



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Egzysta (pregabalina)
we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego
pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób
dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.16.2019

Data ukończenia: 6 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Pharma S.A.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAPM	American Academy of Pain Medicine
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół niedoboru odporności
AKL	analiza kliniczna
AMI	amitryptylina
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BDI	Beck Depression Inventory
Bsl	wartości wyjściowe (ang. baseline)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CGIC	ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza (ang. Clinician Global Impression of Change)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CPS	Canadian Pain Society
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
EAN	European Academy of Neurology
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GABA	gabapentyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. Interquartile range)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LANSS	Skala do oceny nasilenia objawów bólu neuropatycznego (ang. Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Signs)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MR	mediana redukcji (ang. median reduction)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMDA	receptor dla glutamianu selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy
NRS	numeryczna skala do ocen do oceny natężenia bólu (ang. Numeric Rating Scale)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat);
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PGIC	Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change)
PKB	produkt krajowy brutto
PRE	pregabalina
PTBBitN	Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego
RB	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SF-MPQ	kwestionariusz oceny nasilenia bólu (ang. Short Form of McGill Pain Questionnaire)
SM	stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WEN	wenlafaksyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	51

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	72
6.3.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	88
Źródła		89
Załączniki		92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosków wraz z analizami 23.09.2019 r.
PLR.4600.1363.2019.4.KK
PLR.4600.1364.2019.3.KK
PLR.4600.1365.2019.3.KK
PLR.4600.1366.2019.3.KK
PLR.4600.1367.2019.3.KK
PLR.4600.1368.2019.3.KK

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001099;
Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001112;
Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001143;
Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001129;
Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001150;
Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001174;
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych
-

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001099 – PLN
 - Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001112 – PLN
 - Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001143 – PLN
 - Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001129 – PLN
 - Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001150 – PLN
 - Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001174 – PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Adamed Pharma S.A.

ul. Mariana Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152 Czosnów

Polska

Wnioskodawca:

Adamed Pharma S.A.

ul. Mariana Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152 Czosnów

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23 września 2019 r., znak PLR.4600.1363.2019.4.KK, PLR.4600.1364.2019.3.KK, PLR.4600.1365.2019.3.KK, PLR.4600.1366.2019.3.KK, PLR.4600.1367.2019.3.KK, PLR.4600.1368.2019.3.KK, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Egzysta, pregabalinum, 75 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001099;
- Egzysta, pregabalinum, 75 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001112;
- Egzysta, pregabalinum, 150 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001129;
- Egzysta, pregabalinum, 150 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001143;
- Egzysta, pregabalinum, 300 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001150;
- Egzysta, pregabalinum, 300 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001174.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25 października 2019 r., znak OT.4330.16.2019.KO.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19 listopada 2019 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, Pregabalina (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, lipiec 2019
- ██████████, Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza kliniczna, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, lipiec 2019
- ██████████, Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.0, Kraków, lipiec 2019
- ██████████, Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.0, Kraków, lipiec 2019
- ██████████, Stosowanie produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza racjonalizacyjna Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.0, Kraków, lipiec 2019
- ██████████, Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza kliniczna, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, lipiec 2019, aktualizacja listopad 2019
- ██████████, Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.01, Kraków, lipiec 2019 aktualizacja listopad 2019

- [REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.01, Kraków, lipiec 2019, aktualizacja listopad 2019
- [REDACTED] Stosowanie produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza racjonalizacyjna Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.01, Kraków, lipiec 2019, aktualizacja listopad 2019
- Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań Kraków, listopad 2019

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Egzysta, kapsułki twarde, 75 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001099 Egzysta, kapsułki twarde, 75 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001112 Egzysta, kapsułki twarde, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001143 Egzysta, kapsułki twarde, 150 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001129 Egzysta, kapsułki twarde, 300 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001150 Egzysta, kapsułki twarde, 300 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001174
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	N03AX16 Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
Substancja czynna	Pregabalina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych*
Dawkowanie	Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę i jest podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. <u>Ból neuropatyczny</u> Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę. <u>Padaczka</u> Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu leczenia do 300 mg na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg na dobę można osiągnąć po kolejnym tygodniu. <u>Uogólnione zaburzenia lękowe</u> Dawka wynosi od 150 do 600 mg na dobę podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia. Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz tolerancji, dawkę tę po 1 tygodniu leczenia można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450 mg na dobę. Po upływie jeszcze jednego tygodnia można wprowadzić dawkę maksymalną 600 mg na dobę.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Źródło: ChPL Egzysta

*wskazanie rozpatrywane w ramach niniejszej analizy obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych z wyłączeniem bólu nowotworowego. Szczegółowe omówienie analizowanego wskazania zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej analizy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	10.08.2015 r. – data wydania pierwszego pozwolenia URPL 8.07.2019 r. – data rozszerzenia wskazań o ból neuropatyczny
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Ból neuropatyczny – w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Padaczka – w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione. Uogólnione zaburzenia lękowe – w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder – GAD) u osób dorosłych.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Egzysta

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Egzysta nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu, jednakże ocenie podlegał lek Lyrica (produkt referencyjny), w skład którego wchodzi substancja czynna pregabalina. W 2015 r. oceniano zasadność finansowania ww. leku we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. Rekomendacja Prezesa była wówczas pozytywna warunkowo (warunek stanowiło m.in. zapewnienie kosztu terapii dla NFZ i kosztu terapii dla pacjenta w wysokości nie wyższej niż koszt amitryptyliny lub do kosztu najtańszego opioidu), natomiast Rada Przejrzystości przedstawiła pozytywne stanowisko. W 2013 r. produkt Lyrica był oceniany we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Zarówno Rekomendacja Prezesa, jak i Stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne. Pregabalina (Lyrica) była również oceniana we wskazaniu obecnie analizowanym – leczenie bólu neuropatycznego. Ocena miała miejsce w 2009 r., a wydane wówczas stanowisko Rady Konsultacyjnej było pozytywne.

W tabeli poniżej przedstawiono Rekomendacje Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące produktu leczniczego Lyrica (pregabalina).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leków zawierających substancję czynną pregabalina

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59, 60, 61, 62/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p>	<p>Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową 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 – pregabalina).</p> <p><u>Uzasadnienie:</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>Główne badanie, na podstawie którego oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wskazuje na niewielką przewagę pregabaliny nad amitryptyliną. Ze względu na fakt, że jest to badanie o niskiej wiarygodności, które przeprowadzono na niewielkiej populacji (N=50), uzyskane wyniki mogą w ograniczonym stopniu mieć przełożenie na praktykę kliniczną. Ponadto nie stanowią jednoznacznego dowodu na skuteczność pregabaliny w neuralgii popółpaścowej we wnioskowanym wskazaniu (brak w badaniu informacji na temat wcześniejszego leczenia).</p> <p>Pregabalina w dawce 300 mg (wprowadzana do terapii po 2 tyg. leczenia) oraz w dawce 600 mg (wprowadzana do leczenia po 3 tygodniach terapii), przy proponowanych warunkach cenowych jest terapią kosztowo-nieefektywną.</p> <p>Ograniczenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz opłacalności terapii względem jednej alternatywnej technologii medycznej przedstawia nową technologię jedynie wycinkowo i przez to ogranicza użyteczność przedstawionych analiz w procesie wydawania rekomendacji.</p> <p>Z uwagi na istotny problem zdrowotny, jakim jest leczenie bólu, Prezes Agencji uznaje za zasadne zapewnienie dostępności do terapii, która może dla części pacjentów stanowić alternatywę i rekomenduje ewentualne objęcie refundacją leku Lyrica w ocenianym wskazaniu, ale pod warunkiem zapewnienia kosztu terapii dla NFZ i kosztu terapii dla pacjenta w wysokości nie wyższej niż koszt amitryptyliny lub do kosztu najtańszego opioidu oraz pod warunkiem ustalenia we wskazaniu refundacyjnym jednoznacznej w odniesieniu do czasu, definicji neuralgii popółpaścowej.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p>neuralgią popółpaścową 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><u>Uzasadnienie:</u> Neuralgia popółpaścowa jest jednym z najczęstszych źródeł przewlekłego bólu; nadto w wielu przypadkach jest to ból o takim nasileniu, że prowadzić może do uzależnienia od opioidów, do zaburzeń psychicznych (depresji, a nawet samobójstw) oraz somatycznych (takich jak nadciśnienie i schorzenia pochodne). Wysoka skuteczność leku Lyrica (pregabalina) w neuralgii popółpaścowej została potwierdzona wynikami dobrej jakości badań klinicznych. Jego stosowanie w tym schorzeniu jest wskazaniem rejestracyjnym i jest obecnie rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa medyczne jako składnik pierwszej linii leczenia. Finansowanie ze środków publicznych leku Lyrica w leczeniu neuralgii popółpaścowej wiązać się będzie z dużymi wydatkami, należy jednak wziąć pod uwagę, że walka z przewlekłym bólem powinna zawsze być jednym z głównych celów terapii.</p>
<p>Rekomendacja nr 85/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132, 133, 134, 135/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.</p>	<p>Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Lyrica (...), we wspólnej grupie limitowej razem z gabapentyną. Jednocześnie Prezes Agencji akceptuje proponowaną odpłatność ryczałtową i instrument podziału ryzyka. Pregabalina charakteryzuje się korzystnym profilem farmakologicznym, wysoką biodostępnością, małym ryzykiem interakcji, efektem addycyjnym z innymi lekami stosowanymi w leczeniu bólów neuropatycznych (np. opioidami) oraz szybkim osiągnięciem optymalnej skuteczności leczenia bólu neuropatycznego, co jest szczególnie ważne w przypadku leczenia bólów neuropatycznych w przebiegu chorób nowotworowych.</p> <p>Lek cechuje wysoka skuteczność kliniczna w monoterapii, a także w politerapii oraz niskie ryzyko działań niepożądanych. Według wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych pregabalina jest stosowana w pierwszej linii leczenia bólu neuropatycznego związanego z procesem nowotworowym. Stosowanie pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydanie zgodny na refundację produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) 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><u>Uzasadnienie:</u> Pregabalina charakteryzuje się korzystnym profilem farmakologicznym, wysoką biodostępnością, małym ryzykiem interakcji, efektem addycyjnym z innymi lekami stosowanymi w leczeniu bólów neuropatycznych (np. opioidami) oraz szybkim osiągnięciem optymalnej skuteczności leczenia bólu neuropatycznego co jest szczególnie ważne w przypadku leczenia bólów neuropatycznych w przebiegu chorób nowotworowych. Lek charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną w monoterapii, a także w politerapii oraz niskim ryzykiem działań niepożądanych. Według wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych pregabalina znajduje się w pierwszej linii leczenia bólu neuropatycznego związanego z procesem nowotworowym. Stosowanie pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.</p>	<p>Lyrica we wskazaniu leczenia bólu neuropatycznego</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabaliny (Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W leczeniu bólu neuropatycznego pregabalina ma efektywność kliniczną podobną do innych leków stosowanych w tym wskazaniu. Jest natomiast bardziej kosztowna. Wobec tego lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pod warunkiem ustalenia limitu cenowego na poziomie gabapentyny.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • 75 mg, 14 tabl. – PLN • 75 mg, 56 tabl. – PLN • 150 mg, 14 tabl. – PLN • 150 mg, 56 tabl. – PLN • 300 mg, 14 tabl. – PLN • 300 mg, 56 tabl. – PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa – „242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak propozycji

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

*wskazanie rozpatrywane w ramach niniejszej analizy obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych z wyłączeniem bólu nowotworowego. Szczegółowe omówienie analizowanego wskazania zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej analizy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Egzysta (pregabalina) obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Jednocześnie, w przedłożonych analizach HTA jako populację docelową wnioskodawca wskazał pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wyłączeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym. W związku z powyższym wskazanie z wniosku obejmuje populację szerszą niż populacja docelowa zdefiniowana w analizach HTA.

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca uzasadnił, że we wskazaniu ból neuropatyczny w przebiegu choroby nowotworowej, preparaty zawierające pregabalinę są już refundowane (produkty lecznicze Lyrica oraz Pregabalin Sandoz), więc dla preparatu Egzysta – który po objęciu refundacją będzie kolejnym odpowiednikiem refundowanym w tym wskazaniu – złożono oddzielny wniosek o refundację. Ze względu na fakt, że ocena skuteczności klinicznej preparatów zawierających pregabalinę we wskazaniu ból neuropatyczny w przebiegu choroby nowotworowej została już dokonana przy okazji refundacji pierwszego preparatu zawierającego tę substancję, wskazanie to nie zostało ujęte w analizach HTA złożonych wraz z wnioskiem.

Wnioskodawca wskazał także, że prawdopodobnie w przypadku pozytywnego rozpatrzenia powyższych wniosków refundacyjnych dla produktów Egzysta, zakres wskazania objętego refundacją nie będzie rozdzielony na ból nowotworowy i nienowotworowy i będzie miał brzmienie wnioskowanego: „leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego”.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkty lecznicze Egzysta, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będą wydawane w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością 30%. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje uzasadnienie w ustawie o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie leków Egzysta do istniejącej grupy limitowej „242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”, w ramach której refundowane są produkty Lyrica i Pregabalin Sandoz (zawierające w swoim składzie pregabalinę) stosowane we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Podejście to jest uzasadnione, i zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, w myśl którego do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla sześciu prezentacji leku Egzysta wynosi od [] PLN za najmniejszą dawkę 75 mg (14 tabl.) do [] PLN za najwyższą dawkę 300 mg (56 tabl.).

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Należy zauważyć, iż ceny zbytu netto obecnie refundowanych leków zawierających w składzie pregabalinę jest od [] od cen zbytu netto ocenianych technologii. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, iż są one dostępne w aptece za odpłatnością ryczałtową, natomiast wnioskowane prezentacje leku Egzysta w przypadku objęcia ich refundacją będą dostępne za odpłatnością w wysokości 30%.

Tabela 6. Ceny leków refundowanych zawierających w składzie pregabalinę (Lyrica i Pregabalin Sandoz) na podstawie Obwieszczenia MZ

Zawartość opakowania	Kod EAN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	Poziom odpłatności	WLF [zł]	Dopłata pacjenta [zł]
Lyrica								
14 kaps., 150 mg	05909990009350	40,96	44,24	46,45	55,66	ryczałt	53,66	5,20
56 kaps., 150 mg	05901878600550	166,00	179,28	188,24	205,45		205,45	3,20
56 kaps., 150 mg	05909990009367	174,09	188,02	197,42	214,63		214,63	3,20
14 kaps., 75 mg	05909990009282	20,10	21,71	22,80	28,83		26,83	5,20
56 kaps., 75 mg	05901878600543	83,00	89,64	94,12	107,33		107,32	3,21
56 kaps., 75 mg	05909990009299	82,99	89,63	94,11	107,32		107,32	3,20
Pregabalin Sandoz								
70 kaps. 150 mg	05907626705072	100,50	108,54	113,97	132,35	ryczałt	132,35	3,73
70 kaps. 75 mg	05907626704839	50,25	54,27	56,98	71,36		71,36	3,20

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ból neuropatyczny jest to ból neurogeny, który występuje w neuropatiach, czyli chorobach nerwów obwodowych oraz jako efekt uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W bólach neurogenych zawsze występują kliniczne objawy uszkodzenia nerwów i zazwyczaj przyczyna uszkodzenia jest znana.

Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są:

- neuropatia cukrzycowa – są to możliwe do potwierdzenia zmiany w obwodowym układzie nerwowym, do których dochodzi w przebiegu cukrzycy, gdy nie występują inne przyczyny uszkodzenia. Objawy występują w obrębie somatycznej lub autonomicznej części obwodowego układu nerwowego.
- neuropatia występująca po półpaścu – neuropatia jest wywołana infekcją i zapaleniem nerwów spowodowane przez wirus ospy wietrznej-półpaśca.

- zespół kanału nadgarstka – ucisk gałązki skórnej nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka, prowadzący do bolesnych parestezji kciuka i palca wskazującego (zaleca się leczenie operacyjne);
- dystrofia odruchowa współczulna – jest to zespół bólowy, który pojawia się po niewielkim urazie, do którego doszło w okolicach dużych stawów kończyn;
- kaulalgia – zespół charakteryzujący się piekącym bólem i przeczulicą najczęściej w obszarze ręki lub stopy, występujących po częściowym uszkodzeniu nerwu;
- ból fantomowy – ból towarzyszący wrażeniu istnienia amputowanej kończyny lub jej części;
- ból ośrodkowy – jest to ból, którego przyczyną jest uszkodzenie lub dysfunkcja OUN. Do bólu ośrodkowego należy również ból występujący w stwardnieniu rozsianym.

Ból neuropatyczny jest również częstą dolegliwością występującą u chorych zakażonych wirusem HIV. W chorobie nowotworowej, również może występować ból neuropatyczny, niemniej nie stanowi on wskazania rozpatrywanego w niniejszym opracowaniu.

Epidemiologia

Ból neuropatyczny dotyczy 0,5 – 0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach leczenia bólu.

Ból w neuropatii cukrzycowej

Neuropatia cukrzycowa według badań przesiewowych, na które powołano się w Stępień 2015, występuje u 23% chorych na cukrzycę typu I i 32% chorych na cukrzycę typu II. Natomiast badania elektrofizyczne wskazują, iż odsetek chorych cierpiących z powodu tego typu neuropatii wynosi 82%. Ból neuropatyczny występuje u 85% chorych z neuropatią cukrzycową.

Ból w neuropatii po przebytych półpaścu

Według oszacowań przeprowadzonych na podstawie populacji województwa świętokrzyskiego w Albrecht 2015 zapadalność na półpaśiec w Polsce może wynosić średnio 338,8/100 000. Jest ona najwyższa w grupie osób > 50 r.ż. i wynosi 614,3/100 000. W tej grupie pacjentów najczęściej dochodzi również do powikłań. Ból dotyczy wszystkich chorych w pierwszym tygodniu choroby, jednak u większości chorych ustępuje. U połowy chorych po 60 r.ż. objawy bólowe trwają ponad 3 miesiące po ustąpieniu zmian skórnych. Ból ten jest bardzo dokuczliwy i może się utrzymywać przez wiele miesięcy lub lat. Według Dobrogowski 2011 neuralgia półpaścowa występuje u 9 – 14% chorych, którzy przebyli zakażenie. Według danych brytyjskich przytoczonych w ww. publikacji u 13,7% pacjentów obserwowano objawy neuralgii półpaścowej po 3 miesiącach.

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego:

- odruchowa dystrofia współczulna – częstość występowania odruchowej dystrofii współczulnej jest różna. Na zespół ten cierpi około 27% pacjentów po udarze oraz od 28 do 44% pacjentów, u których doszło do złamania dalszego końca kości promieniowej.;
- kaulalgia – dotyka 1,5 – 13% osób po urazie. Często jest ona efektem postrzałowego uszkodzenia nerwów.

Ból fantomowy

Po amputacji kończyny na ból fantomowy cierpi od 60 do 80% pacjentów. Częściej z powodu bólu fantomowego cierpią dorośli niż dzieci. Z czasem u większości pacjentów objawy ustępują, u niewielkiego odsetka ból jest przewlekły i oporny na leczenie.

Ból ośrodkowy

Ból ośrodkowy może być wywołany przez uraz, krwotok, niedokrwienie lub stwardnienie rozsiane. Brak jest pełnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na SM w Polsce. Przyjmuje się chorobowość od 45 do 120/100 tys. mieszkańców. Bóle neuropatyczne są częstym objawem w tej grupie chorych. Według szacunków około 2/3 chorych po urazach rdzenia kręgowego cierpi z powodu bólu, natomiast u 1/3 tych chorych ból jest bardzo silny. W innych doniesieniach wskazuje się, iż ból dotyczy 77-86% pacjentów z urazem rdzenia. Natomiast w przypadku uszkodzenia pnia mózgu i wyższych pięter OUN najczęściej wskazuje się, iż ból występuje u 1 - 11% pacjentów. W badaniu dotyczącym pacjentów po udarze mózgu ból w miesiącu po udarze występował u 32% chorych, natomiast po 16 miesiącach u 21%.

Ból neuropatyczny w zakażeniu HIV

Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie Krajowego Centrum ds. AIDS www.aids.gov.pl w Polsce od 1985 r. do 31 marca 2016 r. liczba osób ogółem zakażonych wirusem HIV wyniosła 20 252, liczba chorych na AIDS

wyniosła 3 363 osoby, natomiast 1 355 chorych zmarło. Częstość występowania bólu u chorych zakażonych HIV waha się w różnych badaniach od około 24% do około 93%. Należy zaznaczyć, iż u chorych występuje nie tylko ból neuropatyczny. Doświadczają oni również bólu związanego z samym zakażeniem, bólu związanego z leczeniem oraz występowaniem chorób współistniejących. Częstość występowania bólu neuropatycznego jest wyższa u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby.

Etiologia i Patogeneza

W powstaniu bólu bierze udział układ współczulny. Powstanie bólu neuropatycznego wynika z procesów patologicznych pierwszego neuronu czuciowego. Nie każda neuropatia wiąże się jednak z obecnością bólu neuropatycznego. Co więcej ból neuropatyczny w różnych chorobach może powstawać w inny sposób, stąd w różny sposób pacjenci odpowiadają na leczenie.

Ból w neuropatii cukrzycowej

Źródłem bólu w neuropatii cukrzycowej jest uszkodzenie włókien nerwowych, które stanowią pierwszy neuron czuciowy dla bólu. Przyczyną uszkodzeń mogą być zaburzenia gospodarki węglowodanowej lub zmiany w śródbłonku naczyń krwionośnych nerwów. Rozwojowi dolegliwości bólowych mogą sprzyjać wysokie stężenia triglicerydów, mikroalbuminuria czy nefropatia.

Ból w neuropatii po przebytych półpaścu

Neuropatia jest wynikiem infekcji i zapalenia nerwów wywołanych przez wirusy. Ból neuropatyczny pojawiający się w wyniku zakażenia jest objawem uszkodzenia jedynie nerwów czuciowych.

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego:

- odruchowa dystrofia współczulna – patomechanizm dystrofii nie jest poznany;
- kaulalgia – pojawia się w wyniku urazowego uszkodzenia nerwu, najczęściej łokciowego, pośrodkowego, kulszowego lub promieniowego. Nerwy te biegną z tętnicami otoczonymi włóknami współczulnymi, które prawdopodobnie pełnią rolę w patomechanizmie bólu.

Ból fantomowy

Patomechanizm bólu fantomowego nie jest do końca poznany. Uraz nerwu powoduje morfologiczne, fizjologiczne i chemiczne zmiany w obrębie OUN i obwodowego układu nerwowego, które mogą wpływać na powstanie bólu. Udział w powstawaniu dolegliwości odgrywają również zmiany w rdzeniu kręgowym oraz czynniki nadrdzeniowe. Ten rodzaj bólu występuje częściej u osób w podeszłym wieku i u osób, u których ból występował przed amputacją.

Ból ośrodkowy

Przyczyną bólu ośrodkowego jest pierwotne uszkodzenie lub dysfunkcja OUN i zazwyczaj wiąże się z nieprawidłową wrażliwością na temperaturę i bodźce uszkodzające. Zespół bólowy pochodzący z okolic rdzenia kręgowego jest najczęściej wynikiem urazu. Na wyższych piętrach OUN ból często jest spowodowany krwotokiem lub niedokrwieeniem. Ból ośrodkowy jest również wynikiem stwardnienia rozsianego (SM).

Ból neuropatyczny w zakażeniu HIV

Przyczyną bólu neuropatycznego mogą być niedobory immunologiczne, zakażenia oportunistyczne, wtórne nowotwory oraz toksyczność związana z leczeniem. U pacjentów chorych na AIDS często występuje neuropatia popółpaścowa. U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby ból neuropatyczny najczęściej jest wynikiem radikulopatii w przebiegu kiły, mononeuropatii związane z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i neuropatie spowodowane leczeniem przeciwgruźliczym i antyretrowirusowym.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Ból neuropatyczny ma charakter ciągły, z nasilającymi się napadami bardzo silnego przeszywającego bólu. Ból ten chorzy opisują jako rwący, palący, piekący, kłujący i przeszywający. Objawom mogą również towarzyszyć kurcze mięśniowe. W przypadku złej kontroli bólu neuropatycznego u pacjentów mogą występować trudności ze snem, brak energii, senność, trudności z koncentracją, depresja, lęk i osłabiony apetyt.

