicznych z NeuPSIG na potrzeby aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej [18] wskazały, że

pregabalina stosowana w zakresie dawek 150-600 mg/dobę w leczeniu bólu neuropatycznego wykazywała korzyści kliniczne w 18 z 25 badań RCT kontrolowanych placebo, a jakość dowodów naukowych była wysoka. Jedynie w 2 badaniach dotyczących leczenia bolesnej polineuropatii związanej z zakażeniem wirusem HIV, odpowiedź na leczenie była nieistotnie statystycznie różna względem placebo.

Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w najnowszej aktualizacji wytycznych opracowanych przez grupę ekspertów zrzeszonych w *International Association for the Study of Pain* (IASP) i opublikowanych w 2019 roku [16], gdzie pregabalina jest silnie rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego. 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 [7].

Na udokumentowaną skuteczność pregabaliny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej oraz bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego wskazano również w rekomendacjach opracowanych przez *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) [11], *American Academy of Neurology* (AAN) [13], a także w wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [14] oraz *Canadian Pain Society* [15] z zakresu leczenia ogólnego bólu neuropatycznego.

Aktualnie (lipiec 2019 r.) pregabalina w postaci produktu leczniczego Lyrica® (75 mg, 150 mg, opakowania po 14 kapsułek i 56 kapsułek) jest zarejestrowana w Polsce we wskazaniach: „leczenie wspomagające napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione; leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych u dorosłych; leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u dorosłych” i jest refundowana ze środków publicznych we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym” w ramach listy A1. Wykazu leków refundowanych [4]. Patent na zastosowanie medyczne pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego wygasa w Polsce w lipcu 2019 roku [19].

Produkt leczniczy Egzysto® jest odpowiednikiem produktu leczniczego Lyrica® refundowanego we wskazaniu "Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym".

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – pregabaliny (produkt leczniczy Egzysta[®], kapsułki twarde), brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2016 [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Do leków pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego zalecanych przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Polskie Towarzystwo Neurologiczne, należą:

- pregabalina (produkt leczniczy Lyrica[®]) oraz gabapentyna, będące ligandami $\alpha 2\text{-}\delta$ kanału wapniowego i należące do klasy leków przeciwdrgawkowych,
- amitryptylina z klasy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych,
- duloksetyna i wenlafaksyna, będące selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, należące do klasy leków przeciwdepresyjnych,
- karbamazepina i okskarbazepina z klasy leków przeciwpadaczkowych (tylko w neuralgii trójdzielnej),

- 5% lidokaina w plastrach (w bólu neuropatycznym o ograniczonej lokalizacji) [6].

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 9. Leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne i przeciwbólowe rekomendowane w leczeniu bólu neuropatycznego [4], [6].

Lek	Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazania objęte refundacją [4]	
		Wskazania szczególne	Wskazania pozarejestrowane; off-label
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	-
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	x156 – ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL
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]; p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe	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
Okскарbazepina [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]	-
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 p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe	x249 – neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy

Lek	Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazania objęte refundacją [4]	
		Wskazania szczególne	Wskazania pozarejestrycyjne; off-label
Amitriptylina [Amitriptylinum VP®]	Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia.	[refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji]; p1 – choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe	x97 – neuralgie, ból neuropatyczny
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	x143 – bólowa polineuropatia cukrzycowa; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Lidokaina w plastrach [Versatis®]	Objawowe leczenie bólu neuropatycznego związanego z przebyłym 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]; nowotwory złośliwe [bezpłatnie]	-
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	-
Opioidy: oksykodon [Accordeon®]	Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi.	[refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji]; nowotwory złośliwe; neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia	-

Lek	Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wskazania objęte refundacją [4]	
		Wskazania szczególne	Wskazania pozarejestrycyjne; <i>off-label</i>
		współczulna oraz typu II – kausalgia	
Opioidy; morfina [Sevredol®]	Zwalczanie średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.	Nowotwory złośliwe [bezpłatnie]; neuralgia popółpaścowa przewlekła; wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	-

Uwzględniając najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez NeuPSIG – IASP [16], 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 w grona potencjalnych komparatorów dla pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu.

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 wielobjawowego 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 krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków [4].

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.

Ze względu na brak pozytywnych rekomendacji w wytycznych praktyki klinicznej, komparatorem dla pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu nie będzie również kwas walproinowy, będący lekiem przeciwdrgawkowym i 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 (rozd. 2.7.) 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. rozdz. 9.2.), 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 z powyższym karbamazepina nie będzie stanowiła odpowiedniego komparatora dla pregabaliny, która dodatkowo nie ma większego znaczenia klinicznego w leczeniu neuralgii trójdzielnej.

Stosowanie amitryptyliny jest objęte refundacją we wskazaniu *off-label*: neuralgie, ból neuropatyczny, co wskazuje na szeroki zakres zastosowania. Jednocześnie, w wytycznych praktyki klinicznej (rozd. 2.7.), jak i w opinii eksperta klinicznego (rozd. 9.2.), amitryptylina zalecana jest nie tylko w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, ale także w bólu neuropatycznym pochodzenia ośrodkowego (obok pregabaliny, która jest lekiem pierwszego wyboru).

Wenlafaksyna refundowana jest ze środków publicznych we wskazaniu *off-label*: bólowa polineuropatia cukrzycowa i neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Ze względu na ograniczone wskazania objęte refundacją, wenlafaksyna będzie odpowiednim komparatorem dla pregabaliny tylko w zakresie leczenia obwodowego bólu neuropatycznego, ale nie bólu pochodzenia ośrodkowego.

Gabapentyna jest zarejestrowana w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego: np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaściu u dorosłych, niemniej refundowana jest we wskazaniu pozarejestryjnym (*off-label*) obejmującym leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Ocena efektów klinicznych pregabaliny (produkt leczniczy Egzysty[®]) w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową nie stanowi przedmiotu niniejszych analiz. Wynika to z rejestracji oryginalnego preparatu z pregabaliną 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” a rejestracja odpowiednika generycznego 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. Ze względu na refundację ze środków publicznych tylko we wskazaniu *off-label* „ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL”, gabapentyna wydaje się nie być odpowiednim komparatorem dla produktu leczniczego Egzysty[®], niemniej według opinii eksperta klinicznego jest to jeden z leków często stosowanych w pierwszej linii leczenia obwodowego bólu neuropatycznego. Podobnie jak pregabalina i amitryptylina, gabapentyna jest silnie rekomendowana w leczeniu bólu neuropatycznego (za wyjątkiem bólu pochodzenia ośrodkowego), zarówno w polskich, jak i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej. Dodatkowo, ze względu na podobieństwo budowy chemicznej, mechanizm działania, możliwość zmiany jednego leku na drugi (ang. *switch*) w pokrywających się wskazaniach do leczenia obwodowego bólu neuropatycznego, refundowana pregabalina może przejąć pewną część rynku nier refundowanej gabapentyny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego o etiologii innej niż nowotworowa stąd zaliczenie gabapentyny do grona farmakoterapii alternatywnych wydaje się zasadne.

Podsumowując, **odpowiednimi komparatorami do porównania efektów klinicznych pregabaliny (produkt leczniczy Egzysty[®]) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, będą:**

- **amitryptylina,**
- **wenlafaksyna,**
- **opcjonalnie - gabapentyna.**

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego, punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie 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*; HRQoL);
- w zakresie bezpieczeństwa terapii - 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 analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

Pregabalin (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARYTORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej – pregabaliny (produktu leczniczego Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. W poniższej tabeli przedstawiono również odwołane stanowiska i rekomendacje dotyczące innych preparatów (również potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Egzysta®) stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego.

Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz inne preparaty stosowane w analizowanej populacji, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2019 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Pregabalin (Egzysta®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
Pregabalin (Lyrica®)	-	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2015 z dnia 7 maja 2015 r. [28]. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2015 z dnia 7 maja 2015 r. [30]. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2015 z dnia 7 maja 2015 r. [31]. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2015 z dnia 7 maja 2015 r. [32].</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, kod EAN: 5909990009282 [28], Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, kod EAN: 5909990009299 [30],</p>	<p>Rekomendacja nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 r. [33].</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282 Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299</p>



		<p>Lyrica (pregabalin) 150 mg, kaps., 14 sztuk, kod EAN: 5909990009350 [31], Lyrica (pregabalin) 150 mg, kaps., 56 sztuk, kod EAN: 5909990009367 [32] we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popopłascową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.</p>	<p>Lyrica (pregabalin) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350 Lyrica (pregabalin) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popopłascową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 242.0 (Leki działające na układ nerwowy – pregabalin). <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.</p>
	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. [34].</u> <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. [35].</u> <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. [36].</u> <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. [37].</u> Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego: Lyrica (pregabalin) 75 mg 14 kapsulek [34], Lyrica (pregabalin) 75 mg 56 kapsulek [35], Lyrica (pregabalin) 150 mg 14 kapsulek [36], Lyrica (pregabalin) 150 mg 56 kapsulek [37], we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym we wspólnej grupie limitowej razem z gabapentyną, jednocześnie akceptuje proponowaną odpłatnością ryczałtową.</p>	<p>Rekomendacja nr 85/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. [38]. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Lyrica (pregabalin) 75 mg 14 kapsulek, Lyrica (pregabalin) 75 mg 56 kapsulek, Lyrica (pregabalin) 150 mg 14 kapsulek, Lyrica (pregabalin) 150 mg 56 kapsulek, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.</p>	
<p><u>Stanowisko nr 6/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. [39].</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabalin (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny.</p>			



<p>Karbamazepina Gabapentyna</p>	<p>-</p>	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. [40].</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną carbamazepinum, gabapentinum we wskazaniach innych niż określone w ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carbamazepinum – ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające • gabapentinum – ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory. 	<p>-</p>
<p>Karbamazepina Amitryptylina</p>	<p>-</p>	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. [41].</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina we wskazaniach: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy, • amitryptylina we wskazaniach: neuropatie, ból neuropatyczny, <p>Liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia.</p> <p>W rekomendacjach z 2010 r. leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina zaliczane są do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków podawanych w pierwszej kolejności. Dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym. Wykazano skuteczność amitryptyliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym i fibromialgii.</p>	<p>-</p>
<p>Duloksetyna</p>	<p><u>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 32/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. [42].</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska</p> <p>Brak jest bezpośredniego porównania z innymi produktami leczniczymi</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

	<p>stosowanymi w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych, jak również brak wiarygodnych analiz efektywności kosztowej stosowania duloksetyny w tym wskazaniu. Wobec istnienia alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz bardzo wysokim potencjalnym obciążeniem budżetu NFZ w przypadku refundacji, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie duloksetyny we wnioskowanym wskazaniu jako świadczenia gwarantowanego.</p>		
<p>Wenlafaksyna</p>	<p>-</p>	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2015 z dnia 12 marca 2015 r. [43].</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją zawierających substancję czynną wenlafaksinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenlafaksinum – bólowa polineuropatia cukrzycowa. <p>Rada przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz dostępne dowody naukowe uzasadniają stosowania wenlafaksinum, w zakresie bólowa polineuropatia cukrzycowa.</p>	<p>-</p>
<p>Kanabinoidy</p>		<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2018 z dnia 29 stycznia 2018 r. [44].</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktów: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol, (Kannabinoid) we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 15/2018 z dnia 26 lutego 2018 r. [45].</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów: •Bedica, cannabix flos Bedica, susz, 14% THC, •Bediol, cannabix flos Bediol, susz, 6,3% THC, 8% CBD, opakowanie à 5g; •Bedrolite, cannabix flos Bedrolite, susz, 1%>THC, 9% CBD, opakowanie à 5g; •Bedrocan, cannabix flos Bedrocan, susz, 22% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g; •Bedrobinol, cannabix flos Bedrobinol, susz, 13,5% THC, 1%>CBD, opakowanie à 5g, we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: ból w chorobie nowotworowej, ból</p>