Diagnoza bólu neuropatycznego powinna być postawiona, przez specjalistę mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z bólem neuropatycznym lub przez specjalistów w ośrodkach referencyjnych. Użyteczną metodą rozpoznania są testy przesiewowe, jednak nie mogą być one podstawą do postawienia diagnozy. W wątpliwych przypadkach zalecana jest aparaturowa ocena bólu w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie.

Rozpoznanie objawowe jest bardzo zróżnicowane w zależności od jednostki chorobowej wywołującej ból.

Tabela 1. Obraz kliniczny bólu neuropatycznego z podziałem na jednostki chorobowe

Jednostka chorobowa	Objawy
Neuralgia popółpaścowa	Charakteryzuje się jednostronnym bólem zlokalizowanym w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, utrzymującym się lub nawracającym powyżej 3 miesięcy od zachorowania na półpasiec i po zagojeniu się zmian skórnych. Może on wyprzedzać pojawienie się zmian skórnych. Ból ten jest ciągły i ulega wzmocnieniu w nocy. Może mu towarzyszyć ubytek czucia i allodynia. Ból ten może trwać do końca życia pacjenta, wpływając na zaburzenia snu, rozwój depresji i obniżenie jakości życia.
Bolesna polineuropatia cukrzycowa	Nasilenie i rodzaj bólu w polineuropatii cukrzycowej jest indywidualny dla danego pacjenta i ciężko jest przewidzieć jego przebieg, ponieważ zależy on od wielu czynników. Objawami w neuropatii cukrzycowej są nieprzyjemne odczuwanie bodźca drażniącego, drętwienie i mrowienie, kłucie i ból. Występuje ponadto pieczenie, allodynia i hiperalgezia. Początkowo objawy dotyczą stóp, a następnie dłoni. Objawy nasilają się w nocy oraz pod wpływem stresu. Objawom towarzyszy również osłabienie siły mięśniowej, osłabienie lub zniesienie uczucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury.
Neuralgia trójdzielna	Charakteryzuje się nerwobólami w obrębie twarzy, w granicach unerwienia 2. i 3. gałęzi nerwu trójdzielnego, rzadko obejmuje wszystkie 3 gałęzie, a najrzadziej dotyczy 1. gałęzi. Charakterystyczną cechą dla neuralgii trójdzielnej jest obecność stref lub punktów spustowych czyli punktów lub okolic, których nawet lekkie dotknięcie powoduje napady bólowe. Napady te występują od kilku do kilkunastu razy na dobę, choć częstota napadów może wzrastać i objawiać się jako ból ciągły. Neuralgia trójdzielna często nawraca i ma różny okres półtrwania (od kilku tygodni nawet do wielu lat).
Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego	Zespół ten dzielimy na dwa typy: odruchowa dystrofia współczulna oraz kausalgia. 1) odruchowa dystrofia współczulna – przebiega w trzech fazach: ostrej (pierwsze dni tygodnie), podostrej (po kilku miesiącach) i atroficznej (po wielu miesiącach trwania bólu). W pierwszej fazie ból jest piekący, rwący i ulega nasileniu pod wpływem ruchu, emocji czy bodźców wzrokowych i słuchowych. W ostatniej fazie występują: osłabienie siły mięśniowej i unieruchomienie w stawie. Uszkodzona kończyna sinieje, staje się chłodna, a także dochodzi w niej do rozwoju osteoporozy. Pojawiają się również zaniki tkanki podskórnej i mięśniowej oraz powstają przykurcze. Chorobie towarzyszą zaburzenia emocjonalne i depresja. 2) w przebiegu kausalgii – ból może być jedynie drażniący, lub tak silny, że uniemożliwia pacjentowi przyjmowanie posiłków i zaburza sen. W efekcie u chorego może dochodzić do zaburzeń psychologiczno-emocjonalnych i motywacyjnych. Choroba może trwać kilka miesięcy, a nawet wiele lat. W kończynie dochodzi do obrzęku, zaczerwienienia lub sinienia, a także nadmiernej potliwości. Skóra staje się cienka, a zmiany obejmują również tkankę kostną i stawy.
Bóle po amputacji	Wyróżniamy ból fantomowy, który jest związany z bólem amputowanej kończyny lub ból k kuta, związany z bólem blizny po operacji nasilający się przy ucisku i ruchu kończyną. Ból fantomowy nasila się pod wpływem senności, lęku, zdenerwowania, bodźców termicznych i mechanicznych. Bólowi towarzyszą również objawy psychiczne.
Przetrwwały ból pooperacyjny i pourazowy	Powstaje w wyniku przebytego zabiegu operacyjnego lub urazu i nie może być to ból związany z nawrotem choroby, infekcją czy wznową nowotworu. Przyczyną bólu pooperacyjnego/pourazowego jest najczęściej śródoperacyjne lub pourazowe uszkodzenie struktur obwodowego układu nerwowego. Najczęściej ból rozwija się w okolicy tułowia lub kończyn.
Bolesne neuropatie u osób zakażonych wirusem HIV	Jest to najczęściej występująca polineuropatia czuciowa u pacjentów zakażonych HIV. Innymi są dystalna polineuropatia czuciowa oraz neuropatia toksyczna wywołana przez terapię antyretrowirusową. Ból występujący w przebiegu zakażenia wirusem HIV charakteryzuje wielomiejscowa lokalizacja. Chorzy mogą odczuwać ból głowy, bóle twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła, mięśni stawów, kości, klatki piersiowej czy jamy brzusznej.
Neuropatyczny ból ośrodkowy	Początkowo ból ten ma łagodne nasilenie, ale stopniowo z czasem narasta. Często odczuwany jest jako ból ostry, kłujący, przeszywający, czasem również piekący, palący z towarzyszącymi bolesnymi parestezjami, często trwa do końca życia. Wyróżniamy: ośrodkowy ból poudarowy, ośrodkowy ból w chorobie Parkinsona, rdzeniowy ból pourazowy, ból w stwardnieniu rozsianym.

Leczenie

Mechanizm bólu neuropatycznego jest złożony i wciąż nie jest do końca poznany. Charakteryzuje się zróżnicowaną etiologią i specyficznym dla danego rodzaju bólu – obrazem klinicznym. Leczenie bólu neuropatycznego powinno być nakierowane na zablokowanie lub ograniczenie mechanizmów prowadzących do powstania bólu.

Leczenie farmakologiczne o dowiedzonej skuteczności obejmuje: leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne, analgetyki opioidowe i tramadol, leki stosowane zewnętrznie tj. lidokaina i kapsaicyna oraz antagonistów receptora NMDA (receptor dla glutaminianu selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy) tj. ketamina, dekstrometorfan, memantyna.

Dostępna literatura wskazuje, że schemat leczenia bólu neuropatycznego powinien obejmować 4 kroki:

- Krok 1 – ocena bólu, ustalenie jego przyczyny oraz leczenie choroby podstawowej (wywołującej ból neuropatyczny), rozpoznanie chorób współistniejących, mogących nasilić się w wyniku zastosowanego leczenia, a także rozmowa z pacjentem wyjaśniająca rozpoznanie oraz możliwości leczenia.
- Krok 2 – wdrożenie leczenia przyczyny bólu neuropatycznego – jeżeli to możliwe, rozpoczęcie leczenia objawowego (m.in. z zastosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny), a u chorych z ostrym bólem stosowanie analgetyków opioidowych lub tramadolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami pierwszego rzutu). Ponadto należy również rozważyć leczenie niefarmakologiczne.
- Krok 3 – należy przeprowadzać ocenę bólu i jakości życia chorego; jeżeli pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie należy je kontynuować. W przypadku gdy odpowiedź na leczenie jest częściowa należy dołączyć drugi lek pierwszego wyboru. Gdy odpowiedź na leczenie jest wciąż niezadawalająca należy zmienić lek na inny preparat pierwszego wyboru.
- Krok 4 – w przypadku gdy leki pierwszego wyboru w monoterapii lub w skojarzeniu nie przynoszą oczekiwanych rezultatów należy rozważyć wprowadzenie leków drugiej i kolejnych linii leczenia, a także skierować chorego do referencyjnych ośrodków specjalistycznych.

Schematy leczenia w podziale na choroby:

- Ból w neuropatii cukrzycowej – leczenie bólu w neuropatii cukrzycowej jest objawowe i opiera się na farmakoterapii prowadzonej według zasad leczenia bólu neuropatycznego, fizykoterapii i ćwiczeniach usprawniających.
- Ból w neuropatii po przebytych pólpaściu – w pierwszym okresie trwania bólu związanego z neuropatią po przebytych pólpaściu nie podaje się pacjentom leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego, a jedynie witaminy z gr. B, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) i leki przeciwwirusowe. Jeżeli ból trwa dłużej niż 2 tygodnie zalecane jest podawanie leków, które rutynowo podawane są w bólu neuropatycznym oraz leki podawane miejscowo zawierające lidokainę lub kapsaicynę. W przypadku gdy ból jest bardzo uporczywy wykonuje się blokadę lub neurelizę uszkodzonego nerwu.
- Odruchowa dystrofia współczulna – leczenie jest mało skuteczne i trudne. Pacjenci otrzymują leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, doustne glikokortykosteroidy, miejscowo działające leki przeciwzapalne, przeciwbólowe. Stosuje się również blokady układu współczulnego oraz zabiegi fizykalne.
- Ból fantomowy – leczenie prowadzone jest według zasad leczenia bólu neuropatycznego.
- Zespół wielobjawowego bólu miejscowego – w przebiegu kausalgii pacjentowi podaje się leki przeciwdrgawkowe i przeciwdepresyjne. Stosuje się również psychoterapię i leczenie fizykalne. U niektórych pacjentów wykonuje się blokadę lub odnerwienie współczulne. Leczenie odruchowej dystrofii współczulnej jest mało skuteczne i trudne. Pacjenci otrzymują leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, doustne glikokortykosteroidy, miejscowo działające leki przeciwzapalne, przeciwbólowe.
- Ból ośrodkowy – zazwyczaj ból ten nie odpowiada na NLPZ. Największą skutecznością charakteryzuje się gabapentyna (1800 mg/24h). W przypadku neuralgii nerwu V i uporczywych parestezji stosuje się również karbamazepinę i okskarbazepinę. Natomiast gdy u pacjenta występują przewlekłe parestezje i dyzestezje kończyn stosuje się również leki przeciwdepresyjne.
- Ból neuropatyczny w zakażeniu HIV – zwraca się uwagę na fakt, iż ból w przebiegu zakażenia HIV często nie jest leczony lub leczy się go w nieprawidłowy sposób. Pacjenci ci rzadko leczeni są koanagetykami (pomimo częstego występowania bólu neuropatycznego), a także rzadko stosuje się u nich analgetyki opioidowe.

Źródło: Szczudlik 2014 cz. 1, Szczudlik 2014 cz. 2, OT.4311.14.2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2016 i 2018 (I połowa 2018 r.) dotyczące dorosłych pacjentów otrzymujących refundowane leki zawierające:

- amitryptylinę, u których podczas wizyt lekarskich nie rozpoznano migreny (ICD10: G43) oraz nie rozpoznano żadnej jednostki chorobowej z zakresu ICD10: F00-F99 – Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania;
- wenlafaksynę, u których podczas wizyt lekarskich nie rozpoznano żadnej jednostki chorobowej z zakresu ICD10: F00-F99 – Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania

w celu zidentyfikowania pacjentów stosujących ww. leki wyłącznie z powodu bólu neuropatycznego bądź neuralgii.

Według danych NFZ w latach: 2016 – 2017 produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną amitryptylinę i wenlafaksynę leczono ok. 230 tys. pacjentów z rozpoznaniami innymi niż zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania, a w przypadku amitryptyliny również innymi niż migrena.

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji z analizowanym wskazaniem. Ekspert – prof. Jerzy Wordliczek poinformował, iż nie dysponuje danymi w tym zakresie.

Dane NFZ zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
	Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z stosujących:	2016	2017	2018 (pierwsza połowa)
NFZ	amitryptylinę	54 041	51 584	38 685
	wenlafaksynę	173 322	182 580	157 730
	Razem	227 363	234 164	196 415

Komentarz analityków Agencji:

Dane NFZ uniemożliwiają oszacowanie populacji pacjentów z bólami neuropatycznymi różnego pochodzenia ze względu na mnogość i różnorodność rozpoznań, które mogą się wiązać z ich występowaniem. Uzyskane dane dotyczące populacji pacjentów stosującej amitryptylinę i wenlafaksynę umożliwiły jedynie określenie populacji pacjentów stosujących leki refundowane w bólach neuropatycznych i neuralgii. Niemniej dane te są niepełne, gdyż nie uwzględniają pacjentów z depresją i innymi zaburzeniami psychicznymi, które mogą współwystępować u pacjentów z bólem neuropatycznym.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, www.ptneuro.pl, www.ean.org, www.canadianpainsociety.ca, www.aan.com, www.painmed.org).
- Wyszukiwarkę Google Scholar, wpisując hasła „neuropathic pain guidelines”, „neuropathic pain recommendations”.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 grudnia 2019 r. Nie stosowano ograniczeń czasowych wyszukiwania. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji postępowania klinicznego, w tym polskie wytyczne opracowane wspólnie przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Towarzystwo Neurologiczne.

Odnalezione rekomendacje kliniczne są zgodne w zakresie zaleceń dotyczących leczenia bólu neuropatycznego. Pregabalina wymieniana jest jako lek pierwszego wyboru w większości rodzajów bólu neuropatycznego: neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, w bólach po amputacji oraz w bólu ośrodkowym. W przypadku neuralgii trójdzielnej pregabalina wskazywana jest jako lek kolejnego wyboru. Natomiast nie jest ona zalecana w przypadku leczenia bolesnych neuropatii w przebiegu infekcji wirusem HIV.

Do leków pierwszego wyboru obok pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego zalecanych przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Polskie Towarzystwo Neurologiczne należą: amitryptylina, duloksetyna i wenlafaksyna, karbamazepina i okskarbazepina (tylko w neuralgii trójdzielnej), 5% lidokaina w plastrach (w bólu neuropatycznym o ograniczonej lokalizacji).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTBBitN 2015 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Pregabalina jest zalecana jako lek pierwszego wyboru w neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, w bólach po amputacji oraz w bólu ośrodkowym. Pregabalina jest zalecana w okresie okołoperacyjnym w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego. Jest też wymieniana w leczeniu zespołu wielobjawowego bólu miejscowego. Pregabalina nie jest zalecana w leczeniu bolesnych neuropatii w przebiegu infekcji wirusem HIV.</p> <p><u>Neuralgia popółpaścowa:</u></p> <p>Z wielu leków o udokumentowanej skuteczności na pierwszym miejscu poleca się: pregabalinę, gabapentynę, 8% kapsaicynę, 5% lidokainę w plastrach, amitryptylinę i opioidy. Wybór pierwszego leku powinien być dokonany na podstawie nasilenia i charakterystyki bólu, a także współistniejących objawów i chorób.</p> <p><u>Zespół wielobjawowego bólu miejscowego:</u></p> <p>Ligandy podjednostki $\alpha 2\text{-}\delta$ kanału wapniowego, czyli pregabalina i gabapentyna, mogą być podane, szczególnie jeśli ból ma charakter napadowy. Jeśli nie ma efektu leczenia po 8 tygodniach, lek należy odstawić.</p> <p><u>Bolesna polineuropatia cukrzycowa:</u></p> <p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLDP), pregabalina i gabapentyna, oraz duloksetyna i wenlafaksyna ER (...). 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.</p> <p><u>Bóle po amputacji:</u></p> <p>Mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu kłuta i bólu fantomowego, poleca się leki o udokumentowanej skuteczności w innych rodzajach bólu neuropatycznego, w tym: amitryptylinę, gabapentynę, pregabalinę, tramadol, silne opioidy, kalcytoninę i wlewy lidokainy.</p> <p><u>Przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy:</u></p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • technik znieczulenia regionalnego: infiltracji rany pooperacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego; blokady przykręgowej do zabiegów w zakresie gruczołu piersiowego; ciągłego znieczulenia zewnątrzoponowego do zabiegów w zakresie klatki piersiowej oraz jamy brzusznej; • gabapentyny lub pregabaliny w okresie okołoperacyjnym. <p><u>Bolesne neuropatie w przebiegu infekcji wirusem HIV:</u></p> <p>Ze względu na negatywne wyniki dotychczasowych badań nie zaleca się stosowania amitryptyliny, pregabaliny oraz 5% lidokainy w postaci plastrów.</p> <p><u>Ból ośrodkowy:</u></p> <p>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 TLDP.</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji:</u> brak</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AAPM 2019 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy zgłosili i opisali konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Abbott</p>	<p><u>Leczenie bólu neuropatycznego</u></p> <p>Gabentoidy (gabapentyna i pregabalina) są wskazane jako leczenie pierwszej linii bólu neuropatycznego. Dawka początkowa pregabaliny to 150 mg doustnie dwa razy dziennie lub trzy razy dziennie. Maksymalna dawka dobową pregabaliny to 600 mg.</p> <p><u>Informacje o sile rekomendacji:</u></p> <p><i>Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych w celu opracowania algorytmu postępowania w bólu neuropatycznym. „Wszystkie wytyczne są skupione na leczeniu bólu neuropatycznego ze zwróceniem szczególnej uwagi na całościową historię oraz badanie z zaufaniem do oceny klinicznej i interpretacji narzędzi diagnostycznych i zebranych dowodów.”</i></p>
<p>EAN 2019 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono <u>Źródło finansowania:</u> Badanie częściowo finansowane z funduszy Brytyjskiego Departamentu Zdrowia Centrum Badań Biomedycznych NIHR</p>	<p><u>Leczenie neuralgii trójdzielnej</u></p> <p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu długoterminowym są karbamazepina lub okskarbazepina. Lamotrygina, gabapentyna, toksyna botulinowa typu A, pregabalina, baklofen i fenytoina mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z karbamazepiną lub okskarbazepiną. Pacjenci powinni być zachęceni do dostosowania dawki w zależności od nasilenia bólu i efektów ubocznych; pacjenci powinni uzyskać szczegółowe instrukcje dotyczące stopniowego zwiększania dawek.</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji:</u></p> <p><i>Przy opracowywaniu rekomendacji korzystano z metodologii GRADE. Ostateczna jakość dowodów była oceniana jako wysoka, średnia, niska lub bardzo niska, w oparciu o projekt badania, ograniczenia badania, niespójności, niebezpośrednie porównania (indirectness), niedokładność (imprecision), błąd publikacji, efekt próby, odpowiedź na dawkę i wprowadzenia w błąd (confounding). Siła (mocna lub słaba) i bezpośredniość (za lub przeciw) rekomendacji została określona na podstawie równowagi pomiędzy efektem pożądanym i niepożądanym, jakością dowodów, wartością, preferencji i kosztów. Gdy metodologia GRADE nie miała zastosowania, określano dobrą praktykę, w nawiązaniu do dostępnego poziomu dowodów. Do uzyskania konsensusu stosowano metodę Delphi.</i></p>
<p>NICE 2013, aktualizacja 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Leczenie bólów neuropatycznych</u></p> <p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego (poza neuralgią trójdzielną) są amitryptylina, duloksetyna, gabapentyna lub pregabalina.</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji:</u></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p>
<p>SIGN 2013, zrewidowane 2019 (Szkocja) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy raz w roku składają oświadczenie dotyczące konfliktu interesów. Szczegółowe informacje są dostępne na życzenie <u>Źródło finansowania:</u> SIGN Executive</p>	<p><u>Leczenie bólu przewlekłego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregabalina (miareczkowana do co najmniej 300 mg dziennie) jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z bólem neuropatycznym, jeśli inne leczenie farmakologiczne pierwszej lub drugiej linii się nie powiodło (rekomendacja w stopniu A) • Pregabalina (miareczkowana do co najmniej 300 mg dziennie) jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z fibromialgią (rekomendacja w stopniu A) • Zmienne dawkowanie może zwiększać tolerancję. Brak odpowiedzi na właściwą dawkę przez kilka tygodni powinno skutkować podjęciem próby zmiany leków (rekomendacja w stopniu B) • U pacjentów z bólem neuropatycznym, którzy nie odpowiadają na gabapentoidy (gabapentynę/ pregabalinę) w monoterapii, oraz u tych, którzy nie tolerują innych schematów leczenia, należy rozważyć dołączenie opioidu (morfina lub oksykodon). Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem opioidów (rekomendacja w stopniu A). <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>A – co najmniej 1 meta-analiza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne z jakością dowodów oznaczoną jako 1++ oraz bezpośrednie przełożenie na populację docelową; lub większość dowodów pochodząca z badań o jakości dowodów oznaczonych jako 1+, z bezpośrednim przełożeniem na populację docelową i wykazujących spójność wyników.</i></p> <p><i>B- większość dowodów zawiera badania oznaczone jako 2++, bezpośrednio przekładające się na populację docelową i wykazujące ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań oznaczonych jako 1++ lub 1+</i></p> <p><u>Poziom dowodów</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1++ Wysokiej jakości meta-analiza, przegląd systematyczny lub RCT, lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzona meta-analiza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu (...)</p> <p>2++ Wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kontrolnych lub kohortowych/ wysokiej jakości badanie kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem zakłóceń lub błędów i wysokim prawdopodobieństwem, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy</p>
<p>CPS 2014, zrewidowane 2017 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Większość autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne przewlekłego bólu neuropatycznego:</u></p> <p>Do leków pierwszej linii farmakoterapii zaliczono 2 grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna, pregabalina, karbamazepina) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna i wenlafaksyna. <p>Stosowanie karbamazepiny ograniczono do neuralgii trójdzielnej.</p> <p>Pregabalina jest analogiem gabapentyny, mającym ten sam mechanizm działania, ale wykazującym liniową farmakokinetykę i wyższe powinowactwo do presynaptycznych kanałów wapniowych. Cztery badania kliniczne pokazały, że pregabalina przynosi znaczącą ulgę w odczuciach bólowych i poprawia jakość życia w neuropatii cukrzycowej. Cztery kolejne badania wykazały skuteczność pregabaliny w leczeniu neuropatii popółpaścowej. Złożony NNT dla pregabaliny w leczeniu neuropatii cukrzycowej i neuralgii popółpaścowej wyniósł odpowiednio 4,5 i 4,2. Pregabalina była również oceniana w leczeniu przewlekłego neuropatycznego bólu ośrodkowego będącego wynikiem uszkodzenia rdzenia kręgowego, dowody wskazywały na znaczącą poprawę w odczuciu bólu. Jednakże, w badaniu oceniającym leczenie bólów neuropatycznych związanych z przewlekłą radikulopatią lędźwiowo-krzyżową nie uzyskano poprawy, podobnie jak w niedawno przeprowadzonym badaniu dotyczącym uporczywego bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy. W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa i skuteczności pregabaliny u pacjentów z ośrodkowym bólem podurazowym nie zaobserwowano znaczącej poprawy w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była intensywność bólu, jednakże odnotowano poprawę w zakresie punktów drugorzędowych dotyczących snu i lęku pacjentów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Leki zostały zakwalifikowane jako terapia pierwszego wyboru, gdy istniały dowody o wysokiej jakości dotyczące skuteczności (co najmniej 1 badanie klasy I lub dwa zgodne badania klasy II – poziom rekomendacji stopień B lub lepszy), odnotowano pozytywne wyniki co najmniej w dwóch rodzajach bólu neuropatycznego oraz gdy leki zostały uznane za łatwe w zastosowaniu i wystarczająco dobrze tolerowane, aby mogły być przepisywane pacjentom. Leki zostały zakwalifikowane jako terapia drugiej lub trzeciej linii, gdy istniały wysokiej jakości dowody dotyczące skuteczności, ale leki wymagały więcej szczegółowych badań i monitorowania. Czwarta linia leczenia miała co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym potwierdzono skuteczność, ale istniała konieczność dalszych badań. Ograniczeniem przyjętej klasyfikacji było stopniowanie tolerancji na lek oraz łatwości użycia, które powstały w oparciu o uzgodniony konsensus opinii autorów.</p>

Skróty: PTBBITN – Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, EAN – European Academy of Neurology, CPS – Canadian Pain Society, AAPM – American Academy of Pain Medicine

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego Agencji na temat stosowania produktów leczniczych Egzysta (pregabalina) w ocenianym wskazaniu. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W zakresie wskazań, w których znajduje zastosowanie pregabalina (poza bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej) ekspert – prof. Jerzy Wordliczek wskazał: bolesną neuropatię cukrzycową, neuralgię trójdzielną, neuralgię popółpaścową.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek Kierownik Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Brak odpowiedzi