		<p>neuropatyczny, ból fantomowy, spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym, algodystrofia, nudności i wymioty związane z chemioterapią, stwardnienie rozsiane.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p>
--	--	---

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Egzysta[®] (pregabalina 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) nie była dotychczas (lipiec 2019 r.) przedmiotem oceny agencji AOTMIT. Na stronie agencji [3] odnaleziono: pozytywną opinię Rady Przejrzystości dla 4 różnych dawek/opakowań w zakresie finansowania pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii, w ramach nowej grupy limitowej [28], [30], [31], [32]; pozytywną opinię Rady Przejrzystości dla 4 różnych dawek/opakowań w zakresie finansowania pregabaliny (Lyrica[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym we wspólnej grupie limitowej razem z gabapentyną [34], [35], [36], [37]; 1 pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w zakresie finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabaliny (Lyrica[®]) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny [39]. Z kolei, Prezes AOTMIT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica[®] w leczeniu dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej [33] oraz rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Lyrica[®] w leczeniu pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym [38].

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających gabapentynę, amitryptylinę oraz wenlafaksynę w leczeniu określonych zespołów bólu neuropatycznego, we wskazaniach innych niż określone w ChPL [40], [41], [43].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – pregabaliny (produktu leczniczego Egzysta®) stosowanej w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (lipiec 2019 rok).

Agencja	Substancja czynna interwencji wnioskowanej	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	pregabalina	Pozytywna rekomendacja [20], [46]. <i>Komentarz:</i> agencja PBAC rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) w leczeniu lekoopornego bólu neuropatycznego, nie poddającego się kontroli za pomocą innych leków, w oparciu o akceptowalną efektywność kosztową względem placebo.	Marzec 2012
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	pregabalina	Negatywna rekomendacja [21], [47]. <i>Komentarz:</i> agencja CADTH nie rekomenduje stosowania i finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową i neuralgią popółpaścową. Negatywna rekomendacja [21], [48]. <i>Komentarz:</i> agencja CADTH nie rekomenduje stosowania i finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową, ze względu na niewystarczające dowody naukowe w zakresie wyższej skuteczności klinicznej względem innych leków (TPLD, SNRI, gabapentyna) stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.	Styczeń 2006 [47] Wrzesień 2009 [48]
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	pregabalina	Pozytywna rekomendacja [14], [22]. <i>Komentarz:</i> agencja NICE rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych pregabaliny w leczeniu pierwszej linii bólu neuropatycznego różnego rodzaju, za wyjątkiem neuralgii trójdzielnej.	Listopad 2013
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	pregabalina	Negatywna rekomendacja [23], [49]. <i>Komentarz:</i> agencja SMC nie rekomenduje stosowania i finansowania ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, kapsułki twarde) w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u osób dorosłych, ze względu na niewykazanie efektywności klinicznej i kosztowej względem komparatorów (gabapentyna, karbamazepina, amitryptylina, kapsaicyna w kremie). Negatywna rekomendacja [23], [50]. <i>Komentarz:</i> agencja SMC nie rekomenduje stosowania i finansowania ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina 25	Lipiec 2006 [49] Lipiec 2007 [50]

Agencja	Substancja czynna interwencji wnioskowanej	Decyzja	Rok wydania decyzji
		mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, kapsułki twarde) w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego u osób dorosłych, ze względu na brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.	
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	pregabalina	Brak rekomendacji finansowych [24].	-
<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	pregabalina	<p>Negatywna rekomendacja [25], [54]. <i>Komentarz:</i> agencja NCPE nie rekomenduje stosowania i finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego ze względu na niską efektywność kosztową.</p> <p>Pozytywna rekomendacja [25], [51]. <i>Komentarz:</i> agencja NCPE rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina). Agencja uznała, że pregabalina może być efektywna kosztowo względem amitryptyliny i gabapentyny, niemniej zastosowany model dawkowania i czasu trwania leczenia może nie odzwierciedlać standardowej praktyki klinicznej.</p>	<p>Październik 2013 [54]</p> <p>Czerwiec 2015 [51]</p>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	pregabalina	<p>Pozytywna rekomendacja [26], [52]. <i>Komentarz:</i> agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	Maj 2017
<i>Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	pregabalina	Brak rekomendacji [27].	-

Zidentyfikowane rekomendacje finansowe wydane przez światowe agencje oceny technologii medycznych w zakresie stosowania i refundowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego ograniczone są aktualnie do produktu leczniczego Lyrica®.

Do chwili obecnej (lipiec 2019 rok), pozytywną rekomendację w zakresie finansowania ze środków publicznych pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego, wydały takie agencje jak: australijska PBAC [20], [46], brytyjska NICE [14], [22], irlandzka NCPE [25], [51] oraz francuska HAS [26], [52].

Kanadyjska agencja CADTH [21], [47], [48] i szkocka agencja SMC [23], [49], [50] wydały dotychczas negatywne rekomendacje w tym zakresie.

Na stronach internetowych: walijskiej agencji AWMSG [24] oraz niemieckiej IQWiG [27] nie odnaleziono rekomendacji finansowanych dotyczących stosowania pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (lipiec 2019 r.).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (lipiec 2019 r.).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 roku.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Egzysta®.
- [6] Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza. *Ból* 2014, Tom 15, Nr 2: 8-18.
- [7] Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból* 2014, Tom 15, Nr 3:8-21.
- [8] Wordliczek J, Zajączkowska R, Leppert W. Leczenie bólu neuropatycznego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2017; 11, 2: 61-73.
- [9] Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Revue Neurologique* 2019; 175:16-25.
- [10] Dobrogowski J. Prevalence of neuropathic pain in Poland. SIP PLATFORM European Pain Federation EFIC. https://www.sip-platform.eu/files/structure_until_2016/Symposia/Symposia%202010%20Programm/Workshop%201/01_B%20Dobrogowski_Neuropathic%20pain%20prevalence%20in%20Poland.pdf (lipiec 2019 r.).
- [11] Attal N, Cruccu G, Baron R, i wsp. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113.
- [12] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar;85(3 Suppl):S3-14.
- [13] Bril V, England J, Franklin GM. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76 (20).
- [14] NICE. Neuropathic pain in adults: Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-pharmacological management in non-specialist settings specialist settings. Clinical guideline Published: 20 November 2013.
- [15] Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, i wsp. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014 Nov-Dec;19(6):328-335.
- [16] Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Revue Neurologique* 2019; 175: 46-50.
- [17] Treede R-D, Rief W, Barke A, i wsp. Klasyfikacja bólu przewlekłego dla potrzeb ICD-11. *Pain* 2015; 156, 6: 1003-1008. W: <https://ptbb.pl/> (lipiec 2019 r.).
- [18] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S i wsp. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol.* 2015; 14(2): 162-173.
- [19] Aptekarz Polski. <http://www.aptekarzpolski.pl/2018/07/gabapentyna-i-pregabalina-zastosowanie-zgodne-ze-wskazaniami-versus-off-label/> (lipiec 2019 r.).
- [20] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.health.gov.au/> (lipiec 2019 r.).
- [21] CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (lipiec 2019 r.).
- [22] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (lipiec 2019 r.).
- [23] SMC; Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (lipiec 2019 r.).
- [24] AWMSG; All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (lipiec 2019 r.).