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Jerzy Wordliczek Kierownik Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Istotne klinicznie punkty końcowe	<i>Zmniejszenie nasilenia bólu Poprawa jakości życia</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Co najmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowej w oparciu o walidowane kwestionariusze</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Koszty terapii i dostępność refundowanych produktów leczniczych w tych wskazaniach</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Refundacja Poprawa świadomości lekarzy w zakresie standardów leczenia bólu neuropatycznego</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Stosowanie zbyt niskich dawek Obawa przed kojarzeniem z innymi lekami np. duloksetyną, w wyniku czego można uzyskać efekt synergiczny lub addytywny.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>W przypadku stosowania pregabaliny z uwagi na jej liniową farmakokinetykę oraz znaczny efekt przeciwlękowy w krajach, gdzie jej stosowanie jest bardziej powszechne niż w Polsce opisywano pojedyncze przypadki uzależnienia od leku.</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Odpowiedź terapeutyczna na lek ma charakter osobniczy, pregabalina w stosunku do gabapentyny rzadziej powoduje występowanie sedacji, która może utrudniać funkcjonowanie pacjenta.</i>
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania lub nie tolerują zastosowanego produktu leczniczego</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 88), obecnie w leczeniu bólów neuropatycznych (z wyłączeniem bólu związanego z chorobą nowotworową) finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu
 - Morphini sulfas – neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia
 - Morphinum – neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia
- 149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego
 - Morphinum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym.: bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe)
- 149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu
 - Morphinum – neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia
- 150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon
 - Oxycodoni hydrochloridum – neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: silny ból, do którego opanowania konieczne jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych)
 - Oxycodonum – neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi)

- 152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego
 - Fentanylum – neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia
- 153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doodbytniczego
 - Tramadoli hydrochloridum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego)
- 153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego
 - Tramadoli hydrochloridum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: bóle o średnim i dużym natężeniu)
- 153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne
 - Tramadoli hydrochloridum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: bóle o średnim i dużym natężeniu)
 - Tramadolium – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego)
 - Tramadolium + Paracetamolium – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: leczenie objawowe bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego)
- 153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
 - Tramadoli hydrochloridum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: bóle o średnim i dużym natężeniu)
 - Tramadolium – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj.: ból o średnim i dużym nasileniu)
- 159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne
 - Carbamazepinum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym: ból związany z typową neuralgią nerwu trójdzielnego), off-label: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
- 159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne
 - Carbamazepinum – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym: ból związany z typową neuralgią nerwu trójdzielnego); off-label: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
- 161.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu:
 - Acidum valproicum – off-label: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy;
- 161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu:
 - Acidum valproicum + Natrii valproas – off-label: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
- 183.0. Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe
 - Amitriptilinum – off- label: neuralgia; ból neuropatyczny
- 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne
 - Venlafaxinum – off-label: bólowa polineuropatia cukrzycowa; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał amitryptylinę i wenlafaksynę, natomiast jako komparator dodatkowy gabapentynę. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 4 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Amitryptylina Wenlafaksyna Gabapentyna – komparator dodatkowy	<p><i>Stosowanie amitryptyliny jest objęte refundacją we wskazaniu off-label: neuralgie, ból neuropatyczny, co wskazuje na szeroki zakres zastosowania. Jednocześnie, w wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 2.7.), jak i w opinii eksperta klinicznego (rozdz. 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).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Gabapentyna jest zarejestrowana w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego: np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaściu u dorosłych, niemniej refundowana jest we wskazaniu pozarejestracyjnym (off-label) obejmującym leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL.</i></p>	<p>Wybór amitryptyliny i wenlafaksyny należy uznać za zasadny. Trzeba jednak podkreślić, iż wenlafaksyna refundowana jest jedynie we wskazaniach off-label: bólowej polineuropatii cukrzycowej i neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy, natomiast amitryptylina w neuralgii i bólu neuropatycznym. W związku z powyższym amitryptylina stanowi komparator w większości analizowanych wskazań.</p> <p>Wybór nier refundowanej gabapentyny jako komparatora dodatkowego, jest słuszny, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, umiejscawiające produkty pregabalina i gabapentyna na równi w pierwszej linii leczenia większości typów bólów neuropatycznych.</p>

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako komparatory rozważał również tramadol, fentanyl, oksykodon, morfinę, duloksetynę, kwas walproinowy i karbamazepinę oraz kapsaicynę i lidokainę w plastrach.

Tramadol, fentanyl, oksykodon, morfina według wytycznych praktyki klinicznej stanowią leczenie drugiej i/lub trzeciej linii w związku z powyższym nie mogą zostać uznane za odpowiedni komparator dla produktu leczniczego stosowanego w I linii leczenia. Natomiast kapsaicyna w wysokim stężeniu w plastrach oraz lidokaina w plastrach stosowane są jedynie w bólach pochodzenia obwodowego o ograniczonej lokalizacji i nie są refundowane ze środków publicznych.

Z grona potencjalnych komparatorów wykluczono również duloksetynę, która z jednej strony jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej, niemniej nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce. Kwas walproinowy został wykluczony, pomimo pozytywnych rekomendacji do stosowania, ze względu na jego ograniczone wskazanie: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy, w których pregabalina ma marginalne znaczenie.

Karbamazepina będąca lekiem przeciwdrgawkowym jest zarejestrowana i refundowana we wskazaniu: ból związany z typową neuralgią nerwu trójdzielnego, a ponadto objęta jest refundacją we wskazaniach pozarejestracyjnych (off-label), takich jak: ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL. Ponieważ w świetle wytycznych praktyki klinicznej karbamazepina jest lekiem pierwszego wyboru w neuralgii trójdzielnej i jest rekomendowana do stosowania w leczeniu tylko tego rodzaju bólu neuropatycznego, stosowanie karbamazepiny w rzeczywistej praktyce klinicznej nie zostanie zastąpione technologią wnioskowaną lub zostanie zastąpione tylko w bardzo niewielkim stopniu. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, 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.

Prof. Jerzy Wordliczek wskazał, iż tramadol, karbamazepina, kwas walproinowy *nie mogą być stosowane zamiennie z pregabalina. Jej specyficzny mechanizm działania na doneuronalny prąd wapniowy oraz wybiórczość efektu farmakologicznego powodują, że pregabalina jest jednym z leków pierwszego rzutu u pacjentów z bólem neuropatycznym.*

Argumentację wnioskodawcy w powyższym zakresie uznano za wystarczającą.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Egzysta (pregabalina) w dawkach 75 mg, 150 mg i 300 mg, stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, za wyjątkiem bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby dorosłe z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem pacjentów z bólem neuropatycznym wynikającym z choroby nowotworowej	-	Populacja zdefiniowana w kryteriach selekcji jest węższa niż populacja w złożonym przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnym. Wskazanie refundacyjne określone we wniosku nie wyłącza pacjentów z bólem wynikającym z choroby nowotworowej. Szerszy komentarz na temat wskazania z wniosku oraz wskazania będącego podstawą analiz HTA złożonych przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 3.1.2.3.
Interwencja	Pregabalina (produkt leczniczy Egzysta) w monoterapii	-	Mimo że wnioskodawca deklaruje włączanie badań pierwotnych, w których ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Egzysta, do swojej analizy włączył badania, w których stosowane były także inne produkty lecznicze zawierające pregabalinę (np. Lyrica).
Komparator	Amitryptylina oraz wenlafaksyna (oraz opcjonalnie – gabapentyna) w monoterapii	-	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa	-	-
Typ badań	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne), • badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów (wykluczono abstrakty dotyczące badań opublikowanych i włączonych do AKL). • badania w języku: angielskim oraz polskim, • wyłącznie badania z udziałem ludzi. 	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><u>Opracowania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne, metaanalizy i raporty HTA dotyczące oceny efektów klinicznych pregabaliny stosowanej w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu, w bezpośrednim porównaniu do wybranych komparatorów lub placebo, przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące oceny efektywności różnych preparatów stosowanych w leczeniu (monoterapii) bólu neuropatycznego, w tym pregabaliny i wybranych komparatorów, w których przeprowadzona została metaanaliza sieciowa/ mieszane porównanie pośrednie między interwencjami uwzględniające pregabalinę, analizy zbiorcze w postaci pełnotekstowej, dotyczące oceny efektów klinicznych pregabaliny stosowanej w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu, oparte na badaniach bezpośrednio porównujących pregabalinę względem wybranych komparatorów lub placebo. 	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych w następujących medycznych bazach danych oraz bazach danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, National Institute for Health and Clinical Excellence, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, European Medicines Agency, Health Canada w dniach 03.06.-08.06.2019 r.

Przegląd badań pierwotnych przeprowadzono w bazach Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library.

Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych oraz piśmiennictwo zawarte w publikacjach zidentyfikowanych badań pierwotnych.

Analicycy zidentyfikowali dodatkowe badania, które mogłyby zostać włączone do analizy, niemniej odstąpiono od ich opisu, ze względu na dostępność przeglądu systematycznego Cochrane z 2019 r., którego wyniki opisano w komentarzu do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, wnioskodawca odnalazł i włączył do analizy następujące badania:

- 8 badań RCT bezpośrednio porównujących pregabalinę z amitryptyliną w leczeniu:
 - bolesnej neuropatii cukrzycowej: *Bansal 2009, Soomro 2018, Daniel 2018, Arshad 2018 (abstrakt), Shabbir 2011, Boyle 2012*
 - neuralgii popółpaścowej: 1 badanie opisane 2 publikacjach: *Achar 2012, Achar 2013 oraz Gabrani 2016 (abstrakt),*
- 2 badania RCT bezpośrednio porównujące pregabalinę i amitryptylinę w leczeniu
 - bolesnej neuropatii cukrzycowej: *Razazian 2014, Kardanpour 2018 (abstrakt),*
- 6 badań RCT bezpośrednio porównujących pregabalinę i gabapentynę w leczeniu:
 - bolesnej neuropatii cukrzycowej: *Rauck 2013, Devi 2012,*
 - bolesnej neuropatii obwodowej u osób poddawanych hemodializom: badanie opisane w 3 publikacjach *Solak 2012 Atalay 2013, Biyik 2013,*
 - bólu neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych: *Kelle 2012*
 - bólu neuropatycznego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego: *Yilmaz 2014, Kaydok 2014,*
- 1 prospektywne badanie non-RCT z kohortą kontrolną (pregabalina vs amitryptylina) *Sankar 2017,*
- 1 zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne (pregabalina vs gabapentyna) *Perez 2010,*

- 2 prospektywne *Happich 2014, Dolgun 2014* oraz 2 retrospektywne badania *Gore 2007, Johnson 2013* z kohortą kontrolną (pregabalina vs gabapentyna),
- 5 kohortowych badań obserwacyjnych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Saldana 2010, Saldana 2012, Perez 2009, Navarro 2010, Perez 2013*,
- 2 prospektywne badania kohortowe typu *self-control study*: *Toth 2010, Ifuku 2011*,
- 9 jednoramiennych, prospektywnych badań interwencyjnych/ obserwacyjnych: *Crawford 2016, Obermann 2008, Xochilcal-Morales 2010, Baron 2008, Perez-Lloret 2012, Otsuki 2017, Lo 2014, Anastassiou 2010, Orts 2010* oraz 2 jednoramienne, otwarte badania uwzględniające pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach RCT: *Stacey 2008, Satoh 2011*,
- 1 prospektywne, otwarte badanie pilotażowe *Solaro 2009* oraz seria przypadków *Giuggioli 2012*,
- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową/ porównaniem pośrednim: *Rudroju 2013, Snedecor 2014, Snedecor 2014, Ney 2013*,
- 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Derry 2019, Onakpoya 2019, Wang 2017, Yin 2016, Zhang 2015, Mehta 2014, Martinez 2017, Clarke 2012* oraz 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Bennett 2013, Tzellos 2008, Kaya 2019, Roth 2010*,
- 18 analiz zbiorczych: *Parsons 2016, Vinik 2013, Parsons 2013, Cardenas 2015, Markman 2017, Parsons 2016, Freeman 2008, Arnold 2017, Semel 2010, Parsons 2019, Parsons 2018, Serpell 2017, Almas 2018, Perez 2017, Parsons 2015, Parsons 2015, Sharma 2010, Ogawa 2016*.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki badań RCT dotyczących następujących porównań bezpośrednich:

- Pregabalina vs amitryptylina (5 badań: *Bansal 2009, Soomro 2018, Shabbir 2011, Boyle 2012, Achar 2012 i 2013*)
- Pregabalina vs wenlafaksyna (*Razazian 2014*)
- Pregabalina vs gabapentyna (4 badania: 1 badanie opisane w 3 publikacjach: *Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013* oraz badania *Kelle 2012, Yilmaz 2014, Kaydok 2014*)

Pominięto prezentację wyników dla pregabaliny SR (publikacja *Daniel 2018*) ze względu na fakt, że nie stanowi ona wnioskowanej interwencji, a także wyniki publikacji *Rauck 2012*, w której zastosowano gabapentynę w postaci proleku niedostępnego na polskim rynku. Wyniki pochodzące jedynie z abstraktów publikacji (*Ashrad 2018*) pominięto ze względu na istnienie doniesień naukowych wyższej jakości. Omówienie wyników ww. publikacji znajduje się w rozdziale 5.1 AKL wnioskodawcy

Ze względu na odnalezienie badań RCT dla ocenianej interwencji i komparatorów, w niniejszej analizie przedstawiono skrótowo wnioski płynące z badań niższej wiarygodności jedynie w odniesieniu do wskazań, dla których nie odnaleziono badań RCT. Opis pozostałych doniesień dostępny jest w rozdz. 14.5 AKL wnioskodawcy.

Do wyników uzyskanych w odnalezionych przeglądach wtórnych odniesiono się w komentarzu Agencji (rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań RCT włączonych do analizy wnioskodawcy, których wyniki przedstawiono w niniejszej AWA. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
PREGABALINA VS AMITRYPTYLINA			
Bansal 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konfl kt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów	Prospektywne, randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), podwójnie zaślepione, w schemacie cross-over <u>Hipoteza badania:</u> <i>non-inferiority</i> <u>Interwencje:</u> Pregabalina 150-600 mg/dobę <u>Komparator:</u> Amitryptylina 10-50 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 5 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 14 tygodni	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową, trwającym co najmniej 1 miesiąc, o nasileniu 50% w skali VAS. Dozwolone było uprzednie stosowanie gabapentyny, pregabaliny, amitryptyliny. <u>Liczba pacjentów</u> Pregabalina N=22 Amitryptylina N=22	- redukcja nasilenia bólu ocenianego w skali VAS - ocena nasilenia bólu wg kwestionariusza McGill'a - ocena nasilenia bólu w skali Likerta - ocena nastroju w skali Hamiltona - ogólna ocena bezpieczeństwa i skuteczności i
Soomro 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konfl kt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów	Randomizowane, jednoośrodkowe (Pakistan), pojedynczo zaślepione <u>Hipoteza badania:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencje:</u> Pregabalina 75-300 mg/dobę <u>Komparator:</u> Amitryptylina 25 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. <u>Liczba pacjentów</u> Pregabalina N=330 Amitryptylina N=330	- ocena nasilenia bólu w skali VAS (jako miarę skuteczności terapii założono 50% redukcję nasilenia bólu w skali VAS w stosunku do wartości wyjściowej)
Shabbir 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano <u>Konfl kt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, dwuośrodkowe (Pakistan), otwarte <u>Hipoteza badania:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencje:</u> Pregabalina 75-300 mg/dobę <u>Komparator:</u> - Amitryptylina 10-75 mg/dobę - Placebo <u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni	Pacjenci z obwodową neuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 6 miesięcy. <u>Liczba pacjentów</u> Pregabalina N= 70 Amitryptylina N= 70 Placebo N= 70	- ocena nasilenia bólu w skali numerycznej (NRS) (jako miarę skuteczności terapii założono 50% redukcję nasilenia bólu w skali NRS)
Boyle 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Ltd. <u>Konfl kt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, podwójnie zaślepione <u>Hipoteza badania:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencje:</u> Pregabalina 300-600 mg/dobę <u>Komparator:</u> Amitryptylina 50-75 mg/dobę Duloksetyna 60-120 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 28 dni <u>Okres obserwacji:</u> 36 dni	Pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową. <u>Liczba pacjentów</u> Pregabalina N=27 Amitryptylina N=28 Duloksetyna N=28	- ocena nasilenia bólu w skali BPI - ocena jakości życia według SF-36

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Achar 2012, 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, jednośrodkowe (Indie), otwarte <u>Hipoteza badania:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencje:</u> Pregabalina 75-150 mg/dobę <u>Komparator:</u> Amitryptylina 10-25 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni (Achar 2012), 6 miesięcy (Achar 2013) <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni (Achar 2012), 6 miesięcy (Achar 2013)	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z neuralgią popółpaściową. <u>Liczba pacjentów</u> Pregabalina N=25 Amitryptylina N=25	- ocena nasilenia bólu stałego, krótkoprzeszywającego lub napadowego w skali VAS
PREGABALINA VS WENLAFAKSYNA			
Razazian 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, jednośrodkowe (Iran), podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi <u>Hipoteza badawcza:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencja:</u> Pregabalina 75-150 mg/dobę <u>Komparator:</u> Wenlafaksyna 75-150 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie <u>Okres obserwacji:</u> 35 dni	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową, trwającym co najmniej 3 miesiące. <u>Liczba pacjentów</u> Pregabalina N=86 Wenlafaksyna N=86	- ocena nasilenia bólu w skali VAS - odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję nasilenia bólu - jakość życia
PREGABALINA VS GABAPENTYNA			
Solak 2012 Atalay 2013 Biyik 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Selcuk university Scientific Research Project Coordinating Office <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami skrzyżowanymi <u>Hipoteza badawcza:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencja:</u> Pregabalina 75 mg/dobę <u>Komparator:</u> Gabapentyna 300 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 14 tygodni	Pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego. Liczba pacjentów: Pregabalina N=40 Gabapentyna N=40	- ocena nasilenia bólu w kwestionariuszu bólu McGill'a (SF-MPQ) - ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36
Kelle 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami równoległymi <u>Hipoteza badawcza:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencja:</u> Pregabalina 150-300 mg/dobę <u>Komparator:</u> Gabapentyna 900-2400 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z pourazowym uszkodzeniem nerwów obwodowych (weterani wojenni). <u>Liczba pacjentów:</u> Pregabalina N=15 Gabapentyna N=15	- ocena nasilenia bólu w skali VAS i LANSS
Yilmaz 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami skrzyżowanymi <u>Hipoteza badawcza:</u> <i>nie podano</i> <u>Interwencja:</u> Pregabalina do 300 mg/dobę <u>Komparator:</u> gabapentyna do 1800 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. <u>Liczba pacjentów:</u> Pregabalina N=30 Gabapentyna N=30	- ocena nasilenia bólu w skali VAS i LANSS - ocena snu w skali VAS - ocena nastroju w skali Short Form Beck Depression Inventory

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Kaydok 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano	Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), pojedynczo zaślepienie, z grupami skrzyżowanymi Hipoteza badawcza: nie podano <u>Interwencja:</u> Pregabalina do 150-600 mg/dobę <u>Komparator:</u> gabapentyna do 1300-3600 mg/dobę <u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni <u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni	Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. <u>Liczba pacjentów:</u> Pregabalina N=28 Gabapentyna N=28	- ocena nasilenia bólu w skali VAS - ocena nasilenia bólu w skali NPS - ocena nasilenia bólu, częstotliwość bólu, wpływ bólu na normalne funkcjonowanie pacjenta i zakłócenia snu w oparciu o <i>Lattinen test</i> (LT)

VAS – ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa; LANSS – ang. *Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Signs* – skala do oceny nasilenia objawów bólu neuropatycznego; PGIC – *Patient Global Impression of Change*; CGIC – ang. *Clinician Global Impression of Change* – ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza; PGIC – ang. *Patient Global Impression of Change* – ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta; NRS – ang. *Numeric Rating Scale* – numeryczna skala do oceny natężenia bólu

Tabela 13. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
Visual Analogue Scale (VAS)	Analogowa, wizualna skala oceny nasilenia bólu. Skala ma postać linii o długości 10 cm. Pacjent wskazuje nasilenie bólu w skali od 0 (zupełny brak bólu) do 10 (najsilniejszy wyobraźalny ból).	Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.
Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)	Kwestionariusz składa się z 5 pytań dotyczących nasilenia bólu oraz 2 punktów dotyczących odczuć sensorycznych. Odpowiedzi są punktowane i sumowane. Maksymalnie można uzyskać 24 punkty, liczba punktów ≥ 12 decyduje o rozpoznaniu bólu neuropatycznego.	Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu
Numerical Rating Scale (NRS)	11-punktowa skala do oceny nasilenia bólu: 0 - brak bólu, 10 - najgorszy wyobraźalny ból.	Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.
McGill Pain Questionnaire – Short Form (MPQ-SF)	Kwestionariusz MPQ-SF składa się z 3 części: 1) charakterystyka bólu; sumaryczna punktacja oceniająca ból sensoryczny dla 11 określeń: pulsujący, strzelający, kłujący, ostry, skurczowy, gryzący, gorący/palący, swędzący, ciężki, rozsadzający, pojawiający się przy dotknięciu chorego miejsca. Sumaryczna punktacja oceniająca ból afektywny dla 4 określeń: wyczerpujący/męczący, powodujący mdłości, straszliwy, bezlitosny/okrutny. Określeniom przyznaje się od 0 do 3 punktów (0 - brak, 1 - łagodny, 2 - średni, 3 - ciężki), a wyniki sumuje się; 2) oceny nasilenia bólu w skali VAS; 3) oceny obecnego natężenia bólu (PPI) w 6 punktowej skali: 0 - brak, 1 - łagodny, 2 - wywołujący dyskomfort, 3 - dręczący, 4 - straszny, 5 - nieznośny/rozpaczyliwy.	Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu.
Brief Pain Inventory (BPI)	Kwestionariusz oceniający jakość życia związaną z nasileniem bólu na podstawie samooceny chorego. Zawarte w nim pytania oceniają zarówno nasilenie bólu, jak i jego wpływ na określone obszary życia pacjenta (ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, wykonywania pracy, relacje z innymi, sen, zadowolenie z życia).	Im wyższy wynik tym większy ból/ jego wpływ na jakość życia pacjenta.
Patient Global Impression of Change (PGIC)	7-punktowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego określaną przez pacjenta; 1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie.	Im wyższy wynik tym gorszy stan kliniczny w ocenie chorego.
Clinical Global Impression of Change (CGIC)	7-punktowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego określaną przez lekarza; 1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie.	Im wyższy wynik tym gorszy stan kliniczny chorego w ocenie lekarza.
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh pozwala zbadać 7 składowych jakości snu: subiektywną jakość snu, czas potrzebny do zaśnięcia, czas trwania snu, efektywność snu, zaburzenia snu, zażywanie leków nasennych oraz trudności w funkcjonowaniu w ciągu dnia. Zawiera również pytania o najczęstsze przyczyny prowadzące do zaburzeń snu, w tym pytania skierowane do osoby, śpiącej w jednym pomieszczeniu z osobą badaną.	Im wyższy wynik tym gorsza jakość snu.
Beck Depression Inventory (BDI)	Skala BDI składa się z 21 pytań, na które pacjent samodzielnie udziela odpowiedzi. Możliwe są 4 warianty odpowiedzi, które są inaczej oceniane. Kolejne warianty odpowiedzi odpowiadają zwiększonej intensywności objawów, są więc odpowiednio również wzrastająco punktowane od 0 do 3 punktów. Poziom depresji obliczany jest z uzyskanej po zsumowaniu liczby punktów. Istnieją różne normy, jednak ogólnie przyjmuje się następującą punktację: 0-10 pkt - brak depresji lub obniżenie nastroju; 11-27 - depresja umiarkowana; 28 i więcej - depresja ciężka.	Im wyższy wynik tym poważniejsze zaburzenia nastroju.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg analityków Agencji

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
Bansal 2009	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niejasne
Soomro 2018	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
Shabbir 2011	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	wysokie	niejasne
Boyle 2012	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niejasne
Achar 2012/2013	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	niejasne	niejasne
Razazian 2014	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne
Devi 2012	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	niejasne	niejasne
Biyik 2013	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	niejasne	niejasne
Kelle 2012	niejasne	niejasne	wysokie	niejasne	niejasne	niejasne
Yilmaz 2014	niejasne	niejasne	wysokie	niejasne	niejasne	niejasne
Kaydok 2014	niejasne	niejasne	wysokie	wysokie	niejasne	niejasne

Oceny jakości przeglądów systematycznych dokonano w skali AMSTAR 2. Przegląd Derry 2019 oraz Onakpoya 2018 charakteryzowały się wysoką jakością. Pozostałe odnalezione przeglądy charakteryzowały się krytycznie niską jakością.

Tabela 15. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Pytanie	Rudroju 2013	Snedecor 2014	Ney 2013	Derry 2019	Onakpoya 2018	Wang 2017
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.* Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. *Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
7.* Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Rudroju 2013	Snedecor 2014	Ney 2013	Derry 2019	Onakpoya 2018	Wang 2017
charakterystykę badań włączonych do przeglądu?						
9.* Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
11. *Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
13.* Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu systematycznego dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
15.* Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA

*domeny kluczowe

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy):

- badania przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym: Bansal 2009, Soomro 2018, Arshad 2018, Razazian 2014, Devi 2012, Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013, Kelle 2012, Kaydok 2014,
- badania przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (cross-over): Bansal 2009, Boyle 2012, Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013, Yilmaz 2014, Kaydok 2014,
- badania przeprowadzone bez zamaskowania (otwarte): Daniel 2018, Arshad 2018, Achar 2012, Achar 2013, Devi 2012, Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013, Kelle 2012,

- badania przeprowadzone z pojedynczym zamaskowaniem: Soomro 2018, Kaydok 2014,
- brak informacji o zamaskowaniu w referencyjnej publikacji: Shabbir 2011, Gabrani 2016, Yilmaz 2014,
- mała liczba pacjentów w grupach (<30 chorych w ramieniu): Boyle 2012, Achar 2012, Achar 2013, Kelle 2012, Yilmaz 2014, Kaydok 2014,
- brak oceny bezpieczeństwa terapii: Soomro 2018, Shabbir 2011,
- niedokładny opis analizy bezpieczeństwa: Achar 2012, Achar 2013 (brak informacji o rodzajach oraz częstości występowania działań/ zdarzeń niepożądanych),
- brak pełnych tekstów badań: Arshad 2018 (brak dostępu do pełnego tekstu), Gabrani 2016 (dostępny tylko abstrakt), Kardanpour 2018 (pełnotekstowa publikacja w języku perskim),
- w badaniu Daniel 2018 zastosowano pregabalinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (SR); ze względu na odnalezienie relatywnie niewielu wiarygodnych badań typu head-to-head oraz dawkowanie pregabaliny SR w badaniu wynoszące 75-300 mg/dobę, a więc częściowo zawierające się w zalecanym dawkowaniu produktu leczniczego Egzysta na dobę, wyniki ww. badania zostały uwzględnione w Analizie,

Komentarz analityków Agencji:

Pregabalina w postaci o przedłużonym uwalnianiu nie stanowi wnioskowanej interwencji, dlatego też pominięto prezentację wyników badania Daniel 2018 w niniejszej analizie.

- w badaniu Daniel 2018 oszacowanie średniej różnicy zmian (względem wartości wyjściowych) między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji, w której przedstawiono tylko mediany nasilenia bólu bez parametrów rozrzutu,
- w publikacji dotyczącej badania Soomro 2018 brak jest jasnych kryteriów włączenia do badania, jak i charakterystyki wyjściowej pacjentów pod względem cech klinicznych,
- w badaniu Bansal 2009 kryterium włączenia był wiek powyżej 16 lat, a w badaniu Yilmaz 2014 - powyżej 14 lat,
- w publikacji dotyczącej badania Shabbir 2011 nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do poszczególnych grup; podstawowe dane przedstawiono łącznie mimo że badanie było przeprowadzone w grupach równoległych,
- w badaniu Achar 2012, Achar 2013 do grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną włączono dużo więcej pacjentów z neuralgią popółpaścową 4. stopnia (20% vs 8%) oraz bardzo silnym bólem tj. w 5. stopniu ciężkości (16% vs 8%),
- w badaniu Achar 2012, Achar 2013 przeprowadzono analizę per-protocol (PP),
- w badaniu Razavian 2014 oszacowanie średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz średniej różnicy zmian między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w referencyjnej publikacji, w której przedstawiono tylko średnie wartości nasilenia bólu bez parametrów rozrzutu,
- w badaniu Rauck 2013 zastosowano enakarbil gabapentyny będący prolekiem,
- w abstrakcie Arshad 2018 nie podano informacji dotyczących dawkowania pregabaliny oraz amitryptyliny (jednocześnie, ze względu na brak pełnego tekstu badania nie można wykluczyć, że stosowane dawki były zgodne z zalecanymi, stąd też wyniki ww. badania na podstawie abstraktu zostały uwzględnione w Analizie),
- w abstrakcie Kardanpour 2018 nie podano rodzaju skali, za pomocą której oceniano skuteczność leczenia,
- brak pełnotekstowych publikacji Anastassiou 2010, Orts 2010,
- badania bez grupy kontrolnej (jednoramienne): Crawford 2016, Ifuku 2011, Obermann 2008, Xochilcal-Morales 2010 Baron 2008, Perez-Lloret 2012, Otsuki 2017, Lo 2014, Stacey 2008, Satoh 2011, Solaro 2009,
- opis zaledwie 3 przypadków: Giuggioli 2012,
- badania retrospektywne: Gore 2007, Johnson 2013,
- badania prawdopodobnie prospektywne: Satoh 2011, Ifuku 33, Perez-Lloret 2012, Stacey 2008,
- niewielka liczba uwzględnionych pacjentów (<50 w przypadku badań jednoramiennych; <50/grupe w przypadku badań z grupą kontrolną): Sankar 2017, Dolgun 2014, Toth 2010, Ifuku 2011, Otsuki 2017, Solaro 2009, Solaro 2009,
- brak danych na temat sponsora: Ifuku 2011, Obermann 2008, Lo 2014, Stacey 2008, Solaro 2009, Giuggioli 2012,
- brak dokładnych danych na temat dawkowania stosowanych leków: Saldana 2010, Saldana 2012, Perez 2009, Navarro 2010, Perez 2013, Crawford 2016,

- *analizy post-hoc wyników badań: Perez 2010, Happich 2014, Saldana 2010, Saldana 2012, Perez 2009, Navarro 2010, Perez 2013,*
- *brak oceny bezpieczeństwa terapii: Perez 2010, Happich 2014, Dolgun 2014, Gore 2007, Johnson 2013,*
- *badania jednoośrodkowe: Sankar 2017, Dolgun 2014, Toth 2010, Obermann 2008, Solaro 2009,*
- *brak danych czy badanie było wieloośrodkowe czy jednoośrodkowe: Dolgun 2014, Ifuku 2011, Lo 2014, Stacey 2008, Giuggioli 2012,*
- *krótki okres leczenia (4 tygodnie): Ifuku 2011, Baron 2008,*
- *brak danych na temat wymaganego wieku chorych w kryteriach włączenia do badania: Toth 2010, Ifuku 2011, Obermann 2008, Lo 2014, Stacey 2008, przy czym bazując na charakterystykach wyjściowych pacjentów we wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli,*
- *głównym celem badania Happich 2014 było porównanie duloksetyny z pregabalina/gabapentyną; w związku z czym nie przeprowadzono formalnego porównania (analizy statystycznej) dla porównania pregabaliny z gabapentyną,*
- *ocena jedynie drugorzędowych punktów końcowych - średnich dziennych dawek stosowanych interwencji: Johnson 2013,*
- *badania uwzględniające porównanie pregabaliny z innymi, bliżej niezdefiniowanymi terapiami przeciwbólowymi (innymi terapiami - łącznie): Saldana 2010, Saldana 2012, Perez 2009, Perez 2013*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano ograniczeń jakości badań innych niż opisane przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

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

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wnioskodawca nie przedstawił porównawczej analizy skuteczności pregabaliny z **refundowanymi** komparatorami w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego
- należy zwrócić uwagę, że przeprowadzona analiza kliniczna dostarczyła dowodów odnoszących się jedynie do niektórych wskazań zawierających się we wskazaniu wnioskowanym „ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego i obwodowego”, wnioskodawca nie przedstawił żadnych danych odnośnie porównawczej skuteczności pregabaliny m. in. w bólu w przebiegu zakażenia HIV, neuropatycznym bólu pleców, rwie kulszowej, przetrwałych bólach pooperacyjnych i urazowych
- wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu bólu ośrodkowego ze względu na znaczną heterogeniczność dostępnych badań, należy jednak wskazać, że w związku z tym zasadne byłoby przedstawienie zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach
- część spośród istotnych punktów końcowych włączonych do analizy nie zawiera analizy porównawczej pregabaliny względem komparatora, a jedynie porównanie względem wartości wyjściowej w obrębie każdego z ramion
- analitycy mają poważne zastrzeżenia do kryteriów selekcji badań włączonych do analizy. Wnioskodawca zdecydował o włączaniu badań jednoramiennych o niskiej jakości, jednocześnie nie włączając do analizy randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych porównujących pregabalinę z placebo. Mimo że placebo nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii, badanie RCT charakteryzuje się dużo wyższą jakością niż włączone przez wnioskodawcę obserwacyjne badania jednoramienne, więc takie podejście jest niezasadne. Na przykład, wnioskodawca opisuje publikację Xochilcal-Morales 2010 twierdząc, że obejmuje ona populację pacjentów z HIV. Należy jednak wskazać, że zgodnie z charakterystyką wejściową pacjentów przedstawioną w tabeli 1. publikacji źródłowej, liczba pacjentów włączonych do badania ze zdiagnozowanym zakażeniem HIV wynosiła zero. Jednocześnie analitycy Agencji zidentyfikowali randomizowane, podwójnie zaślepione badanie dotyczące stosowania pregabaliny u pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu zakażenia HIV (Simpson 2012).

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz istnienie wysokiej jakości przeglądu systematycznego Cochrane z 2019 r. dotyczącego pregabaliny w bólu neuropatycznym, analitycy nie przedstawiali w niniejszej AWA wyników dotyczących porównań z placebo dla wskazań, dla których nie odnaleziono badań RCT porównujących pregabalinę z komparatorami. Wyniki przeglądu Cochrane omówione są w Komentarzu Agencji do AKL (rozdz. 4.3. AWA)

- wnioskodawca włączył do analizy publikację *Daniel 2018*, dotyczącą pregabaliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, która nie stanowi wnioskowanej interwencji, a także publikację *Rauck 2013*, zawierającą gabapentynę w postaci proleku, który nie jest dostępny na polskim rynku

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PREGABALINA VS AMITRYPTYLINA

Ból pochodzenia obwodowego

➤ *bolesna neuropatia cukrzycowa*

W publikacji Bansal 2009 wykazano, że zarówno stosowanie pregabaliny, jak i amitryptyliny przez okres 5 tygodni wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$ – wartość pochodzi z publikacji źródłowej).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w odniesieniu do:

- nasilenia bólu w skali Likerta na początku terapii oraz w 5. tygodniu terapii ($p > 0,05$, wartości nieprzedstawione w tabeli).
- nasilenia bólu w skali SF-MPQ na początku terapii oraz w 5. tygodniu terapii ($p > 0,05$, wartości nieprzedstawione w tabeli).

Oszacowanie średniej różnicy zmian między ramionami dla ww. punktów końcowych nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji (Tabela 16. Analiza skuteczności PRE vs AMI w bolesnej neuropatii cukrzycowej na podstawie publikacji Bansal 2009 – zmienne ciągłe

W zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie według skali VAS w czasie 5 tygodni leczenia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabaliną a amitryptyliną. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 18 .

W publikacji Soomro 2018 wykazano **istotną statystycznie na niekorzyść** pregabaliny różnicę między grupami względem amitryptyliny w zakresie redukcji nasilenia bólu w skali VAS ($p < 0,0001$) oraz w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie według skali VAS w czasie 6 tygodni leczenia. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 17 oraz Tabeli 18.

W publikacji Shabbir 2011 wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy redukcji bólu według skali NRS w czasie 6 tygodni, natomiast **istotną statystycznie różnicę na korzyść** stosowania pregabaliny w zakresie szansy redukcji bólu $\geq 50\%$ według NRS w czasie 6 tygodni leczenia (Tabela 18)

W publikacji Boyle 2012 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PRE vs AMI (stosowanych w wyższych dawkach) otrzymanych w czasie 2 tygodni leczenia względem wartości wyjściowych w zakresie:

- redukcji nasilenia bólu w skali BPI ($p = 0,80$)
- redukcji zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym ($p = 0,17$)
- redukcji nasilenia bólu w skali VAS ($p = 0,57$)
- zmiany jakości życia ocenianej według SF-36 w odniesieniu do zdrowia fizycznego ($p = 0,91$), jak i psychicznego ($p = 0,95$)

Szczegółowe informacje znajdują się w Tabeli 19.

Tabela 16. Analiza skuteczności PRE vs AMI w bolesnej neuropatii cukrzycowej na podstawie publikacji Bansal 2009 – zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PREG N=44		AMI N=44	
		Bsl	5 tygodni	Bsl	5 tygodni
Bansal 2009	Redukcja nasilenia bólu w skali VAS w ocenie pacjenta; mediana [IQR]	70 [65-75]	40 [30-60]	70 [70-80]	42,5 [30-57]
	Nasilenie bólu w skali VAS w ocenie lekarza; mediana [IQR]	70 [65-75]	48 [32-57]	70 [67-80]	45 [31-60]
	Redukcja nasilenia bólu w skali Likerta; mediana [IQR]	4 [4-5]	2 [1-3]	4 [4-5]	2 [1-3]
	Redukcja nasilenia bólu w skali SF-MPQ	9 [8-11]	4 [3-7]	9 [9-11]	5 [3-6]

Bsl- wartości wyjściowe (ang. baseline), VAS – wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale); SF-MPQ – kwestionariusz oceny nasilenia bólu (ang. Short Form of McGill Pain Questionnaire), IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. Interquartile range)

Tabela 17. Analiza skuteczności PRE vs AMI w bolesnej neuropatii cukrzycowej na podstawie publikacji Bansal 2009 – zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PREG N=330			AMI N=330			MR [^] [95% CI]	p [^]
		Bsl	6 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD	Bsl	6 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD		
Soomro 2018	Nasilenie bólu w skali VAS; średnia ±SD	3,43 ± 0,87	2,18 ± 0,67	-1,25 [-1,37; -1,13] /1,1	3,51 ± 0,82	1,89 ± 0,64	-1,62 [-1,73; -1,51] /1,0	0,37 [0,21; 0,53]	<0,0001

[^]obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; MR – mediana redukcji (ang. median reduction)

Tabela 18. Analiza skuteczności PRE vs AMI w bolesnej neuropatii obwodowej na podstawie publikacji Bansal 2009, Soomro 2018, Shabbir 2011 – zmienne dychotomiczne

Badanie	Punkt końcowy	PREG n (%)	AMI n (%)	RB [95% CI] (NNT)	p
Bansal 2009 Liczebność populacji: PRE N=44 AMI N=44	Odp. na leczenie w skali VAS - ogółem	34 (77%)	32 (73%)	1,06 [0,83; 1,38]	>0,05
	Odp. na leczenie w skali VAS – redukcja nasilenia bólu >50%	21 (48%)	15 (34%)	1,40 [0,85; 2,36]	>0,05
	Odp. na leczenie w skali VAS – redukcja nasilenia bólu 25-50%	6 (13%)	5 (11%)	1,20 [0,42; 3,48]	>0,05
	Odp. na leczenie w skali VAS – redukcja nasilenia bólu <25%	7 (15%)	12 (27%)	0,58 [0,26; 1,30]	>0,05
Soomro 2018 Liczebność populacji: PRE N=330 AMI N=330	Nasilenie bólu w skali VAS	153 (46,36%)	191 (57,88%)	0,80 [0,69; 0,93] NNT=8 [5;25]	0,003
Shabbir 2011	Redukcja nasilenia bólu w skali NRS	34 (48,1%)	29 (41,4%)	1,17 [0,81; 1,70]	>0,05
	Redukcja nasilenia bólu ≥ 50%	64 (91,4%)	55 (78,6%)	1,16 [1,01; 1,37]	<0,05

VAS - wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale), RB – korzyść względna (ang. Relative Benefit)

Tabela 19. Analiza skuteczności PRE vs AMI w bolesnej neuropatii obwodowej na podstawie publikacji Boyle 2012 – zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PREG	AMI	MD [^] [95% CI]	p [^]
Boyle 2012	Zmiana nasilenia bólu w skali BPI				
	Wartości wyjściowe, średnia ± SE (SD [^])/N	3,1±0,4 (2,0)/ N=24	3,5±0,4 (2,1)/ N=27	-	-
	2 tygodnie (niskie dawki), średnia ± SE /N	2,3* ± 0,4/ N=21	2,7* ± 0,4/ N=24	-	-
	2 tygodnie (wysokie dawki) średnia ± SE (SD [^])/N	2,4±0,4 (1,7)/ N=19	2,6 ± 0,4 (1,9)/ N=23	-	-

Badanie	Punkt końcowy	PREG	AMI	MD [^] [95% CI]	p [^]
	Zmiana [95% CI]/ SD [^] (wysokie dawki)	-0,70 [-1,81; 0,41]/ 2,8	-0,90 [-2,01; 0,21] / 2,9	0,20 [-1,37; 1,77]	0,80
Zmiana zaburzeń snu wywołanych bólem w skali BPI					
	Wartości wyjściowe średnia ± SE (SD [^])/N	3,1 ± 0,5 (2,4)/ N=24	3,8 ± 0,5 (2,6)/ N=27	-	-
	2 tygodnie (niskie dawki) średnia ± SE /N	2,7** ± 0,6/ N=21	2,7** ± 0,6/ N=24	-	-
	2 tygodnie (wysokie dawki) średnia ± SE (SD [^])/N	2,9* ± 0,7 (3,0)/ N=19	2,0**±0,5 (2,4)/N=23	-	-
	Zmiana [95% CI]/ SD [^] (wysokie dawki)	-0,20 [-1,86; 1,46]/4,6	-1,80 [-3,19; -0,41]/3,7	1,60 [-0,71; 3,91]	0,17
Zmiana nasilenia bólu w skali VAS					
	Wartości wyjściowe średnia ± SE (SD [^])/N	16,8 ± 2,0 (9,8)/ N=24	29,6 ± 2,3 (11,9)/ n=27	-	-
	2 tygodnie (niskie dawki) średnia ± Se/N	13,5* ± 2,1/ N=21	22,3** ± 2,1 / N=24	-	-
	2 tygodnie (wysokie dawki) średnia ± SE (SD [^])/N	13,2 ± 1,7 (7,4)/ N=19	23,6 ± 2,4 (11,5)/ N=23	-	-
	Zmiana [95% CI]/ SD [^] (wysokie dawki)	-3,60 [-8,74; 1,54]/ 12,8	-6,00 [-12,50; 0,50]/17,2	2,40 [-5,87; 1,067]	0,57
Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 – sumaryczna komponenta zdrowia psychicznego					
	Wartości wyjściowe średnia ± SE (SD [^])/N	52,8 ± 9,3 (45,6)/ N=24	51,1 ± 7,3 (37,9)/ N=27	-	-
	4 tygodnie średnia ± SE (SD [^])/N	52,4 ± 10,0 (43,6)/ N=19	51,7 ± 8,0 (38,4)/ N=23	-	-
	Zmiana [95% CI]/ SD [^]	-0,40 [-27,18; 26,38]/66,9	0,60 [-20,63; 21,83]/56,3	-1,00 [-35,17; 33,17]	0,95
Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 – sumaryczna komponenta zdrowia fizycznego					
	Wartości wyjściowe średnia ± SE (SD [^])/N	34,2 ± 8,2 (40,1)/ N=24	39,5 ± 9,3 (48,3)/ N=27	-	-
	4 tygodnie średnia ± SE (SD [^])/N	31,1 ± 10,9 (47,5)/ N=19	38,5 ± 8,8 (42,2)/ N=23	-	-
	Zmiana [95% CI]/SD [^]	-3,10 [-29,81; 23,61]/ N=66,8	-1,00 [-26,09; 24,09]/66,5	-2,10 [-38,75; 34,55]	0,91

MD – średnia różnica (ang. mean difference)

➤ **popółpaściowy ból neuropatyczny**

W badaniu Achar 2012, 2013 wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między pregabalina a amitryptylina w zakresie szansy redukcji nasilenia bólu > 50% w skali VAS w czasie 4 tygodni leczenia, natomiast po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pregabaliny w zakresie redukcji nasilenia bólu >75%.

Wykazano także istotną statystycznie na korzyść pregabaliny różnicę w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu >80% (po 8 tyg.), oraz ≥90% (po 16 tyg.)

Po upływie 24 tyg. leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 20. Analiza skuteczności PRE vs AMI w popółpaściowym bólu neuropatycznym na podstawie publikacji Achar 2012, 2013 - zmienne dichotomiczne

Badanie	Punkt końcowy	PREG N=25 n (%)	AMI N=25 n (%)	RB [95% CI] (NNT)	p
Achar 2012	Redukcja nasilenia bólu >50% - po 4 tyg.	15 (60%)	16 (64%)	0,94 [0,59; 1,47]	>0,05
	Redukcja nasilenia bólu ≤ 50% - po 4 tyg.	10 (40%)	9 (36%)	1,11 [0,55; 2,26]	>0,05

Badanie	Punkt końcowy	PREG N=25 n (%)	AMI N=25 n (%)	RB [95% CI] (NNT)	p
	Redukcja nasilenia bólu >75% - po 8 tyg.	16 (64%)	4 (16%)	4,00 [1,71; 10,36] NNT=3 [2; 5]	0,0015
	Redukcja nasilenia bólu ≤75% - po 8 tyg.	9 (36%)	21 (84%)	0,43 [0,24; 0,70]	<0,05
Achar 2013	Redukcja nasilenia bólu ≥ 80% - po 8 tyg.	9 (36%)	2 (8%)	4,5 [1,26; 17,45]	0,0179
	Redukcja nasilenia bólu > 80% - po 8 tyg.	16 (64%)	23 (92%)	0,70 [0,48; 0,93]	<0,05
	Redukcja nasilenia bólu ≥90% - po 16 tyg.	13 (61,91%) N=21	5 (27,78) N=18	2,23 [1,06; 5,22]	0,0354
	Redukcja nasilenia bólu <90% - po 16 tyg.	8 (38,09%)	13 (72,22)	0,53 [0,27; 0,95]	<0,05
	Redukcja nasilenia bólu 100% - po 24 tyg.	11 (52,38%) N=21	7 (36,84%) N=19	1,42 [0,71; 2,99]	>0,05
	Redukcja nasilenia bólu <100% - po 24 tyg.	10 (47,62%)	12 (63,16%)	0,75 [0,42; 1,33]	>0,05

RB – korzyść względna (ang. Risk Benefit)

Ból pochodzenia ośrodkowego – porównanie pośrednie

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego. Wnioskodawca podjął próbę przeprowadzenia porównania pośredniego pregabaliny z amitryptyliną metodą Buchera w zakresie skuteczności ww. substancji z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Ze względu na heterogeniczność dostępnych badań w zakresie okresów leczenia, punktów końcowych, stosowanych skal i kwestionariuszy oceny bólu, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego.

PREGABALINA VS WENLAFAKSYNA

Ból pochodzenia obwodowego

➤ *bolesna neuropatia cukrzycowa*

W publikacji Razazian 2014, zarówno w grupie stosującej pregabaliny, jak i wenlafaksynę wykazano redukcję nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych.

W publikacji Razazian 2014 wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS (p=0,0001 – wartość z publikacji; oszacowanie średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz średniej różnicy zmian między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji)
- prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (redukcji nasilenia bólu >50% w skali VAS)
- redukcji wpływu bólu neuropatycznego na jakość snu i efektywność pracy

Autorzy publikacji wskazują, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic na korzyść pregabaliny w odniesieniu do zmian nastroju (p=0,82), podczas gdy obliczenia wykonane przez wnioskodawcę wykazały istotną statystycznie różnicę (p=0,007).