- [25] NCPE; National Centre for Pharmacoeconomics; <http://www.ncpe.ie/> (lipiec 2019 r.).
- [26] HAS; Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/> (lipiec 2019 r.).
- [27] IQWiG; Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; <https://www.iqwig.de/> (lipiec 2019 r.).
- [28] https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (lipiec 2019 rok).
- [29] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN5909990009282, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”.
- [30] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN5909990009299, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”.
- [31] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN5909990009350, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”.
- [32] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN5909990009367, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”.
- [33] Rekomendacja nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk; Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii.
- [34] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina) kod EAN 5909990009282 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
- [35] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina) kod EAN 5909990009299 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
- [36] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina) kod EAN 5909990009350 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
- [37] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina) kod EAN 5909990009367 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
- [38] Rekomendacja nr 85/2013z dnia 22 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica, pregabalina, kapsułki twarde, 75 mg 14 kapsułek (1 blisterpo 14 kapsułek; Lyrica, pregabalina, kapsułki twarde,75 mg 56 kapsułek(4 blistry po 14 kapsułek); Lyrica, pregabalina, kapsułki twarde,150 mg 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek); Lyrica, pregabalina, kapsułki twarde, 150 mg 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
- [39] Stanowisko nr 6/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego.
- [40] Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, gabapentinum, ketoprofenum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- [41] Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, kłodronian disodowy w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

-
- [42] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 32/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych, jako świadczenia gwarantowanego.
- [43] Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2015 z dnia 12 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną venlafaxinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- [44] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2018 z dnia 29 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgodyna refundację produktów: BEDICA, BEDIOL, BEDROLITE, BEDROCAN, BEDROBINOL (kannabinoid) we wskazaniu: padaczka lekooporna; przewlekły ból, w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, bólfantomowy; spastyczność, w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym; algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane.
- [45] Rekomendacja nr 15/2018z dnia 26lutego2018r.Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów zawierających kannabinoidy: Bedica, Bediol, Bedrolite, Bedrocan, Bedrobinol we wskazaniach: padaczka lekooporna; przewlekły ból(w tym: w chorobie nowotworowej, ból neuropatyczny, ból fantomowy); spastyczność(w tym spastyczność w stwardnieniu rozsianym); algodystrofia; nudności i wymioty związane z chemioterapią; stwardnienie rozsiane.
- [46] PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations March 2012.
- [47] Notice of Final CEDAC Recommendation – January 25, 2006.
- [48] Notice of Final CEDAC Recommendation – September 23, 2009.
- [49] Scottish Medicines Consortium - 7 July 2006.
- [50] Scottish Medicines Consortium - 6 July 2007.
- [51] National Centre for Pharmacoeconomics. Cost Effectiveness of pregabalin (Lyrica®) for the treatment of neuropathic pain in adults. June 2015.
- [52] Commission de la Transparence. 3 mai 2017. *Prégabaline*.
- [53] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, i wsp. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019 Jan;160(1):53-59.
- [54] National Centre for Pharmacoeconomics. Cost effectiveness of Pregabalin (Lyrica®) for the treatment of patients with neuropathic pain. October 2013. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Website-summary-for-Lyrica-Oct-20131.pdf>, maj 2019.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja wybranych zespołów bólowych według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10.	11
Tabela 2. Rodzaje zespołów bólu neuropatycznego [7].	14
Tabela 3. Patomechanizm określonych objawów bólu neuropatycznego [8].	16
Tabela 4. Skale przesiewowe do oceny bólu neuropatycznego [6], [9].	18
Tabela 5. Schemat postępowania terapeutycznego w bólu neuropatycznym [6], [12].	22
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) z zakresu leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego.	24
Tabela 7. Wytyczne opracowane przez <i>European Federation of Neurological Societies</i> w 2010 r. z zakresu postępowania farmakologicznego w bólu neuropatycznym, wraz z określeniem poziomu dowodów naukowych dla poszczególnych opcji terapeutycznych (w dawkach powtarzalnych) [11].	32
Tabela 8. Rekomendowane przez NeuPSIG leczenie farmakologiczne w bólu neuropatycznym (aktualizacja – 2019 r.) [16].	34
Tabela 9. Leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne i przeciwbólowe rekomendowane w leczeniu bólu neuropatycznego [4], [6].	38
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz inne preparaty stosowane w analizowanej populacji, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2019 rok).	44
Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (lipiec 2019 rok).	49
Tabela 12. Kwestionariusz dotyczący leczenia bólu neuropatycznego w Polsce.	55