Szczegółowe wyniki zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 21. Analiza skuteczności PRE vs WEN w bolesnej neuropatii cukrzycowej na podstawie publikacji Razazian 2014 - zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PREG			WEN			MD [95% CI]	p
		BSL	5 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD	BSL	5 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD		
Razazian 2014	Nasilenie bólu w skali VAS w ocenie pacjenta	82,3	33,4	-	74,5	46,6	-	na	0,0001*
	Wpływ na sen	4,80 ± 0,9	1,77 ± 0,8	-3,03 [-3,28; -2,78]	4,48 ± 1,2	2,66 ± 1,4	-1,82 [-2,21; -1,43]/1,8	-1,21 [-1,67; -0,75]	<0,0001

Badanie	Punkt końcowy	PREG			WEN			MD [95% CI]	p
		BSL	5 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD	BSL	5 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD		
	Wpływ na nastrój	2,68 ± 0,6	1,41 ± 0,5	-1,27 [-1,44; -1,10]/0,8	2,53 ± 0,6	1,63 ± 0,8	-0,90 [-1,11; -0,69]/1,0	-0,37 [-0,64; -0,10]	0,82* 0,007^
	Wpływ na pracę	3,81 ± 0,9	1,55 ± 0,76	-2,26 [-2,51; -2,01]	3,52 ± 1,0	2,38 ± 1,2	-1,14 [-1,47; -0,81]/1,6	-1,12 [-1,54; -0,70]	<0,0001

na – nie do oszacowania (ang. *not assessable*);

*dane przedstawione w publikacji

^obliczenia wnioskodawcy

BSL – baseline

Tabela 22. Analiza skuteczności PRE vs WEN w bolesnej neuropatii cukrzycowej na podstawie publikacji Razazian 2014 - zmienne dichotomiczne

Badanie	Punkt końcowy	PREG		RB [95% CI] (NNT)	p
Razazian 2014	Odpowiedź na leczenie: redukcja nasilenia bólu ≥50%	66 (76,7%)	36 (41,9%)	1,83 [1,41; 2,45] NNT=3 [3;5]	0,004*
	Redukcja nasilenia bólu ≥30% <50%	14 (16,2%)	20 (23,3%)	0,70 [0,38; 1,28]	>0,05
	Redukcja nasilenia bólu <30%	2 (2,3%)	5 (5,8%)	0,40 [0,09; 1,73]	>0,05
	Wzrost punktacji VAS	1 (1,2%)	6 (7,0%)	0,17 [0,03; 1,02]	>0,05

RB – korzyść względna (ang. Risk Benefit)

PREGABALINA VS GABAPENTYNA

Ból pochodzenia obwodowego

➤ *bolesna neuropatia cukrzycowa*

W publikacji Devi 2012 wykazano istotną statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych w każdym z analizowanych ramion (ramię otrzymujące pregabalina oraz ramię otrzymujące gabapentynę) w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w skali VAS
- redukcji zaburzeń snu powodowanych bólem neuropatycznym

Autorzy publikacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia bólu w skali VAS ($p>0,05$), natomiast obliczenia własne wnioskodawcy w odniesieniu do tego punktu końcowego wykazały różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny ($p=0,006$).

W publikacji wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym w czasie 12 tygodni leczenia.

Stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny wiązało się z istotną statystycznie poprawą stanu klinicznego w ocenie pacjenta oraz w ocenie lekarza względem wartości wyjściowych, natomiast w odniesieniu do ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta oraz w ocenie lekarza nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 23. Analiza skuteczności PRE vs GABA w bolesnej neuropatii cukrzycowej – na podstawie publikacji Devi 2012 – zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PRE, N=52			GABA, N=50			MD [95% CI]	p
		Bsl	12 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD	Bsl	12 tyg.	Zmiana [95%CI]/SD		
Devi 2012	Redukcja nasilenia bólu w skali VAS; średnia ±SD	64,9 ± 18,9	26,52 ± 17,5	-38,38 [-45,38; -31,38]/25,7	60,1 ± 17,5	35,2 ± 15,6	-24,90 [-31,40; -18,40]/23,5	-13,48 [-23,03; -3,93]	>0,05* 0,006^
	Redukcja zaburzeń snu wywołanych bólem; średnia ±SD	6,89 ± 1,64	2,84 ± 1,71	-4,05 [-4,69; -3,41]/2,3	6,56 ± 1,57	3,99 ± 2,43	-2,57 [-3,37; -1,77]/2,9	-1,48 [-2,50; -0,46]	0,004

*dane przedstawione w publikacji ^obliczenia wnioskodawcy

Tabela 24. Analiza skuteczności PRE vs GABA w bolesnej neuropatii cukrzycowej na podstawie publikacji Devi 2012 - zmienne ciągłe c.d.

Badanie	Punkt końcowy	PRE, N=52			GABA, N=50			MD [95% CI]	P
		4 tyg.	12 tyg.	Zmiana [95%CI]/ SD	4 tyg.	12 tyg.	Zmiana [95%CI]/ SD		
Devi 2012	Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta – PGIC; średnia ± SD	3,25 ± 1,36	1,79 ± 0,99	-1,46 [-1,92; -1,00]/ 1,7	3,22 ± 0,74	1,76 ± 0,87	-1,46 [-1,78; -1,14]/ 1,1	0,00 [-0,55; 0,55]	1,00
	Ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza – CGIC; średnia ± SD	3,12 ± 1,37	1,90 ± 1,03	-1,22 [-1,69; -0,75]/ 1,7	2,98 ± 0,89	1,78 ± 0,89	-1,20 [-1,55; -0,85]/ 1,3	-0,02 [-0,61; 0,57]	0,95

PGIC -ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change) , CGIC – ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza (ang. Clinician Global Impression of Change)

➤ **bolesna neuropatia obwodowa u osób hemodializowanych**

W publikacjach Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013, odnoszących się do jednoośrodkowego, otwartego badania z randomizacją, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabalina a gabapentyną w odniesieniu do:

- zmiany nasilenia bólu według SF-MPQ
- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w subskali VAS kwestionariusza SF-MPQ
- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w subskali PPI kwestionariusza SF-MPQ
- zmian jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego
- redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI
- zmiany jakości snu w skali PSQI

Zarówno pregabalina, jak i gabapentyna istotnie statystycznie w porównaniu do wartości wyjściowych poprawiały jakość życia, redukowały nasilenie objawów depresyjnych w skali BDI, poprawiało jakość snu w skali PSQI.

Szczegółowe informacje znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 25. Analiza skuteczności PRE vs GABA w bolesnej neuropatii obwodowej u osób hemodializowanych na podstawie publikacji Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013 - zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PRE N=40	GABA N=40	MD^ [95% CI]	P
Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013	Zmiana nasilenia bólu według SF-MPQ; średnia zmiana ± SD	-9,3 ± 4,0 (49,9%)	-8,9 ± 4,1 (47,7%)	-0,40 [-1,78; 0,98]	0,576*^
	Zmiana nasilenia bólu według skali SF-MPQ VAS; średnia zmiana ± SD	-36,3 ± 12,4 (54,0%)	-33,5 ± 13,2 (49,9 %)	-2,80 [-8,41; 2,81]	0,33
	Zmiana nasilenia bólu według skali SF-MPQ PPI; średnia zmiana ± SD	-1,4 ± 0,6 (51,45%)	-1,3 ± 0,8 (48%)	-0,10 [-0,41; 0,21]	0,53
	Ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36; sumaryczna komponenta zdrowia psychicznego; średnia zmiana ± SD	14,6 ± 11,6	9,6 ± 11,2	5,00 [0,00; 10,00]	0,043* 0,05^
	Ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36; sumaryczna komponenta zdrowia fizycznego; średnia zmiana ± SD	16,1 ± 11,2	13,0 ± 9,2	3,10 [-1,39; 7,59]	0,18^

*dane przedstawione w publikacji ^obliczenia wnioskodawcy

Tabela 26. Analiza skuteczności PRE vs GABA w bolesnej neuropatii obwodowej u osób hemodializowanych na podstawie publikacji Solak 2012, Atalay 2013, Biyk 2013 - zmienne ciągłe c.d.

Badanie	Punkt końcowy	PRE, N=40			GABA, N=40			MD [95% CI]	P
		Bsl	Po lecz.	Zmiana [95%CI]/ SD [^]	Bsl	Po lecz.	Zmiana [95%CI]/ SD [^]		
Solak 2012, Atalay 2013, Biyk 2013	Zm. nasilenia objawów depresyjnych według BDI; średnia ± SD	13,61 ± 5,9	10,9 ± 5,9	-2,71 [-5,30; -0,12]/ 8,3	15,1 ± 7,6	10,9 ± 5,9	-4,20 [-7,18; -1,22]/ 9,6	1,49 [-2,44; 5,42]	0,46
	Zm. jakości snu wywołane bólem neuropatycznym według PSQI; średnia ± SD	8,8 ± 4,6	6,1 ± 4,2	-2,70 [-4,63; -0,77]/ 6,2	8,7 ± 4,2	5,9 ± 3,0	-2,80 [-4,40; -1,20]/ 5,2	0,10 [-2,41; 2,61]	0,94

BSL – baseline, BDI - , PSQI -

➤ **ból neuropatyczny po uszkodzeniu nerwów obwodowych**

W publikacji Kelle 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabalina a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS
- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali LANSS

Wykazano **istotną statystycznie** różnicę na korzyść pregabaliny w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym.

W porównaniu do wartości wyjściowych, zarówno stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali VAS oraz w skali LANSS oraz redukcją zaburzeń snu powodowanych bólem neuropatycznym.

Szczegółowe informacje znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 27. Analiza skuteczności PRE vs GABA w bolesnej neuropatii obwodowej u osób hemodializowanych na podstawie publikacji Kelle 2012 - zmienne ciągłe

Bad.	Punkt końcowy	PRE, N=15			GABA, N=15			MD [^] [95% CI]	p [^]
		BSL	12 tyg.	Zmiana [95%CI]/ SD [^]	BSL	12 tyg.	Zmiana [95%CI]/ SD [^]		
Kelle 2012	Red. nasilenia bólu w skali VAS; średnia ± SD	65,60 ± 12,72	33,20 ± 13,23	-32,40 [-41,69; -23,11]/ 18,3	63,53 ± 14,64	39,00 ± 18,91	-24,53 [-36,63; -12,43]/ 23,9	-7,87 [-23,10; 7,36]	0,31
	Red. nasilenia bólu w skali LANNS; średnia ± SD	19,13 ± 4,15	13,80 ± 4,58	-5,33 [-8,46; -2,20]/ 6,2	18,80 ± 4,61	14,67 ± 5,91	-4,13 [-7,92; -0,34]/ 7,5	-1,20 [-6,12; 3,72]	0,63
	Red. zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym; średnia ± SD	5,53 ± 1,12	2,33 ± 0,72	-3,20 ± 0,67	5,60 ± 1,05	3,67 ± 1,29	-1,93 ± 0,79	-1,27 [-1,79; -0,75]	0,001

Bad. – badanie, BSL – baseline, VAS – wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale) , LANNS -

Ból pochodzenia ośrodkowego

➤ **ośrodkowy ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego**

W publikacji Yilmaz 2015 wykazano **brak istotnej statystycznie różnicy** między pregabalina a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS (po skrzyżowaniu grup różnica zmian również nie była istotna statystycznie)
- redukcji zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym w skali VAS
- redukcji objawów depresyjnych w skali BDI

- redukcji niesprawności pacjenta wywołanej bólem neuropatycznym w skali PDI

W porównaniu do wartości wyjściowych, zarówno stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali VAS.

W publikacji Kaydock 2014 wykazano **brak istotnej statystycznie różnicy** między pregabalina a gabapentyną w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego w skali VAS (wynik uzyskany po 8 tyg.; różnica zaobserwowana po 4 tyg. była istotna statystycznie na korzyść pregabaliny- wynik nieprzedstawiony w tabeli)
- redukcji nasilenia określonych doznań bólowych w skali NPS
- redukcji stopnia niesprawności w teście Lattinen (wynik nieprzedstawiony w tabeli)
- redukcji zaburzeń snu w teście Lattinen (wynik nieprzedstawiony w tabeli)
- redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI (wynik nieprzedstawiony w tabeli)

W porównaniu do wartości wyjściowych, zarówno stosowanie pregabaliny, jak i gabapentyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia bólu w skali VAS oraz redukcją nasilenia określonych doznań bólowych, za wyjątkiem uczucia zimna i nadmiernej wrażliwości.

Szczegółowe informacje znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 28. Analiza skuteczności PRE vs GABA na podstawie publikacji Yilmaz 2015, Kaydok 2014 – zmienne ciągłe

Badanie	Punkt końcowy	PRE			GABA			MD [^] [95% CI]	p [^]
		Bs/	8 tyg.	Zmiana [95%CI]/ SD [^]	Bs/	8 tyg.	Zmiana [95%CI]/ SD [^]		
Yilmaz 2015 PRE N=15 GABA N=15	Redukcja nasilenia bólu w skali VAS – faza pierwsza	7,05 ± 1,92	3,83 ± 3,40	-3,22 [-5,20; 1,24]/3,9	7,02 ± 1,63	4,77 ± 2,77	-2,25 [-3,88; -0,62]/3,2	-0,97 [-3,19; 1,25]	0,39
Kaydok 2014 PRE N=25 GABA N=24	Redukcja nasilenia bólu w skali VAS	8,05 ± 1,26	3,36 ± 1,11	-4,69 [-5,35; -4,03]/1,7	7,78 ± 1,27	3,57 ± 1,21	-4,21 [-4,91; -3,51]/ 1,7	-0,48 [-1,43; 0,47]	0,32 [^]
	Zmiana nasilenia bólu w skali NPS								
	Nasilenie bólu	7,84 ± 1,34	3,52 ± 1,38	-	8,05 ± 1,47	3,84 ±1,64	-	-	-
	Ból ostry	5,05 ± 3,70	3,21 ± 2,12	-	4,84 ± 3,86	2,89 ± 2,42	-	-	-
	Uczucie palenia/ gorąca	6,63 ± 3,02	3,00 ± 1,52	-	6,89 ± 2,80	3,63 ±1,94	-	-	-
	Ból tępy	7,84 ± 1,64	3,73 ± 1,44	-	8,00 ±1,91	3,94 ± 1,84	-	-	-
	Uczucie zimna	2,63 ± 2,89	1,89 ± 1,76	-	2,73 ± 3,08	2,05 ± 1,87	-	-	-
	Nadmierna wrażliwość	4,47 ± 3,11	2,52 ± 1,61	-	4,68 ± 3,31	2,94 ± 2,14	-	-	-
	Ból swędzący	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	-	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	-	-	-
	Dokuczliwość doznań bólowych	7,94 ± 1,39	3,84 ± 1,42	-	8,47 ± 1,42	4,21 ± 1,87	-	-	-
	Ból głęboki	7,00 ± 2,56	3,57 ± 1,70	-	7,36 ± 2,98	3,73 ± 2,07	-	-	-
Ból powierzchniowy	5,89 ± 2,72	3,10 ± 1,28	-	6,05 ± 2,77	3,21 ± 2,01	-	-	-	

[^]obliczenia wnioskodawcy; BSL - baseline

INNE WSKAZANIA – BADANIA NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W niniejszej analizie, ze względu na obszerność omawianego zagadnienia, nie przedstawiono wyników badań niższej wiarygodności dla wskazań, dla których zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne opisane powyżej.

➤ **pooperacyjny ból neuropatyczny**

W publikacji *Dolgun 2013*, opisującej prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone wśród pacjentów z bólem neuropatycznym po wycięciu lędźwiowego krążka międzykręgowego wykazano, iż zarówno pregabalina (300 mg/dobę), jak i gabapentyna (900-1800 mg/dobę z możliwością zwiększenia dawki do 3600 mg/dobę w wyjątkowych sytuacjach klinicznych) zmniejszały nasilenie bólu neuropatycznego i zapobiegały konwersji bólu ostrego w ból przewlekły w czasie 12 miesięcy leczenia/ obserwacji. Między pregabaliną a gabapentyną nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stopnia redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali VAS oraz skali LANSS, zarówno po 6., jak i 12. miesiącach od rozpoczęcia leczenia z powodu pooperacyjnego bólu neuropatycznego. ból neuropatyczny u chorych z radikulopatią w odcinku szyjnym lub lędźwiowo-krzyżowym.

➤ **ból neuropatyczny w przebiegu radikulopatii szyjnej**

W badaniu *Saldana 2010*, dotyczącym bólu neuropatycznego w przebiegu radikulopatii szyjnej u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie analgetyczne stwierdzono, że stosowanie pregabaliny, zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego, wiązało się z istotną poprawą w odniesieniu do nasilenia bólu neuropatycznego oraz związanych z nim objawów takich jak niepokój, depresja, zaburzenia snu, ogólny stan zdrowia oraz poziom niepełnosprawności w porównaniu do grupy stosującej inne leczenie przeciwbólne.

➤ **neuralgia nerwu trójdzielnego**

Celem publikacji *Obermann 2008* była ocena skuteczności pregabaliny u pacjentów z neuralgią nerwu trójdzielnego z lub bez współtowarzyszącego bólu w obrębie twarzy.

Pięćdziesięciu trzech pacjentów otrzymało pregabalinę w dawkach 150-600 mg/dzień. Okres obserwacji wynosił 1 rok. Pierwszorzędowym punktem końcowym było ustąpienie bólu lub 50% redukcja jego nasilenia i redukcja częstości ataków bólu o co najmniej 50% po 8 tygodniach. Drugorzędowym punktem końcowym było utrzymanie ustąpienia bólu po 1. roku. 39 pacjentów (74%) wykazało poprawę po 8 tygodniach, stosując średnią dawkę 269,8 mg/dzień pregabaliny: u 25% z nich ból ustąpił całkowicie, natomiast w przypadku 49% raportowano >50% redukcję bólu. W 26% przypadków nie odnotowano poprawy. U pacjentów bez współtowarzyszącego bólu w obrębie twarzy wykazano większą poprawę w porównaniu do pacjentów z bólem w obrębie twarzy (32 z 39 pacjentów vs 7 z 14 pacjentów). Według autorów współwystępowanie bólu w obrębie twarzy jest predyktorem słabej odpowiedzi na leczenie pregabaliną u chorych z neuralgią nerwu trójdzielnego.

➤ **ośrodkowy ból neuropatyczny w przebiegu stwardnienia rozsianego**

W ramach pilotażowego badania bez grupy kontrolnej *Solaro 2009* oceniano efekty kliniczne pregabaliny (75-300 mg/dobę) u 16 pacjentów z ośrodkowym bólem neuropatycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego, z brakiem odpowiedzi na konwencjonalne analgetyki lub ich złą tolerancją. Średnia dawka pregabaliny wyniosła 154 mg/dzień. U 9 pacjentów nastąpiło całkowite ustąpienie bólu w przeciągu miesiąca od rozpoczęcia terapii (redukcja o 2 punkty w skali nasilenia bólu). Skuteczność tę utrzymano przez 3 miesiące u wszystkich 9 pacjentów. U 4 pacjentów uzyskano niecałkowite ustąpienie objawów. 3 pacjentów wycofało się z badania ze względu na działania niepożądane.

➤ **ból fantomowy po amputacji kończyn**

W odnalezionym abstrakcie *Giuggioli 2012* przedstawiono opis 3 przypadków bólu fantomowego po amputacji kończyny, który uległ poprawie po zastosowaniu pregabaliny. Wskazano również na możliwość stopniowego zmniejszania dawek innych terapii analgetycznych aż do ich całkowitej dyskontynuacji. Nie podano jednak informacji o stosowanych dawkach oraz okresie terapii.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższym zestawieniu przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa, które wystąpiły z częstością większą lub równą 5%. Pozostałe punkty końcowe wraz z ich częstością dostępne są w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

PREGABALINA VS AMITRYPTYLINA

Przeprowadzone w publikacji *Bansal 2009* porównanie pregabaliny z amitryptyliną wykazało:

- brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, obrzęków obwodowych, senności w ciągu dnia, trudności w oddawaniu moczu, suchości w jamie ustnej, zaparcie
- **Różnice istotne statystycznie na korzyść pregabaliny** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, wydłużenia czasu snu lub zmęczenia w czasie 5 tygodni leczenia, ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w czasie 5 tygodni leczenia

Przeprowadzone w publikacji *Daniel 2018* porównanie pregabaliny z amitryptyliną wykazało:

- Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności, zawrotów głowy, zaparcie, bólu głowy
- **Istotne statystycznie różnice na korzyść pregabaliny** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia suchości w jamie ustnej w czasie 6 tygodni leczenia

Przeprowadzone w publikacji Boyle 2012 porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść pregabaliny w odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia. Nie wykazano różnic w odniesieniu do zmian stężenia glukozy we krwi oraz innych wyników badań laboratoryjnych i biochemicznych, jak i badania EKG.

Tabela 29. Analiza skuteczności PRE vs AMI na podstawie publikacji Bansal 2009, Daniel 2018, Boyle 2012

Publikacja	Punkt końcowy	PRE n (%)	AMI n (%)	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Bansal 2009 Liczebność populacji: PRE N=44 AMI N=44	Jakiegokolwiek zdarzenie/działanie niepożądane	18 (41%)	34 (77%)	0,53 [0,35; 0,76]	<0,05	3 [2; 7]
	Wydłużenie czasu snu	6 (14%)	18 (41%)	0,33 [0,15; 0,72]	<0,05	4 [3; 12]
	Zmęczenie	0 (0%)	5 (11%)	OR 0,12 [0,02; 0,74]	<0,05	9 [5; 36]
	Zawroty głowy	3 (7%)	2 (5%)	1,50 [0,31; 7,27]	>0,05	-
	Obrzęki obwodowe	2 (5%)	0 (0%)	OR 7,56 [0,47; 122,87]	>0,05	-
	Senność w ciągu dnia	3 (7%)	2 (5%)	1,50 [0,31; 7,27]	>0,05	-
	Trudności z oddawaniem moczu	0 (0%)	2 (5%)	OR 0,132 [0,008; 2,15]	>0,05	-
	Suchość w jamie ustnej	0 (0%)	2 (5%)	OR 0,132 [0,008; 2,15]	>0,05	-
	Zaparcie	3 (7%)	2 (5%)	1,50 [0,31; 7,27]	>0,05	-
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	6 (13,6%^)	17 (38,6%^)	0,35 [0,15; 0,77]	<0,05	4 [3; 15]	
Daniel 2018 Liczebność populacji: PRE N=44 AMI N=44	Senność	6 (15%)	11 (27,5%)	0,54 [0,23;1,28]	>0,05	-
	Suchość w jamie ustnej	0 (0,0%)	7 (17,5%)	OR 0,11 [0,02, 0,54]	<0,05	6 [4; 13]
	Zawroty głowy	2 (5%)	0 (0,0%)	OR 7,58 [0,47, 123,37]	>0,05	-
	Zaparcie	0 (0,0%)	2 (5%)	OR 0,132 [0,008, 2,15]	>0,05	-
Boyle 2012 Liczebność populacji: PRE N=44 AMI N=44	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	6 (22,2%^)	1 (3,6%^)	6,22 [1,08; 38,19]	<0,05	5 [2; 94]

W powyższej tabeli przedstawiono jedynie działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$

PREGABALINA VS WENLAFAKSYNA

Przeprowadzone w publikacji *Razazian 2014* porównanie pregabaliny z wenlafaksyną wykazało:

- istotne statystycznie różnice na niekorzyść pregabaliny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawrotów głowy lub senności
- istotne statystycznie na korzyść pregabaliny różnice w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy i nudności
- brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, astenii

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z wenlafaksyną na podstawie publikacji Razazian 2014

Działanie/zdarzenie niepożądane	PRE N=86	WEN N=86	RR/ OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
Jakiegokolwiek	63 (73,2%)	55 (63,9%)	1,14 [0,93; 1,42]	>0,05	-
Zawroty głowy	63 (73,2%)	36 (41,9%)	1,75 [1,34; 2,34]	<0,05	3 [2; 5]
Senność	46 (53,3)	20 (23,3%)	2,30 [1,52; 3,57]	<0,05	3 [2; 6]
Astenia	5 (5,8%)	11 (12,7%)	0,45 [0,17; 1,20]	>0,05	-
Ból głowy	0 (0,0%)	18 (20,9%)	OR 0,11 [0,04; 0,29]	<0,05	5 [4; 8]
Nudności	0 (0,0%)	30 (34,9%)	OR 0,09 [0,04; 0,20]	<0,05	3 [3; 4]
Wycofanie z badania po pierwszej dawce z powodu działań niepożądanych	16 (18,6%^)	28 (32,6%^)	0,57 [0,33; 0,97]	<0,05^ 0,01*	8 [4; 113]

*dane z publikacji ^obliczenia własne wnioskodawcy

PREGABALINA VS GABAPENTYNA

Przeprowadzone w publikacjach *Devi 2011*, *Kelle 2012* oraz *Kaydock 2014* porównanie pregabaliny z gabapentyną wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych. W publikacji *Kaydock 2014* brak istotnych statystycznie różnic między grupami wykazano także w odniesieniu do sedacji, senności, zaburzeń poznawczych i suchości w jamie ustnej.

Pozostałe punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa oceniane w badaniach wystąpiły z częstością mniejszą niż 5% i nie zostały przedstawione w niniejszej analizie. Dostępne są w rozdziale 5.3.2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z gabapentyną na podstawie publikacji Devi 2011, Kelle 2012, Kaydock 2014

Publikacja/ Liczebność grup	Działanie/zdarzenie niepożądane	PRE	GABA	RR/OR Peto [95% CI]^	Wartość p^	NNNT/NNH [95% CI]^
Devi 2011 Pregabalina N=52 Gabapentyna N=50	Jakiegokolwiek działania niepożądane	2 (3,8%)	6 (12%)	0,32 [0,08; 1,32]	>0,05	-
Kelle 2012 Pregabalina N=15 Gabapentyna N=15		2 (13%)	4 (26%)	0,50 [0,12; 2,01]	>0,05	-
		21 (88%)	16 (66,7%)	1,31 [0,90; 2,00]	>0,05	-
Kaydock 2014 Pregabalina N=28 Gabapentyna N=28	Sedacja	12 (48%)	7 (29,2%)	1,71 [0,82; 3,73]	>0,05	-
	Senność	11 (44%)	6 (25%)	1,83 [0,82; 4,28]	>0,05	-
	Zaburzenia poznawcze	2 (8%)	1 (4,2%)	2,00 [0,28; 14,83]	>0,05	-
	Suchość w jamie ustnej	1 (4%)	2 (8,4%)	0,50 [0,07; 3,63]	>0,05	-

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy zidentyfikowali dodatkowe badania, które mogłyby zostać włączone do analizy, niemniej odstąpiono od ich opisu, ze względu na dostępność przeglądu systematycznego Cochrane z 2019 r., którego wyniki opisano w komentarzu do niniejszej analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych leku Egzysta należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 2 grudnia 2019 r. odnaleziono dane dotyczące zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia pregabalina. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Podejrzewane działania niepożądane pregabaliny wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 02.12.2019)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16242
Zaburzenia układu nerwowego	41837
Zaburzenia naczyniowe	3721
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	54435
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6649
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	14982
Choroby nerek i układu moczowego	3883
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10022
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1274
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16763
Zaburzenia serca	4179
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1400
Choroby oczu	8730
Zaburzenia psychiatryczne	22051
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	895
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4847
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1654
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1071
Zaburzenia ucha i błędnika	2361
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	196
Problemy z produktem	689
Zaburzenia układu immunologicznego	3872

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia endokrynologiczne	398
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	177
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	18312
Zakażenia i zarażenia	5701
Problemy społeczne	3152

źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 02.12.2019 r.)

[EMA](#), [FDA](#), [URPL](#)

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Egzysta.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono porównanie pregabaliny z amitryptyliną oraz wenlafaksyną, a także z komparatorem nier refundowanym – gabapentyną. Cechuje się ona licznymi ograniczeniami, głównie ze względu na fakt, iż wnioskowane wskazanie: „**leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego**” jest szerokie i obejmuje wiele jednostek chorobowych, dla których nie przedstawiono porównawczej analizy skuteczności (m.in. bólu w przebiegu zakażenia HIV, przetrwałych bólów pooperacyjnych i urazów, neuropatycznych bólów pleców czy rwy kulszowej).

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił analizy skuteczności pregabaliny w porównaniu z żadnym z wybranych refundowanych komparatorów w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia **ośrodkowego**.

Dodatkowo, w części punktów końcowych włączonych do analizy nie przedstawiono analizy porównawczej pregabaliny względem komparatora, a jedynie informacje o zmianie względem wartości wyjściowych w każdym z analizowanych ramion.

Odnosnie porównania skuteczności pregabaliny z **amitryptyliną** w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. lekami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych. Przyjmując najdłuższy okres obserwacji, nie wykazano także różnic pomiędzy obiema substancjami w przypadku leczenia neuralgii popółpaścowej.

W porównaniu z **wenlafaksyną**, u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową wykazano przewagę wnioskowanej technologii w odniesieniu do większości punktów końcowych (redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, uzyskania odpowiedzi na leczenie, redukcji wpływu bólu neuropatycznego na jakość snu i efektywność pracy).

W porównaniu z **gabapentyną**, u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową w publikacji źródłowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu oraz zmiany stanu klinicznego chorego w ocenie chorego oraz w ocenie lekarza. Różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny wykazano w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym, a obliczenia własne wnioskodawcy wskazywały także na istotność statystyczną redukcji nasilenia bólu.

W przypadku porównania pregabaliny z gabapentyną nie wykazano różnic IS między porównywanymi terapiami w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu zarówno w przebiegu bolesnej neuropatii u osób hemodializowanych, jak i u osób z uszkodzeniem nerwów obwodowych.

W odniesieniu do bólu pochodzenia ośrodkowego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, nie wykazano różnicy między pregabalina a gabapentyną w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, redukcji zaburzeń snu, objawów depresyjnych i niesprawności pacjenta.

W badaniach o niższej wiarygodności, nie wykazano różnicy między pregabalina a gabapentyną w zakresie redukcji nasilenia bólu w przypadku pooperacyjnego bólu neuropatycznego. Jednoramienne badanie przeprowadzone na pacjentach z bólem w przebiegu radikulopatii szyjnej wykazało poprawę w odniesieniu do nasilenia bólu neuropatycznego oraz towarzyszących mu objawów takich jak niepokój, depresja, zaburzenia snu oraz ogólny stan zdrowia i poziom niepełnosprawności. Jednoramienne badanie przeprowadzone na pacjentach z neuralgią nerwu trójdzielnego wykazało poprawę u 74% pacjentów w ciągu 8 tygodni terapii.

W przypadku ośrodkowego bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego, wykazano poprawę u 56% pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze konwencjonalne leczenie.

Jakość dowodów odnośnie leczenia bólu fantomowego po amputacji kończyn jest bardzo niska, zidentyfikowano jedynie opis 3 przypadków, u których stwierdzono zmniejszenie nasilenia bólu po zastosowaniu pregabaliny.

Przegląd systematyczny Cochrane (Derry 2019 r.), dotyczący stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym, potwierdza jej skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do leczenia neuralgii popółpaścowej, bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz w mieszanym lub niesklasyfikowanym pourazowym bólu neuropatycznym. Autorzy przeglądu wskazują, że nie wykazano korzyści w przypadku stosowania pregabaliny w neuropatii w przebiegu zakażenia HIV (2 badania, 674 uczestników, dowody naukowe umiarkowanej jakości), a w przypadku bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego dowody na skuteczność są niewystarczające.

Przegląd systematyczny Onakpoya 2018 metaanalizował 26 badań dotyczących stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym. W porównaniu z placebo, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pregabaliny w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu oraz zmniejszenia wpływu bólu na sen. Stosowanie pregabaliny wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Egzysta (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię stanowi lek Egzysta (pregabalina, PRE), którą porównano ze stosowaniem amitryptyliny (AMI), wenlafaksyny (WEN) i dodatkowo gabapentyny (GABA).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 6-miesięczny horyzont czasowy.

Model

Przekazany przez wnioskodawcę model został opracowany w skoroszycie MS Excel 2016. W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono modelowanie oceny zużycia zasobów medycznych, dopasowania kosztów jednostkowych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów porównywanych technologii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie przyjęto brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi technologiami. Jako uzasadnienie wskazano m.in., że przedstawione w AKL wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami, badania przeprowadzone dla porównania z amitryptyliną, które sugerują przewagę wnioskowanej technologii we wskazaniu neuralgia popółpaścowa są niskiej wiarygodności, dodatkowo populacja pacjentów z neuralgią popółpaścową stanowi niewielki odsetek populacji pacjentów z bólem neuropatycznym. Wskazano również, iż opinie wydane przez inne agencje oceny technologii medycznych wydają się potwierdzać brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy pregabaliną a technologiami alternatywnymi.

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono jedynie koszty leków.

Koszty wnioskowanych prezentacji leku Egzysta zostały obliczone na podstawie danych od wnioskodawcy. Wnioskodawca nie złożył propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

W analizie podstawowej założono, że leki będą finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej 242.0 grupy limitowej, a limit finansowania będzie wyznaczał produkt Lyrica 75 mg po 56 kaps., kod EAN: 5909990009299 (w wersji papierowej AE wnioskodawcy podano produkt niezgodny z obecnie obowiązującym Obwieszczeniem i modelem elektronicznym).

Tabela 33. Cena produktu Egzysta – źródło AE wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Zawartość opakowania	Liczba DDD*	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	Poziom odpłatności	WLF [zł]	Dopłata pacjenta [zł]
14 kaps., 75 mg	3,5	■	■	■	■	30%	■	■
56 kaps., 75 mg	14	■	■	■	■		■	■
14 kaps., 150 mg	7	■	■	■	■		■	■
56 kaps., 150 mg	28	■	■	■	■		■	■
14 kaps., 300 mg	14	■	■	■	■		■	■
56 kaps., 300 mg	56	■	■	■	■		■	■

*DDD dla pregabaliny wynosi 300 mg

Wnioskodawca wskazał, iż nie odnalazł informacji na temat średniej dawki dobowej analizowanych leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego (zdefiniowana dzienna dawka (DDD) wg WHO ustalona jest dla wskazań – politerapia padaczki (pregabalina, gabapentyna) i umiarkowana do ciężkiej depresja (wenlafaksyna, amitryptylina), w związku z czym dawkowanie porównywanych technologii przyjęto na podstawie badań włączonych do AKL i informacji na temat średniej dawki dobowej wynikającej z praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w analizie wnioskodawcy.

Tabela 34 Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło/ wyjaśnienie	
Średni okres stosowania leku u pacjenta w danym roku	0,5 roku		Max. okres leczenia bólu neuropatycznego w przypadku niektórych jednostek chorobowych lub okres, którego wielokrotność odzwierciedla okres stosowania leku – na podstawie Gore 2007 (2 – 4 mies. dla wszystkich analizowanych leków), materiały do zlecenia AOTMiT nr 118/2013 (Lyrica we wskazaniu ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym), materiały do zlecenia AOTMiT nr 39/2015 (Lyrica we wskazaniu: neuralgia popółpaściowa), Sicras-Mainar 2019	
Dobowe dawki porównywanych leków	Substancja czynna	Dobowa dawka	Happich 2014	
	pregabalina	173,5 mg/d		
	gabapentyna	727,8 mg/d		
	amitryptylina	43,4 mg/d	Oszacowano na podstawie dobowej dawki pregabaliny i ilorazu dobowych dawek zdefiniowanych wg WHO (300 mg pregabaliny vs 75 mg amitryptyliny)	
	wenlafaksyna	173,5 mg/d	Oszacowano na podstawie dobowej dawki pregabaliny i ilorazu dobowych dawek leków stosowanych w badaniu Razazin 2014 (150 mg pregabaliny vs 150 mg wenlafaksyny)	
Odsetek pacjentów z analizowanej populacji w wieku 75 lat i starszych	■		Gajria 2011	
Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	Produkt	1 rok	2 rok	Prognozy wnioskodawcy
	Egzysta 14 kaps. 75 mg	■	■	
	Egzysta 56 kaps. 75 mg	■	■	
	Egzysta 14 kaps. 150 mg	■	■	
	Egzysta 56 kaps. 150 mg	■	■	

Parametr	Wartość			Źródło/ wyjaśnienie
	Egzysta 14 kaps. 300 mg			
	Egzysta 56 kaps. 300 mg			
Średni koszt za 1 mg komparatorów (PLN)/ analiza podstawowa	Substancja czynna	Pespektywa NFZ	Pespektywa wspólna	Obwieszczenie Ministra Zdrowia i komunikat DGL NFZ (za I kwartał 2019 r.)
	Amitriptylinum	0,0014	0,0079	
	Gabapentinum	Brak refundacji	0,0017	
	Venlafaxinum	0,0070	0,0101	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania PRE vs AMI, WEN i GABA; perspektywa NFZ i wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PRE	Komparator	PRE	Komparator
PRE vs AMI				
Koszty leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
PRE vs WEN				
Koszty leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
PRE vs GABA – analiza dodatkowa				
Koszty leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Wyniki analizy dodatkowej wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie produktu leczniczego Egzysta w porównaniu z nierefundowaną gabapentyną generuje oszczędności w perspektywie wspólnej w wysokości ok. .

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W AE wnioskodawcy wyznaczono cenę zbytu netto produktów leczniczych Egzysta w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanych interwencji nie był wyższy niż koszty technologii opcjonalnych.

W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednocześnie z uwagi na wyniki AKL, wskazujące na zbliżone efekty zdrowotne porównywanych terapii, powyższe podejście jest równoważne z § 5 ust. 4 rozporządzenia.

Tabela 36. Ceny progowe produktów Egzysta dla scenariusza podstawowego – źródło AE wnioskodawcy

Produkt	CZN (PLN)	Progowa cena zbytu netto [PLN]							
		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		Art. 13	AMI	WEN	GABA	Art. 13	AMI	WEN	GABA
Egzysta 14 kaps. 75 mg									
Egzysta 56 kaps. 75 mg									
Egzysta 14 kaps. 150 mg									
Egzysta 56 kaps. 150 mg									
Egzysta 14 kaps. 300 mg									
Egzysta 56 kaps. 300 mg									

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedno i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 242 alternatywne scenariusze.

Bez względu na wybór komparatora największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych parametrów i założeń w zakresie dawkowania leków, długości przyjętego horyzontu czasowego oraz założenie o stosowaniu jedynie wybranych, pojedynczych prezentacji leku Egzysta.

W przypadku porównania z amitryptyliną żaden z testowanych scenariuszy nie wpłynął na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej. Diagramy tornado obrazujące scenariusze o największym wpływie na wyniki płynące z analizy przedstawiono poniżej.



W [redacted] scenariuszach analizy wrażliwości zaobserwowano zmianę wnioskowania względem wyników uzyskanych w analizie podstawowej dla porównania produktu Egzysta z wenlafakyną. Na zmianę wnioskowania miało wpływ przyjęcie: ilorazu dawek dobowych pregabaliny i wenlafaksyny na poziomie ilorazu zdefiniowanych dziennych dawek wg WHO, minimalnego kosztu wenlafaksyny, kosztu leku Egzysta na poziomie prezentacji zawierających 14 kapsułek. Szczegóły przedstawiają poniższe diagramy tornado.



W [redacted] scenariuszach analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania pregabaliny z gabapentyną stwierdzono zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej. Na zmianę wnioskowania miało wpływ przyjęcie: ilorazu dawek dobowych pregabaliny i gabapentyny na podstawie dawek stosowanych w niektórych badaniach, minimalnego kosztu gabapentyny, kosztu leku Egzysta na poziomie prezentacji zawierających 14 kapsułek. Szczegóły przedstawia poniższy diagram tornado.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Egzysta (pregabalina) obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Tymczasem w analizie ekonomicznej przeprowadzono analizy dla populacji pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego z wyłączeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym. Szczegółowy komentarz w tym zakresie zaprezentowano w rozdziale 3.1.2.3.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Z uwagi na fakt, iż przeprowadzona analiza kliniczna nie pozwoliła na jednoznaczne stwierdzenie wyższości analizowanej technologii nad wybranymi komparatorami, jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy przyjęty w analizie obejmuje 6 miesięcy. W związku z faktem, iż analiza ekonomiczna została przeprowadzona metodą minimalizacji kosztów i nie dochodzi do zmiany kosztów w czasie, obrany horyzont należy uznać za właściwy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	W analizie nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 57 analizy ekonomicznej):

- Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej. Nie zidentyfikowano jednoznacznych dowodów naukowych na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami. Aspekt ten poskutkowało przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, której wnioski są mniej korzystne dla wnioskowanej technologii i na tej podstawie konserwatywne (np. przeprowadzając modelowanie oparte na dowodach naukowych o niskiej wiarygodności możliwe byłoby wykazanie opłacalności wnioskowanej technologii względem amitryptyliny).

Komentarz analityków Agencji:

Biorąc pod uwagę dostępne dane wybór techniki analitycznej jako CMA należy uznać za zasadny. Aczkolwiek podkreślenia wymaga fakt, iż dla części rodzajów bólu neuropatycznego, w tym bólu ośrodkowego brak jest porównań technologii wnioskowanej z wybranym refundowanym komparatorem – amitryptyliną lub wenlafaksyną, co uniemożliwia ocenę względną skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w tym wskazaniu, a tym samym nie pozwala na jednoznaczną ocenę zastosowanej techniki analitycznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z brzmieniem art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji cena leku powinna być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów do kosztów ich uzyskania. Tymczasem w ramach oszacowań wnioskodawcy uwzględniono średni koszt komparatorów, zamiast kosztu najtańszej technologii. Co więcej w perspektywie płatnika wnioskodawca oszacował cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 względem technologii nier refundowanej – gabapentyny. Korektę powyższych oszacowań omówiono w rozdziale 5.3.4.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 57 analizy ekonomicznej):

- Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średnich dawek analizowanych leków w praktyce klinicznej w Polsce. Pomimo braku takich danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów dotyczących dawkowania. Dane te pochodziły z kilku źródeł, a syntezę odrębnych źródeł informacji należy traktować jako ograniczenie. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości potwierdzono zadowalającą stabilność wniosków niezależnie od przyjętego wariantu dawkowania.

Komentarz analityków agencji

W scenariuszu podstawowym i części scenariuszy wrażliwości dawki poszczególnych leków oszacowano uwzględniając dobowe dawki pregabaliny i iloraz dobowych dawek zdefiniowanych wg WHO lub w badaniach. Tym samym w analizie nie uwzględniono dawek uzyskanych bezpośrednio w badaniach dotyczących skuteczności tych leków. W związku z powyższym wnioskowanie na temat kosztów wynikających z dodatkowego przeliczania dawek obarczony jest niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dawki leków przyjęte w analizie podstawowej oszacowano w sposób, który nie uwzględnia możliwości stosowania takich dawek w praktyce np. pregabalina dostępna jest w dawkach 75, 150, 300 mg, natomiast dawka uwzględniona w analizie podstawowej wynosi 173,5 mg.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że model został poddany walidacji wewnętrznej poprzez systematyczne testowanie polegające na wprowadzaniu wartości skrajnych. Powtarzalność wyników testowano poprzez wprowadzanie równoważnych wartości wejściowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 46 publikacji, opisujących analizy ekonomiczne dla pregabaliny. Wnioskodawca wymienił 7 streszczeń analiz ekonomicznych przedłożonych agencjom HTA: AOTMiT 2013, PBAC 2011, NCPE 2013, SMC 2007a, SMC 2007b, CADTH 2006, CADTH 2009. Analizy te w większości zakładały podobną skuteczność pregabaliny i komparatorów, natomiast w przypadku założeń o przewadze pregabaliny były one negatywnie oceniane przez analityków ww. agencji. Jednocześnie w odniesieniu do publikacji pełnotekstowych analiz ekonomicznych wnioskodawca wskazał, iż założenia dotyczące ewentualnych różnic w skuteczności opierały się na źródłach o niskiej wiarygodności. Wyniki uzyskiwane w poszczególnych analizach były rozbieżne. Według wnioskodawcy jest to wynikiem ograniczeń metodologicznych analiz.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej, ze względu na brak opublikowanych danych dotyczących warunków polskich.

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieprawidłowo przeprowadzonymi oszacowaniami ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analitycy Agencji przedstawili wyniki uzyskane przy przyjęciu jako najtańszej technologii refundowanej ze środków publicznych produktu leczniczego Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg. W obliczeniach Agencji wykorzystano arkusz kalkulacyjny dostarczony przez wnioskodawcę. Przeprowadzona analiza wykazała, iż urzędowe ceny zbytu netto zgodne z art. 13 ust. 3 [redacted]

Dodatkowo z uwagi na brak testowania w analizie wrażliwości scenariusza, w którym wszystkie analizowane leki stosowane są zgodnie z DDD wg WHO, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie, przyjmując DDD:

- pregabaliny – 300 mg
- gabapentyny – 1800 mg
- amitriptyliny – 75 mg
- wenlafaksyny – 100 mg

Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

Tabela 38. Wyniki analizy dla porównania PRE vs AMI, WEN i GABA, perspektywa NFZ i wspólna przy przyjęciu DDD wg WHO

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PRE	Komparator	PRE	Komparator
PRE vs AMI				
Koszty leków [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
PRE vs WEN				
Koszty leków [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
PRE vs GABA – analiza dodatkowa				
Koszty leków [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Egzysta stosowanego we wskazaniu: ból neuropatyczny pochodzenia obwodowego i ośrodkowego z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym.

Analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Wnioskodawca uzasadnił wybór techniki faktem, iż przedstawione w AKL wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami. Odwołując się do innych opublikowanych analiz ekonomicznych, które uwzględniały różnice w skuteczności klinicznej, wnioskodawca wskazał, iż były one oparte na danych dotyczących skuteczności klinicznej opartych na danych niskiej wiarygodności lub uwzględniały „naiwne” porównanie wyników zdrowotnych grup pacjentów z oddzielnych badań.

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należy sposób przeliczania średnich dawek leków stosowanych w analizowanych wskazaniach, co wnioskodawca tłumaczy brakiem zdefiniowanych dziennych dawek przez WHO w bólu neuropatycznym oraz nieprawidłowości w oszacowaniu cen na podstawie art. 13 ust. 3.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjentów w przypadku refundacji produktu leczniczego Egzysta (pregabalina) (PRE) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego (z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Egzysta (pregabalina) w populacji docelowej analizy. Założono, iż pacjenci z analizowanej populacji są obecnie leczeni z zastosowaniem pełnopłatnych preparatów pregabaliny (w tym produktem Egzysta dostępnym na rynku prywatnym) oraz refundowanych opcji terapeutycznych tj. amitryptyliny i wenlafaksyny.

Scenariusz „nowy”

Produkt leczniczy Egzysta będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%. Założono, iż w scenariuszu nowym w pierwszej kolejności nastąpi wzrost wykorzystania produktu Egzysta kosztem nierefundowanych preparatów pregabaliny. Częściowe przejęcie rynku produktów obecnie refundowanych w ocenianym wskazaniu, tj. preparatów amitryptyliny i wenlafaksyny nastąpi w II roku refundacji, gdy docelowy udział ocenianej interwencji przekroczy udział nierefundowanych preparatów pregabaliny.

Ponadto, wnioskodawca uwzględnił wpisanie wnioskowanego leku do wykazu D, tj. wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla osób po 75. roku życia.

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym). W oszacowaniu wariantów skrajnych uwzględniono zakres niepewności parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej.

Instrument podziału ryzyka

W ramach przedłożonych analiz nie przedstawiono propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości parametrów uwzględnionych w analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W ramach analizy podstawowej ocenę wielkości populacji dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego przeprowadzono przy uwzględnieniu współczynnika chorobowości bólu neuropatycznego oszacowanego na podstawie wyników badania przedstawionego w publikacji Gajria 2011. Konserwatywnie założono, że 100% oszacowanej populacji stanowią będą pacjenci leczeni farmakologicznie.

Oszacowaną liczbę pacjentów z bólem neuropatycznym skorygowano o liczebność populacji dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Jej wielkość określono bazując na założeniach i danych przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) ocenianego w AOTMiT w 2013 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym bólem nowotworowym.

W ramach analizy podstawowej założono taki sam poziom wykorzystania refundowanej pregabaliny w analizowanym wskazaniu jak w przypadku wskazania aktualnie refundowanego tj. ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym. Wykorzystując dane sprzedażowe dotyczące obecnie refundowanych produktów pregabaliny z komunikatów DGL NFZ za lata 2015-2018 oszacowano odsetek wykorzystania ocenianej interwencji w leczeniu bólu neuropatycznego: [redacted]

Do wyznaczenia struktury rynku analizowanych leków (scenariusz istniejący) wykorzystano dostarczone przez wnioskodawcę dane dotyczące pełnopłatnych preparatów pregabaliny (prognoza na podstawie danych IMS Health Poland i danych z Receptometru) oraz dane z komunikatów DGL dla preparatów amitryptyliny i wenlafaksyny.