9. ANEKS

9.1. OPINIE EKSPERTÓW KLINICZNYCH – KWESTIONARIUSZ

Poniższa tabela zawiera wyniki badania ankietowego skierowanego do ekspertów klinicznych dotyczącego standardów postępowania w leczeniu bólu neuropatycznego w Polsce.

Tabela 12. Kwestionariusz dotyczący leczenia bólu neuropatycznego w Polsce.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy ośrodka medycznego: <i>Pani/Pana dane osobowe zostaną udostępnione wyłącznie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na jej prośbę, ale nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu.</i>	
Jakie technologie medyczne (np. leki) według Pani / Pana są obecnie najczęściej stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego) – w poszczególnych zespołach bólu neuropatycznego:	
a. bolesna neuropatia cukrzycowa	DULOXYTyna, PREGABALINA, GABAPENTYNA, WENLAFAKSYNA, OKSYKODON, BUPRENORFINA, TRAMADOL
b. neuralgia popółpaścowa	PREGABALINA, GABAPENTYNA, AMITRYPTYLINA, DULOXYTyna, LIGOKAINA TTS, TRAMADOL, OKSYKODON, BUPRENORFINA
c. neuralgia trójdzielną	KARBAMAZEPINA, OKSKARBAMAZEPINA, BAKLOFEN, LAMOTRYGINA, PREGABALINA, GABAPENTYNA,
d. neuropatyczny ból związany z chorobą nowotworową	PREGABALINA, GABAPENTYNA, DULOXYTyna, OKSYKODON, BUPRENORFINA, METADON,
e. ośrodkowy ból neuropatyczny	PREGABALINA, AMITRYPTYLINA, LAMOTRYGINA, TRAMADOL, OKSYKODON, BUPRENORFINA, KANABINOIDY
Która technologia medyczna według Pani/ Pana w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez refundowaną pregabalinę?	PREGABALINA MA SWOJE MIEJSCE I UWAŻAM, ŻE JEST NIE DO ZASTĄPIENIA W TYM MOMENCIE
Która technologia według Pani/ Pana jest najbardziej skuteczna we wnioskowanym wskazaniu?	NIE MOŻNA TEGO JEDNOZNACZNIE OKREŚLIĆ. LEKAMI PIERWSZEJ LINII W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO SĄ RÓŻNE LEKI PRZECIWDPRESYJNE ORAZ RÓŻNE LEKI PRZECIWDRGAWKOWE (GŁÓWNIIE GABAPENTYNOIDY). NNT CZYLI WSKAŹNIK SKUTECZNOŚCI POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW W RÓŻNYCH JEDNOSTACH BÓLU NEUROPATYCZNEGO JEST ZMIENNY.
Jaki udział / znaczenie według Pani/Pana informacji ma gabapentyna w leczeniu bólu neuropatycznego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem nie objętym refundacją ze środków publicznych (np. w bolesnej neuropatii cukrzycowej lub neuralgii popółpaścowej), a jaki we wskazaniu pozarejestrowanym objętym refundacją (ból w przebiegu chorób nowotworowych) w praktyce klinicznej?	JEST TO LEK PIERWSZEJ LINII ZARÓWNO W WSKAZANIACH REJESTRACYJNYCH I POZAREJESTRACYJNYCH. JEST TO ZGODNE Z WYTYCZNYMI WIELU TOWARZYSTW LECZENIA BÓLU. GABAPENTYNA JEST STOSOWANA W LECZENIU BÓLU OBWODOWEGO, A NIE OŚRODKOWEGO (NEUROPATYCZNEGO)!
Prosimy o komentarz odnośnie zastosowania w Polsce wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego we wskazaniu pozarejestrowanym objętym refundacją (bólowa polineuropatia cukrzycowa; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy) w praktyce klinicznej? Czy wenlafaksyna jest często stosowana w tym wskazaniu i jakie jest znaczenie wenlafaksyny w terapii pacjentów z tym wskazaniem?	NA CHWILĘ OBECNĄ WENLAFAKSYNA JEST LEKIEM KOLEJNEJ (A NIE PIERWSZEJ) LINII. ZASTĄPIŁA JĄ DULOXYTyna. WENLAFAKSYNA WYMAGA W LECZENIU BÓLU WYSOKICH DAWEK CO WIĄŻE SIĘ Z DUŻYM RYZYKIEM DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH, WYMAGA POWOLNEGO WŁĄCZANIA (DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE) I