W oszacowaniach wykorzystano strukturę rynku dla poszczególnych prezentacji produktu Egzysta bazującą na prognozie przedstawionej przez wnioskodawcę. [redacted]

Główne założenia dotyczące oszacowania populacji docelowej w scenariuszu podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Podstawowe parametry uwzględnione przez wnioskodawcę w oszacowaniu liczebności populacji (opracowanie analityków Agencji na podstawie AWB wnioskodawcy)

Parametr	Wartość		Źródło	
Wskaźnik chorobowości bólu neuropatycznego w populacji ogólnej	[redacted]		Gajria 2011	
Liczba pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym nowotworem*	Rok 1	Rok 2	AWA Lyrica, Krajowy Rejestr Nowotworów 2010-2016	
	[redacted]	[redacted]		
Odsetek pacjentów ze schyłkową chorobą nowotworową	80%		AWA Lyrica 2013, Dzierżanowski 2010	
Odsetek pacjentów z chorobą nowotworową, u których występuje ból neuropatyczny	42,8%		AWA Lyrica 2013, Bennet 2012	
Odsetek pacjentów którzy w praktyce stosują farmakoterapie	[redacted]		[redacted] Stompór 2019	
Odsetek wykorzystania refundowanej pregabaliny	Rok 1	Rok 2	Dane DGL dla pregabaliny, AWA Lyrica, Krajowy Rejestr Nowotworów 2010-2016	
	18,3% (17,6%-19,2%)	45,1% (42,9%-47,7%)		
Struktura analizowanego rynku: scenariusz istniejący		Rok 1	Rok 2	Dane GUS, Gajria 2011, AWA Lyrica 2015, prognoza sprzedaży przekazana przez wnioskodawcę, opinie eksperckie, dane DGL dla pregabaliny, amitryptyliny i wenlafaksyny
	nierefundowana pregabalina	[redacted]	[redacted]	
	gabapentyna	[redacted]	[redacted]	
	amitryptylina	[redacted]	[redacted]	
	wenlafaksyna	[redacted]	[redacted]	

Parametr	Wartość		Źródło
		Rok 1	
Struktura rynku: scenariusz nowy	nierefundowana pregabalina		
	gabapentyna		
	amitryptylina		
	wenlafaksyna		
	produkt Egzysta		

*Liczba oszacowana na podstawie liczby zgonów z powodu nowotworu; #Odsetki oszacowane przez analityków Agencji na podstawie danych wnioskodawcy

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, różniące porównywane schematy leczenia, tj. koszt analizowanych leków: produktu Egzysta, koszt nierefundowanych preparatów pregabaliny (w tym preparatów Egzysta) oraz koszty komparatorów: amitryptyliny, gabapentyny i wenlafaksyny.

Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Egzysta będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%.

Szczegółowe koszty technologii wnioskowanej oraz dane kosztowe dotyczące pozostałych technologii zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

Grupa limitowa

Produkt leczniczy Egzysta będzie finansowany w ramach wykazu otwartego i zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej, „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”, uwzględniającej inne leki zawierające substancję czynną pregabalina. W ramach przedmiotowej grupy limitowej refundowane są preparaty pregabaliny (Lyrica, Pregabalin Sandoz) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, liczebność populacji stosującej lek Egzysta w wariancie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi [redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (lata 2020-2021)*

Populacja	I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

*Zgodnie z zakresem przedłożonych przez wnioskodawcę analiz HTA, przedstawiono liczebność populacji dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego lub centralnego z wyłączeniem pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Jednocześnie należy zauważyć, iż wskazanie określone we wniosku dotyczy populacji dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego lub centralnego.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mIn PLN]		Perspektywa wspólna [mIn PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku - Egzysta	■	■	■	■
Koszt pregabaliny nier refundowanej	■	■	■	■
Koszt gabapentyny	■	■	■	■
Koszt amitryptyliny	■	■	■	■
Koszt wenlafaksyny	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku - Egzysta	■	■	■	■
Koszt pregabaliny nier refundowanej	■	■	■	■
Koszt gabapentyny	■	■	■	■
Koszt amitryptyliny	■	■	■	■
Koszt wenlafaksyny	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku - Egzysta	■	■	■	■
Koszt pregabaliny nier refundowanej	■	■	■	■
Koszt gabapentyny	■	■	■	■
Koszt amitryptyliny	■	■	■	■
Koszt wenlafaksyny	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wątpliwości budzi wykorzystanie w oszacowaniu wielkości populacji docelowej współczynnika rozpowszechnienia bólu neuropatycznego raportowanego w publikacji Garjia 2011. W uzasadnieniu wnioskodawcy wskazano, iż z największym prawdopodobieństwem może on odzwierciedlać realną liczbę chorych w Polsce. Należy jednak zauważyć, iż badanie to nie jest badaniem przekrojowym i zostało przeprowadzone w wybranej grupie pacjentów z Wielkiej Brytanii, co może nie odpowiadać warunkom Polskim. Ponadto, autorzy przeglądu systematycznego Hecke 2014 obejmującego badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia bólu neuropatycznego w populacji ogólnej wskazują, iż najlepsze oszacowanie wskaźnika mieści się w przedziale od 6,9% do 10%. Szczegółowe ograniczenia w zakresie oszacowania populacji przedstawiono w rozdz. 6.2.2.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, że produkt Egzysta w pierwszej kolejności zastąpi stosowanie nier refundowanych preparatów pregabaliny w analizowanym wskazaniu. Następnie w II roku refundacji nastąpi częściowe przejęcie rynku sprzedaży refundowanych preparatów amitryptyliny i wenlafaksyny. Szczegóły przedstawiono rodz. 6.2.2.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Ze względu na trudności w identyfikacji kompletnej listy kodów ICD-10 określających rozpoznania, dla których można raportować występowanie ból neuropatycznego, dane NFZ nie pozwoliły na precyzyjne oszacowanie populacji mogącej stosować lek Egzysta w przypadku jego refundacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności za lek Egzysta, tj. 30% w przypadku włączenia go do istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie należy zauważyć, iż pozostałe produkty lecznicze zawierające substancje czynną pregabalina dostępne w ramach przedmiotowej grupy limitowej (Lyrica, Pregabalin Sandoz) refundowane są we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym”, i dostępne za odpłatnością ryczałtową.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca proponuje włączenie produktu Egzysta do istniejącej grupy limitowej, „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”, uwzględniającej inne leki zawierające substancję czynną pregabalina. Analitycy Agencji uznali takie podejście za uzasadnione.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przeprowadzono jedno i wielokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów wejściowych, w tym liczebności pacjentów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- część parametrów AWB określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
- ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych dotyczących populacji z Polski wykorzystano dane z innych krajów, które zostały w niektórych przypadkach wsparte informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych

z Polski. Sam fakt wykorzystania danych z innych krajów, pomimo faktu, iż wszystkie źródła danych pozwalają określić zbliżone wartości, stanowi niewątpliwe ograniczenie niniejszej analizy.

Komentarz analityków Agencji:

W scenariuszu podstawowym częstość występowania bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i/lub ośrodkowego w populacji ogólnej przyjęto na podstawie badania opisanego w publikacji Garjia 2011. W badaniu tym, analizie poddano elektroniczną dokumentację medyczną grupy ok. 105 tys. pacjentów z zachodniego Londynu objętych podstawową opieką zdrowotną.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż dane literaturowe dotyczące wskaźników chorobowości bólu neuropatycznego są bardzo zróżnicowane. Wyniki przeglądu systematycznego Hecke 2014 obejmującego badania epidemiologiczne raportujące dane w powyższym zakresie (w tym również badanie Garija 2011) wskazują, iż występowanie przewlekłego bólu neuropatycznego dotyczy 0,9-17% populacji. Ponadto, autorzy przeglądu wskazują, iż najlepsze oszacowanie wskaźnika występowania bólu o cechach bólu neuropatycznego mieści się w przedziale od 6,9% do 10%. Natomiast w badaniu Stompór 2019 dotyczącym populacji polskiej, w którym oceniono rozpowszechnienie bólu wśród mieszkańców domu opieki lub pacjentów odbywających wizyty ambulatoryjne w klinice geriatrycznej w wieku powyżej 60 lat, ustalono, że ból neuropatyczny występuje u ok. 32% pacjentów włączonych do badania (36/145 pacjentów). Co więcej, według APD wnioskodawcy *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.*

Należy również wskazać, iż alternatywne wskaźniki epidemiologiczne zidentyfikowane w badaniach przekrojowych włączonych do przeglądu systematycznego Hecke 2014 testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy. Zgodnie z metodologią przyjętą przez wnioskodawcę liczebność populacji oszacowanej z wykorzystaniem badań przekrojowych skorygowano o średni odsetek leczonych pacjentów z bólem neuropatycznym (15,3%), stanowiący w zasadzie iloczyn odsetków pacjentów, którzy zdaniem ankietowanych ekspertów są poprawnie zdiagnozowani oraz wymagają stosowania farmakoterapii. Przyjęcie powyższego założenia może skutkować znacznym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej i w konsekwencji zaniżeniem wyników analizy wpływu na budżet.

Podsumowując, ze względu na duże zróżnicowanie danych w zakresie rozpowszechnienia bólu w populacji ogólnej oraz fakt, iż uwzględniony przez wnioskodawcę współczynnik stanowi jeden z najniższych wśród raportowanych w badaniach, założenie przyjęte przez wnioskodawcę obarczone jest dużą niepewnością.

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- docelowy odsetek pacjentów stosujących produkt Egzysta w scenariuszu nowym określono na podstawie odsetka chorych z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym stosujących refundowane preparaty pregabaliny. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż w momencie rozpoczęcia refundacji pregabaliny w bólu nowotworowym refundacji podlegały już preparaty gabapentyny (główny komparator w przedmiotowej analizie), amitryptyliny i karbamazepiny. Jednocześnie, w przypadku obecnej oceny, tj. stosowania pregabaliny u pacjentów z bólem neuropatycznym o charakterystyce innej niż ból nowotworowy, gabapentyna nie podlega finansowaniu natomiast dostępne są preparaty wenlafaksyny i amitryptyliny.
- niepewnością charakteryzuje się oszacowanie udziałów nier refundowanej pregabaliny i innych analizowanych leków, które oparte jest o prognozę wielkości rynku sprzedaży preparatów pregabaliny dostarczoną przez wnioskodawcę. Brak jest możliwości weryfikacji przedmiotowych danych;

- [REDACTED]
- Założenie wnioskodawcy, iż pregabalina będzie stosowana przez pacjentów z bólem neuropatycznym średnio przez pół roku wydaje się być niewystarczająco uzasadnione. Wnioskodawca oparł założenia dotyczące czasu stosowania terapii przeciwbólowej m.in. o dane z publikacji Gore 2007, dane pochodzące z analiz HTA dla leku Lyrica z 2013 i 2015 r. oraz publikacji Sicras-Mainar 2019. Należy zauważyć, iż badanie Gore 2007 było prowadzone w populacji obejmującej jedynie pacjentów z neuralgią popółpaściową, a czas leczenia pacjentów wynosił jedynie 2 – 4 mies. W analizie ekonomicznej dla leku Lyrica (pregabalina) we wskazaniu neuralgia popółpaściowa (AOTMiT nr 39/2015) przyjęto 6-mies. horyzont czasowy – zgodny z badaniem Achar 2012/2013 i opiniami ekspertów dotyczącymi czasu trwania neuralgii popółpaściowej. Ponadto do uzasadnienia 6 mies. okresu przyjmowania leku Egzysta wykorzystano materiały przekazane w załączeniu do zlecenia AOTMiT nr 118/2013 dotyczącego stosowania produktu Lyrica (pregabalina) we wskazaniu ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym.

[REDACTED]. Zaznaczyć przy tym należy, iż ból neuropatyczny w przebiegu nowotworu nie stanowi wskazania analizowanego w niniejszym opracowaniu. W uzasadnieniu powołano się również na wyniki publikacji Sicras-Mainar 2019 podsumowującej rekordy medyczne pacjentów jedynie z częścią wskazań obejmujących ból neuropatyczny: z bólem neuropatycznym (radikulopatią (49% pacjentów), neuropatią cukrzycową (22%), neuralgią popółpaściową (14%). W badaniu tym pacjenci stosowali generyki dla produktu Lyrica przez 5,2 mies.

Należy zauważyć, iż w odniesieniu do czasu stosowania pregabaliny w analizowanych wskazaniach ekspert – prof. Jerzy Wordliczek podkreślił, iż na czas stosowania leku wpływa rodzaj bólu i jego natężenie. W związku z powyższym czas terapii jest ustalany indywidualnie na podstawie przebiegu choroby i odpowiedzi klinicznej na lek. Natomiast w charakterystyce produktu Amitriptylinum VP (amitriptylina), zarejestrowanego w leczeniu bólu neuropatycznego podkreślono, że leczenie jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo. Wielu pacjentów może potrzebować kilkuletniego leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, iż w praktyce klinicznej pregabalina może być stosowana dłużej niż pół roku, szczególnie u pacjentów z chorobami przewlekłymi tj. cukrzyca, choroba Parkinsona czy stwardnienie rozsiane, stąd zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy wrażliwości, uwzględniającej czas stosowania pregabaliny dłuższy niż 1 rok.

- W analizie wrażliwości brak jest szczegółowego wyjaśnienia założeń uwzględnionych w scenariuszach, w których testowano m.in. różne warianty dawkowania porównywanych produktów. Brak jest wyjaśnienia w zakresie wpływu dawkowania analizowanych leków na jego rozpowszechnienie, co w konsekwencji utrudnia porównanie ocenianych scenariuszy i ocenę niepewności uzyskiwanych oszacowań.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono analizę wariantów uwzględniających liczebność populacji docelowej, oszacowaną w oparciu o skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 43 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	Wydatki inkrementalne		% zmiana		Wydatki inkrementalne		% zmiana	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, w ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości dla kluczowych, zdaniem wnioskodawcy, parametrów wejściowych (256 scenariuszy).

Największy wpływ na całkowite inkrementalne wydatki płatnika publicznego ma przyjęcie odmiennych założeń w zakresie dawkowania porównywanych leków (wysokość średnich dawek dobowych). W scenariuszu maksymalnym (dobowa dawka (DD) pregabaliny 450 mg; DD amitrytyliny: 33 mg; DD wenlafaksyny 150 mg) wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego wynosił [REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.3 AWB wnioskodawcy.

Komentarz analityka: na uwagę zasługuje również wariant zakładający, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Egzysta nastąpi przejęcie rynku nierefundowanej pregabaliny oraz częściowe przejęcie rynku nierefundowanej gabapentyny. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ze względu na podobne pozycjonowanie powyższych leków przez wytyczne kliniczne oraz obecny brak refundacji preparatów gabapentyny, wskazana struktura rynku wydaje się być prawdopodobna.

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze generujące co najmniej 50% wzrost wydatków z budżetu NFZ.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wartość testowanego parametru	Perspektywa NFZ			
		% zmiana I rok	% zmiana II rok	Wydatki inkrementalne	
				I rok	II rok
Analiza podstawowa		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Struktura istniejącego rynku sprzedaży	Na rynku tylko gabapentyny (77,2% - I rok, 73,7 - II rok) i pregabalina (22,8 - I rok, 26,3% - II rok)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Na rynku tylko amitryptylina (77,2% - I rok, 73,7 - II rok) i pregabalina (77,2% - I rok, 73,7 - II rok)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Struktura rynku sprzedaży	Na rynku tylko Egzysta 14 kaps. 150 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Na rynku tylko Egzysta 14 kaps. 75 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Parametr	Wartość testowanego parametru	Perspektywa NFZ			
		% zmiana I rok	% zmiana II rok	Wydatki inkrementalne	
				I rok	II rok
poszczególnych prezentacji leku Egzysta					
Dzienne dawki leków: pregabaliny (p), gabapentyny (g), amitryptyliny (a) i wenlafaksyny (w) (analizie podstawowa: p 173,5 mg/d; g 727,8 mg/d; a 43,4 mg/d; w 173,5 mg/d)	p: 198,5 (Gore 2007); g: 876,7 (Johnson 2013); a: 14,6 (Bansal 2009); w: 66,2 (WHO)				
	p: 187,1: (Johnson 2013); g: 826,3 (Johnson 2013); a: 13,7 (Bansal 2009); w: 62,4 (WHO)				
	p: 202 (Perez 2010); g: 892,2 (Johnson 2013); a: 14,8 (Bansal 2009); w: 67,3 (WHO)				
	p: 150 (Achar 2012, 2013); g: 662,5 (Johnson 2013); a: 11 (Bansal 2009); w: 50 (WHO)				
	p: 218 (Bansal 2009); g: 962,8 (Johnson 2013); a: 16 (Bansal 2009); w: 72,7 (WHO)				
	p: 450 (Gabrani 2016); g: 1424,7 (Mishra 2012 (nowotwory)); a: 51 (Shabbir 2011)				
	p: 450 (Gabrani 2016); g: 1987,5 (Johnson 2013); a: 33 (Bansal 2009); w: 150 (WHO)				
	p: 434 (Kaydok 2014); g: 1916,8 (Johnson 2013); a: 31,9 (Bansal 2009); w: 144,7 (WHO)				
	p: 434 (Kaydok 2014); g: 1374 (Mishra 2012 (nowotwory)); a: 57,9 (Shabbir 2011)				
	p: 300 (Kelle 2012); g: 1325 (Johnson 2013); a: 22 (Bansal 2009); w: 100 (WHO)				
	p: 450 (Mishra 2012); g: 1987,9 (Johnson 2013); a: 33 (Bansal 2009); w: 150 (WHO)				
	p: 375 (Shabbir 2011); g: 1656,2 (Johnson 2013); a: 27,5 (Bansal 2009); w: 125 (WHO)				
p: 300 (WHO); g: 1325 (Johnson 2013); a: 22 (Bansal 2009); w: 100 (WHO)					

a – amitryptylina, p – pregabalina, w – wenlafaksyna

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z zidentyfikowanymi ograniczeniami w zakresie założeń przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących oszacowań populacyjnych, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przygotowali dodatkowy wariant oszacowań inkrementalnych wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

W obliczeniach uwzględniono wyniki przeglądu Hecke 2014, tj. współczynnik występowania bólu neuropatycznego w populacji ogólnej oszacowany na poziomie 6,9%. Konserwatywnie założono, że odsetek pacjentów poddanych farmakoterapii wyniesie 100%.



W obliczeniach Agencji korzystano z arkusza kalkulacyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę.

Tabela 45. Założenia przyjęte w wariacie analityków Agencji

Założenia Agencji – wariant I	
Wskaźnik chorobowości bólu neuropatycznego w populacji ogólnej	6,9%
Odsetek pacjentów którzy w praktyce stosują farmakoterapie	100%

Struktura analizowanego rynku: scenariusz istniejący		Rok 1	Rok 2
	nierefundowana pregabalina		
	nierefundowana gabapentyna		
	amitryptylina		
	wenlafaksyna		
Struktura rynku: scenariusz nowy		Rok 1	Rok 2
	nierefundowana pregabalina		
	nierefundowana gabapentyna		
	amitryptylina		
	wenlafaksyna		
produkt Egzysta			

Tabela 46. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, wariant analityków Agencji

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	% zmiana I rok	% zmiana II rok	I rok	II rok	% zmiana I rok	% zmiana II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy								
Obliczenia Agencji								
Wariant Analityków Agencji								

6.3. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Egzysta (pregabalina) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy NFZ oraz oszczędności z perspektywy wspólnej. Produkt Egzysta miałby być dostępny w aptece na receptę i wydawany pacjentom za odpłatnością 30%.

W scenariuszu nowym przyjęto, iż w związku ze zmianą statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności nastąpi wzrost wykorzystania produktu Egzysta kosztem nierefundowanych preparatów pregabaliny. Następnie nastąpi częściowe przejęcie rynku produktów obecnie refundowanych w ocenianym wskazaniu, tj. preparatów amitryptyliny i wenlafaksyny. W

Poważnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest również niepewność związana z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. W związku z brakiem danych dotyczących bezpośrednio populacji polskiej w oszacowaniu uwzględniono szereg założeń bazujących na danych z innych krajów oraz opiniach eksperckich.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w znacznym stopniu zależy od wartości przyjętego współczynnika występowania bólu neuropatycznego w populacji ogólnej.

, bazując na wynikach badania Garjia 2011. Należy jednak zauważyć, iż badanie to stanowi badanie nieprzekrojowe, przeprowadzone w wybranej grupie pacjentów z Wielkiej Brytanii. Jednocześnie wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących rozpowszechnienia bólu

neuropatycznego (Hecke 2014) wskazują, iż najlepsze oszacowanie wskaźnika występowania bólu o cechach bólu neuropatycznego mieści się w przedziale od 6,9% do 10%. Podsumowując, brak jest danych potwierdzających zasadność przyjętej przez wnioskodawcę wartości. Ponadto, zróżnicowanie danych literaturowych w zakresie rozpowszechnienia bólu neuropatycznego, pozwala wnioskować o znacznej niepewności przedmiotowego parametru i w konsekwencji liczebności populacji docelowej.

Ponadto, ze względu na różnice w procesie terapeutycznym oraz odmienną sytuację refundacyjną, wątpliwości budzi również założenie o tożsamym poziomie wykorzystania refundowanej pregabaliny w analizowanym wskazaniu jak w przypadku wskazania aktualnie refundowanego tj. ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym.

W związku z zidentyfikowanymi ograniczeniami w zakresie założeń przyjętych przez wnioskodawcę, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przygotowali dodatkowy wariant oszacowań. W obliczeniach uwzględniono współczynnik występowania bólu neuropatycznego w populacji ogólnej oszacowany na poziomie 6,9% (przeгляд Hecke 2014) oraz konserwatywnie założono, że odsetek pacjentów poddanych farmakoterapii wyniesie 100%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Egzysta we wnioskowanym wskazaniu, zarówno w wariantcie podstawowym, jak i w analizach wrażliwości.

Zaproponowany mechanizm polega na:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowo, wnioskodawca wskazał, że w latach 2012 – 2018 nie został przekroczony budżet na refundację leków, a pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie obarczone jest dużym ryzykiem niepewności. Wysokość obniżek cen leków w kolejnych decyzjach refundacyjnych jest trudna do przewidzenia, a wygenerowane oszczędności mogą zostać skierowane na inne wydatki NFZ.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 02.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla produktu Egzysta (pregabalina). Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono na stronach ww. agencji HTA rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Egzysta w tabeli poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne wraz z ich uzasadnieniami dla substancji czynnej pregabalina (produkt leczniczy Lyrica).