	RÓWNIE DŁUGIEGO ODSTAWIANIA (ZESPÓŁ ODSTAWIENNY).
Prosimy o komentarz odnośnie zastosowania karbamazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego, poza zarejestrowanym i podlegającym refundacji wskazaniem (typowa neuralgia nerwu trójdzielnego), tj. we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją (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) w praktyce klinicznej? Czy karbamazepina jest często stosowana w tym wskazaniu i jakie jest znaczenie karbamazepiny w terapii pacjentów z tym wskazaniem?	KARBAMAZEPINA MA ZNACZENIE KLINICZNE TYLKO W LECZENIU NEURALGII NERWU TRÓJDZIELNEGO. JAKO LEK „OSTATNIEJ SZANSY” MOŻE BYĆ, W WYJĄTKOWO OPORNYCH PRZYPADKACH MOŻE BYĆ ZASTOSOWANY W BÓLU NEUROPATYCZNYM W PRZEBIEGU CHOROBY NOWOTWOROWEJ.

9.2. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EGZYSTA®

Nazwa Produktu Leczniczego

Postać farmaceutyczna

Egzysta® (pregabalina).

Egzysta 75 mg, kapsułki, twarde.

Egzysta 150 mg, kapsułki, twarde.

Egzysta 300 mg, kapsułki, twarde [5].

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe. Kod ATC: N03AX16.

Pregabalina jest pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) [kwas(S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy].

Mechanizm działania:

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko α - δ) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wskazania do stosowania

Ból neuropatyczny

Produkt Egzysta jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Padaczka

Produkt Egzysta jest wskazany w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Produkt Egzysta jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (*Generalised Anxiety Disorder* – GAD) u osób dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Przerwanie leczenia pregabaliną

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej.

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny, dlatego redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Pacjenci w wieku podeszłym (w wieku powyżej 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek (patrz: pacjenci z zaburzoną czynnością nerek).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Egzysta u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat).

Sposób podawania

Produkt Egzysta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.

Produkt Egzysta jest przeznaczony wyłącznie do przyjmowania doustnego.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Egzysta wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Egzysta 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 [5].

Specjalne ostrzeżenia/ Działania niepożądane

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Egzysta® oraz działania/ zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie stosowania preparatu zostaną szczegółowo opisane w dokumencie **Analiza kliniczna** opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Pozwolenie nr: 22614

Pozwolenie nr: 22615

Pozwolenie nr: 22616

Pozwolenie nr: 22617

Pozwolenie nr: 22618

Pozwolenie nr: 22619

Pozwolenie nr: 22620

Pozwolenie nr: 22621

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

10.08.2015

08.07.2019

ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Pregabalina (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	02.06.2019

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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, rodz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.2. Etiologia i patogenezą	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (powołano się na wytyczne w publikacji [6])

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Dotyczy częściowo (rozdz. 2.4.)
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Dotyczy częściowo (rozdz. 2.5.)
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Opisano wykluczenie bólu neuropatycznego w przebiegu choroby nowotworowej
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	J.w.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	J.w.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Brak dokładnych danych
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestrycyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Rozdz. 2.6.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.

<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.