Tabela 47 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla substancji pregabalina

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS, 2017 Francja	Lyrica	Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u dorosłych pacjentów	<u>Stanowisko:</u> agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego. Proponowany poziom refundacji 65%. <u>Uzasadnienie:</u> Lek Lyrica stanowi terapię pierwszego rzutu. Stosunek korzyści do ryzyka oceniono na niewie ki. Istnieją alternatywne technologie dla wnioskowanej.
NCPE, 2015 Irlandia	Lyrica	Leczenie pacjentów z bólem neuropatycznym	<u>Stanowisko:</u> NCPE rekomenduje objęcie refundacją pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> NCPE uważa, że pregabalina (produkt leczniczy Lyrica) może być efektywna kosztowo w porównaniu z amitryptyliną i gabapentyną. Jednak należy zwrócić uwagę, że przedłożony model opiera się na dawkowaniu i założeniach dotyczących czasu leczenia, które mogą nie odzwierciedlać standardowej praktyki klinicznej.
NCPE, 2013 Irlandia	Lyrica	Leczenie pacjentów z bólem neuropatycznym	<u>Stanowisko:</u> NCPE nie rekomenduje objęcia refundacją pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> NCPE nie rekomenduje objęcia refundacją leku Lyrica z uwagi na niską efektywność kosztową.
PHARMAC, 2011 Nowa Zelandia	Lyrica	Obwodowy ból oporny na leczenie związany z neuralgią popółpaścową lub obwodową neuropatią cukrzycową (niski priorytet) ¹ .	<u>Stanowisko:</u> Komitet rekomenduje finansowanie pregabaliny w leczeniu pacjentów z bólem opornym na leczenie związanym z neuralgią popółpaścową lub obwodową neuropatią cukrzycową. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet biorąc po uwagę dostępne dowody naukowe, uznał, że terapia pregabalina przynosi korzyść kliniczną pacjentom m.in. z obwodową neuralgią cukrzycową. Komitet zaznacza, że pregabalina wykazuje podobny efekt do gabapentyny, oraz podobny profil bezpieczeństwa (senność, zawroty głowy i zwiększenie masy

¹ Agencja nowozelandzka w wytycznych refundacyjnych nadaje siłę „priorytetu” finansowania wnioskowanej technologii względem innych opcji terapeutycznych finansowanych i dostępnych w ramach PHARMAC (czynniki brane po uwagę to m.in. dodatkowy efektów zdrowotnych, koszty i oszczędności)

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			ciała) chociaż nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących obydwie terapie.
CADTH, 2009 Kanada	Lyrica (25, 50, 75, 100, 150, i 300 mg)	Ból neuropatyczny związany z obwodową neuropatią cukrzycową	Stanowisko: CADTH nie rekomenduje włączenia produktu Lyrica na listę leków refundowanych. Uzasadnienie: Komitet biorąc pod uwagę 3 nowe RCT z zastosowaniem pregabaliny uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu Lyrica z uwagi na fakt, iż dwa z trzech ww. badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji bólu w porównaniu z placebo. Ponadto istnieje wiele klas leków stosowanych w ocenianym wskazaniu (m.in. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne), które są tańsze w zastosowaniu. Co więcej, nie ma nowych RCT, które dowodziłyby wyższości pregabaliny nad innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu. Nie ma dowodów na wskazujących wyższość pregabaliny nad gabapentyną, która należy do tej samej grupy leków co pregabalina.
CADTH, 2006 Kanada	Lyrica (25, 50, 75, 100, 150, i 300 mg)	Ból neuropatyczny związany z obwodową neuropatią cukrzycową i neuralgią półpaścową	Stanowisko: CADTH nie rekomenduje włączenia produktu Lyrica na listę leków refundowanych. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • brak badań RCT porównujących pregabalinę z innymi terapiami sprawia trudność w określeniu relatywnej skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny; • większa dawka leku wiązała się z większą poprawą w skali oceny bólu, jednakże większa dawka wiązała się również z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych; • wysoki odsetek pacjentów wykluczonych z badania w obydwu ramionach badania wpływa na wiarygodność otrzymanych wyników; • zdarzenia niepożądane tj. zawroty głowy, senność, dezorientacja, ataksja i astenia, obrzęk obwodowy, prowadziły często do przerwania leczenia; • w badaniu nie wykazano IS różnicy w zakresie kontroli bólu z zastosowaniem pregabaliny a amitryptyliny; • koszt pregabaliny jest wyższy w porównaniu z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi.
SMC, 2007 Szkocja	Lyrica (25, 50, 75, 100, 150, 200 i 300 mg)	Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów	Stanowisko: SMC nie rekomenduje stosowania oraz finansowania w ramach NHS Scotland leku Lyrica w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów. Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył odpowiedniej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.
SMC, 2006 Szkocja	Lyrica (25, 50, 75, 100, 150, 200 i 300 mg)	Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów	Stanowisko: SMC nie rekomenduje stosowania i finansowania leku Lyrica w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów. Uzasadnienie: Wnioskodawca nie przedłożył porównawczej analizy skuteczności klinicznej i kosztowej względem komparatorów (gabapentyna, karbamazepina, amitryptylina, kapsaicyna w kremie). Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań kontrolowanych, aby ustalić miejsce technologii w schemacie leczenia u pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących innych farmakoterapii.

CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS Haute Autorité de Santé, NCPE –National Centre for Pharmacoeconomics, SMC – Scottish Medicine Consortium

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących substancji czynnej pregabalina oraz produktu leczniczego Lyrica. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego (SMC 2006, HAS 2017), 2 rekomendacje dotyczące leczenia bólu pochodzenia ośrodkowego (SMC 2007, HAS 2017), 3 opracowania wytycznych dotyczących węższego wskazania tj. bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową oraz neuralgią półpaścową (CADTH 2006, CADTH 2009, PHARMAC 2011) oraz 2 dokumenty o wskazaniu szerszym niż wnioskowane tj. leczenie bólu neuropatycznego (NCPE 2013, 2015).

Spośród odnalezionych wytycznych refundacyjnych 3 z nich rekomendują zastosowanie pregabaliny w ocenianych wskazaniach (NCPE 2015, HAS 2017, PHARMAC 2011), natomiast 5 rekomendacji refundacyjnych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych pregabaliny w ocenianych wskazaniach.

W 3 negatywnych opiniach: NCPE 2013, CADTH 2009, CADTH 2006 odwołano się do niskiej efektywności kosztowej leku. W jednej pozytywnej rekomendacji NCPE 2015 wskazano, iż lek Lyrica może być efektywny

kosztowo w porównaniu z amitryptyliną i gabapentyną, jednakże podkreślono ograniczenia przedłożonych analiz, tj.: oparcie modelu na dawkowaniu i założeniach dotyczących czasu leczenia, które mogą nie odzwierciedlać standardowej praktyki klinicznej.

Wnioskodawca jako rekomendacje refundacyjne włączył również rekomendacje kliniczne NICE 2013, które nie stanowią, zdaniem analityków Agencji, pozytywnej rekomendacji finansowej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23 września 2019 r., znak PLR.4600.1363.2019.4.KK, PLR.4600.1364.2019.3.KK, PLR.4600.1365.2019.3.KK, PLR.4600.1366.2019.3.KK, PLR.4600.1367.2019.3.KK, PLR.4600.1368.2019.3.KK, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Egzysta, pregabalinum, 75 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001099;
- Egzysta, pregabalinum, 75 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001112;
- Egzysta, pregabalinum, 150 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001129;
- Egzysta, pregabalinum, 150 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001143;
- Egzysta, pregabalinum, 300 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001150;
- Egzysta, pregabalinum, 300 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001174.

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowana cena zbytu netto dla leku wynosi od [] PLN za najmniejszą dawkę 75 mg (14 tabl.) do [] PLN za najwyższą dawkę 300 mg (56 tabl.).

Lek ma być dostępny za 30% odpłatnością, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 2.

Wnioskodawca proponuje włączenie leków Egzysta do istniejącej grupy limitowej „242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”, w ramach której refundowane są produkty Lyrica i Pregabalin Sandoz (zawierające w swoim składzie pregabalinę) stosowane we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Podejście to jest uzasadnione, i zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Problem zdrowotny

Ból neuropatyczny jest to ból neurogenny, który występuje w neuropatiach, czyli chorobach nerwów obwodowych oraz jako efekt uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W bólach neurogennych zawsze występują kliniczne objawy uszkodzenia nerwów i zazwyczaj przyczyna uszkodzenia jest znana.

Ból neuropatyczny dotyczy 0,5 – 0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach leczenia bólu.

Najczęściej występującymi postaciami bólu neuropatycznego są:

- neuropatia cukrzycowa – są to możliwe do potwierdzenia zmiany w obwodowym układzie nerwowym, do których dochodzi w przebiegu cukrzycy, gdy nie występują inne przyczyny uszkodzenia. Ból neuropatyczny występuje u 85% chorych z neuropatią cukrzycową.
- neuropatia występująca po półpaścu – neuropatia jest wywołana infekcją i zapaleniem nerwów spowodowane przez wirus ospy wietrznej-półpaśca. Według oszacowań przeprowadzonych na podstawie populacji województwa świętokrzyskiego w Albrecht 2015 zapadalność na półpaśiec w Polsce może wynosić średnio 338,8/100 000. Jest ona najwyższa w grupie osób > 50 r.ż. i wynosi 614,3/100 000.
- dystrofia odruchowa współczulna – jest to zespół bólowy, który pojawia się po niewielkim urazie, do którego doszło w okolicach dużych stawów kończyn. Na zespół ten cierpi około 27% pacjentów po udarze oraz od 28 do 44% pacjentów, u których doszło do złamania dalszego końca kości promieniowej.
- kaulgalgia – zespół charakteryzujący się piekącym bólem i przeczulicą najczęściej w obszarze ręki lub stopy, występujących po częściowym uszkodzeniu nerwu i dotyka 1,5 – 13% osób po urazie.
- ból fantomowy – ból towarzyszący wrażeniu istnienia amputowanej kończyny lub jej części. Występuje on u 60-80% pacjentów po amputacji.
- ból ośrodkowy – jest to ból, którego przyczyną jest uszkodzenie lub dysfunkcja OUN. Do bólu ośrodkowego należy również ból występujący w stwardnieniu rozsianym. Brak jest pełnych danych

epidemiologicznych dotyczących zachorowań na SM w Polsce. Przyjmuje się chorobowość od 45 do 120/100 tys. mieszkańców. Bóle neuropatyczne są częstym objawem w tej grupie chorych. Według szacunków około 2/3 chorych po urazach rdzenia kręgowego cierpi z powodu bólu, natomiast u 1/3 tych chorych ból jest bardzo silny.

W chorobie nowotworowej, również może występować ból neuropatyczny. Ból neuropatyczny jest również częstą dolegliwością występującą u chorych zakażonych wirusem HIV.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii obrał amitryptylinę i wenlafaksynę, natomiast jako komparator dodatkowy gabapentynę, która nie jest refundowana ze środków publicznych. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi amitryptylina zalecana jest w pierwszej linii leczenia obwodowego i ośrodkowego bólu neuropatycznego i podlega refundacji we wskazaniach (off-label): neuralgia i ból neuropatyczny. Wenlafaksyna jest zalecana obok pregabaliny i gabapentyny w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej i podlega refundacji w tym wskazaniu oraz neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy. Gabapentyna nie jest wprawdzie refundowana w analizowanych wskazaniach, jednak wytyczne kliniczne umiejscawiają ten produkt wraz z pregabalina na równi w pierwszej linii leczenia większości typów bólów neuropatycznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

Skuteczność

W odniesieniu do skuteczności pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. lekami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych. Przyjmując najdłuższy okres obserwacji, nie wykazano także różnic pomiędzy obiema substancjami w przypadku leczenia neuralgii popółpaścowej.

W porównaniu z wenlafaksyną, u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową wykazano przewagę wnioskowanej technologii w odniesieniu do większości punktów końcowych (redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, uzyskania odpowiedzi na leczenie, redukcji wpływu bólu neuropatycznego na jakość snu i efektywność pracy).

W porównaniu z gabapentyną, u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową w publikacji źródłowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu oraz zmiany stanu klinicznego chorego w ocenie chorego oraz w ocenie lekarza. Różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny wykazano w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym, a obliczenia własne wnioskodawcy wskazywały także na różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu.

W przypadku porównania pregabaliny z gabapentyną nie wykazano różnic IS między porównywanymi terapiami w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu zarówno w przebiegu bolesnej neuropatii u osób hemodializowanych, jak i u osób z uszkodzeniem nerwów obwodowych.

W odniesieniu do bólu pochodzenia ośrodkowego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, nie wykazano różnicy między pregabalina a gabapentyną w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, redukcji zaburzeń snu, objawów depresyjnych i niesprawności pacjenta.

W badaniach o niższej wiarygodności, nie wykazano różnicy między pregabalina a gabapentyną w zakresie redukcji nasilenia bólu w przypadku pooperacyjnego bólu neuropatycznego. Jednoramienne badanie przeprowadzone na pacjentach z bólem w przebiegu radikulopatii szyjnej wykazało poprawę w odniesieniu do nasilenia bólu neuropatycznego oraz towarzyszących mu objawów takich jak niepokój, depresja, zaburzenia snu, ogólny stan zdrowia i poziom niepełnosprawności. Jednoramienne badanie przeprowadzone na pacjentach z neuralgią nerwu trójdzielnego wykazało poprawę u 74% pacjentów w ciągu 8 tygodni terapii.

W przypadku ośrodkowego bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego, wykazano poprawę u 56% pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze konwencjonalne leczenie.

Jakość dowodów odnośnie leczenia bólu fantomowego po amputacji kończyn jest bardzo niska, zidentyfikowano jedynie opis 3 przypadków, w którym wskazano na zmniejszenie nasilenia bólu po zastosowaniu pregabaliny.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza cechuje się licznymi ograniczeniami, głównie ze względu na fakt, iż wnioskowanie wskazanie: „leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego” jest szerokie i obejmuje wiele jednostek chorobowych, dla których nie przedstawiono porównawczej analizy skuteczności (m. in. bólu w przebiegu zakażenia HIV, przetrwałych bólów pooperacyjnych i urazów, neuropatycznych bólów pleców czy rwy kulszowej). Dodatkowo, w części punktów końcowych włączonych do analizy nie przedstawiono analizy porównawczej pregabaliny względem komparatora, a jedynie informacje o zmianie względem wartości wyjściowych w każdym z analizowanych ramion.

Bezpieczeństwo

Pregabalina cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z obranymi przez wnioskodawcę komparatorami.

W porównaniu z amitryptyliną, wykazano różnice na korzyść pregabaliny m. in. w odniesieniu do mniejszego ryzyka jakichkolwiek działań niepożądanych, czasu snu oraz zmęczenia. W odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, dane są niespójne (wynik na korzyść pregabaliny - Bansal 2009, wynik na niekorzyść - Boyle 2012).

W porównaniu z wenlafaksyną, pregabalina cechuje się większym ryzykiem wystąpienia zawrotów głowy i senności, natomiast mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy i nudności (Razazian 2014). Przeprowadzone w publikacjach Devi 2011, Kelle 2012 oraz Kaydock 2014 porównanie pregabaliny z gabapentyną wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych. W publikacji Kaydock 2014 brak istotnych statystycznie różnic między grupami wykazano także w odniesieniu do sedacji, senności, zaburzeń poznawczych i suchości w jamie ustnej.

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych leku Egzysta należą zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania kosztów stosowania produktu Egzysta z kosztami stosowania technologii refundowanych: amitryptyliny i wenlafaksyny oraz nierefundowanej gabapentyny we wskazaniu ból neuropatyczny pochodzenia obwodowego i ośrodkowego z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym.

Oszacowania te obarczone są niepewnością ze względu na przyjęte w analizie dobowe dawki leków (ww. leki nie posiadają określonych DDD wg WHO dla ocenianego wskazania).

W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Według oszacowań analityków Agencji urzędowe ceny zbytu netto zgodne z zapisami art. 13 ust.3 [redacted] gdyż ceny oszacowane względem najtańszej technologii refundowanej ze środków publicznych produktu leczniczego Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg [redacted]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzone w analizie wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na uzyskiwane wyniki ma m.in. przyjęcie alternatywnych parametrów i założeń w zakresie dawkowania leków i długości przyjętego horyzontu czasowego.

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należy sposób przeliczania średnich dawek leków stosowanych w analizowanych wskazaniach, co wnioskodawca tłumaczy brakiem zdefiniowanych dziennych dawek przez WHO w bólu neuropatycznym oraz nieprawidłowości w oszacowaniu cen na podstawie art. 13 ust. 3.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Poważnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest również niepewność związana z oszacowaniami liczebności populacji docelowej oraz liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wątpliwości budzi wykorzystanie w oszacowaniu wielkości populacji docelowej współczynnika chorobowości bólu neuropatycznego raportowanego w publikacji Garjia 2011, przyjęcie założenia o takim samym poziomie wykorzystania refundowanej pregabaliny w analizowanym wskazaniu jak w przypadku wskazania aktualnie refundowanego tj. ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym oraz pominięcie w oszacowaniach stosowania nierefundowanych preparatów gabapentyny.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Lyrica (pregabalina). Dwie dotyczyły zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego (SMC 2006, HAS 2017), dwie leczenia bólu pochodzenia ośrodkowego (SMC 2007, HAS 2017), trzy bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową oraz neuralgią popółpaścową (CADTH 2006, CADTH 2009, PHARMAC 2011) oraz dwie w zakresie leczenia bólu neuropatycznego (NCPE 2013, 2015).

Spośród odnalezionych wytycznych refundacyjnych 3 z nich rekomendują zastosowanie pregabaliny w ocenianych wskazaniach (NCPE 2015, HAS 2017, PHARMAC 2011), natomiast 5 rekomendacji refundacyjnych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych pregabaliny w ocenianych wskazaniach.

W 3 negatywnych opiniach: NCPE 2013, CADTH 2009, CADTH 2006 odwołano się do niskiej efektywności kosztowej leku. W jednej pozytywnej rekomendacji NCPE 2015 wskazano, iż lek Lyrica może być efektywny kosztowo w porównaniu z amitryptyliną i gabapentyną, jednakże podkreślono ograniczenia przedłożonych analiz, tj.: oparcie modelu na dawkowaniu i założeniach dotyczących czasu leczenia, które mogą nie odzwierciedlać standardowej praktyki klinicznej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach AKL nie przedstawiono informacji o poziomie finansowania technologii opcjonalnych.</p> <p>Ponadto, populacja określona we wniosku obejmuje populację ogólną z bólem neuropatycznym. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę szczegółowe zalecenia kliniczne dla poszczególnych rodzajów bólu np. neuralgii trójdzielnej, bólu fantomowego, zasadnym wydaje się uwzględnienie jako komparatorów leków rekomendowanych do stosowania w tych subpopulacjach, np. karbamazepiny czy tramadolu, które są obecnie refundowane ze środków publicznych.</p> <p>W przypadku przyjęcia, iż wskazane technologie stanowią interwencje alternatywne dla pregabaliny, nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4. ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4. ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia, § 6. ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK/NIE	<p>Przedstawiono informacje o poziomie finansowania technologii opcjonalnych.</p> <p>Wnioskodawca nie odniósł się do drugiej uwagi zgłoszonej przez AOTMiT dotyczącej uwzględnienia jako komparatorów np. karbamazepiny innych komparatorów.</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach APD wskazano wiele rodzajów zespołów bólu neuropatycznego, w tym: bolesną polineuropatię cukrzycową, neuralgię popółpaścową, neuralgię trójdzielną, zespół wieloobjawowego bólu miejscowego, bóle po amputacji, przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy, bolesne neuropatie u osób zakażonych wirusem HIV oraz neuropatyczny ból ośrodkowy.</p> <p>Tymczasem, w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w zakresie populacji przyjęto szerokie wskazanie obejmujące ból neuropatyczny z wyłączeniem bólu związanego z przebiegiem choroby nowotworowej.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, iż badania dotyczące leczenia bólu neuropatycznego prowadzone są w subpopulacjach w zależności od typu bólu (co potwierdza prezentacja wyników AKL) należy uszczegółwić kryteria selekcji badań oraz odnieść się do wyników lub ich braku w podziale na rodzaje zespołów bólowych.</p>	TAK	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. d Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W kryteriach selekcji badań do przeglądu dotyczących metodyki badań wskazano, iż włączano <i>randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności</i>. Jednocześnie w ramach wyników analizy efektywności uwzględniono wyniki opracowań wtórnych, badań pierwotnych oraz wyniki z abstraktów konferencyjnych.</p> <p>Metodologia selekcji badań oraz kryteria włączania i wykluczenia badań do przeglądu powinny być jasno zdefiniowane i spójne w całej analizie. W związku z tym, konieczna jest modyfikacja kryteriów włączania, tak aby odpowiadały rzeczywistym założeniom.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Egzysta obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Jednocześnie w przedłożonych analizach jako populację docelową wskazano pacjentów z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym. W związku z powyższym wskazanie z wniosku obejmuje populację szerszą niż populacja docelowa zdefiniowana w przeglądzie. Biorąc pod uwagę fakt, iż wskazanie dotyczące leczenia bólu neuropatycznego w chorobach nowotworowych jest objęte odrębnym wnioskiem, zasadnym jest aktualizacja treści wskazania określonego we wniosku, tak aby w pełni odzwierciedlała wskazanie określone w analizach HTA.</p> <p>W przypadku aktualizacji karty wniosku (Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 20.12.2012 r.) względem przedłożonych analiz HTA, informuję, iż zaktualizowane dokumenty należy przekazać za pośrednictwem Ministra Zdrowia, jako że Agencja nie jest stroną postępowania administracyjnego w procesie refundacyjnym.</p>	TAK/NIE	Przedstawiono wyjaśnienie. Jednocześnie nie dokonano aktualizacji karty wniosku.
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przeglądu systematycznego badań w kryteriach selekcji dotyczących ocenianej interwencji wskazano podawanie pregabaliny w monoterapii (produkt leczniczy Egzysta 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde). Jednocześnie w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań, w których np. nie sprecyzowano schematu dawkowania pregabaliny (publikacja Ashred 2018) oraz stosowano pregabalinę o zmodyfikowanym uwalnianiu (publikacja Daniel 2018).</p> <p>W związku z powyższym, proszę o doprecyzowanie przyjętych kryteriów włączenia oraz wyjaśnienie metodologii selekcji badań w zakresie ocenianej interwencji.</p>	TAK/NIE	Przedstawiono wyjaśnienia, niemniej nie doprecyzowano przyjętych kryteriów włączenia w zakresie ocenianej interwencji.
<p>6. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu. (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W opisach metodyki badań wymieniono jedynie „najważniejsze oceniane punkty końcowe”. W związku z powyższym niezbędne jest uzupełnienie zestawień tabelarycznych w tym zakresie.</p>	TAK	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących z Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących bezpieczeństwa leków zawierających pregabalinę zamieszczonych w bazie ADRR EMA.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>8. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia efektów zdrowotnych porównywanych technologii. Należy uzupełnić analizę kosztów-konsekwencji o tabelaryczne zestawienie konsekwencji zdrowotnych.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>9. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości testowano wiele parametrów mających potencjalny wpływ na wyniki analizy. Jednocześnie w wersji Word analizy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości wraz z ich uzasadnieniem. Opis większości scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczony w tabeli 5 AE nie umożliwia identyfikacji wartości przyjętych w poszczególnych wariantach analizy.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>10. Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przedłożonej wersji Word analizy wpływu na budżet nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości. Opis scenariuszy analizy wrażliwości w tabeli 14 nie umożliwia identyfikacji przyjętych wartości w poszczególnych wariantach analizy.</p>	TAK	Skorygowano.
<p>11. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do dokumentacji przekazanej przez Wnioskodawcę nie dołączono wykorzystanych opinii eksperckich. Brak jest również informacji dotyczącej konfliktu interesów ankietowanych ekspertów klinicznych. Zwracam się z prośbą o uzupełnienie dokumentacji w powyższym zakresie</p>	NIE	Nie przekazano informacji o konflikcie interesów. W opinii wnioskodawcy wskazano, iż ze względu na charakter pytań, analiza konfliktu interesów ekspertów klinicznych nie ma istotnego wpływu na wyniki badania ankietowego.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów, niemniej wnioskodawca wskazał, iż ze względu na charakter pytań do ekspertów uznano, że analiza konfliktu interesów nie ma istotnego wpływu na wyniki badania ankietowego.
- W analizie wpływu na budżet nie zachowano zgodności komparatorów z AE i AKL.

Analiza kliniczna:

- Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny z amitryptyliną w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego, ze względu na znaczną heterogeniczność dostępnych badań. Zasadne byłoby jednak przedstawienie jakościowego zestawienia wyników uzyskanych w tych badaniach

Analiza ekonomiczna:

- Część założeń modelu, np.: dotyczących dawkowania leków nie została wystarczająco uzasadniona.

Analiza wpływu na budżet:

- W ramach analizy wrażliwości nie przedstawiono szczegółowego wyjaśnienia założeń uwzględnionych w scenariuszach, w których testowano m.in. różne warianty dawkowania porównywanych produktów. Brak jest wyjaśnienia w zakresie wpływu dawkowania analizowanych leków na jego rozpowszechnienie.
- Nie przedstawiono szczegółowego uzasadnienia danych epidemiologicznych wykorzystanych w oszacowaniu populacji docelowej.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Achar 2012	Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, i wsp. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. <i>Acta Dermatovenerol Croat.</i> 2012;20(2):89-94.
Achar 2013	Achar A, Bisai S, Biswas R, i wsp. Amitriptyline versus pregabalin in post herpetic neuralgia: A randomized clinical trial. <i>Turk J Dermatol</i> 2013; 7: 145-9.
Atalay 2013	Atalay H, Solak Y, Biyik Z, i wsp. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. <i>Clin Drug Investig.</i> 2013 Jun;33(6):401-8.
Bansal 2009	Bansal D, Bhansali A, Hota D, i wsp. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. <i>Diabet Med.</i> 2009 Oct;26(10):1019-26.
Biyik 2013	Biyik Z, Solak Y, Atalay H, i wsp. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. <i>Int Urol Nephrol.</i> 2013 Jun;45(3):831-7.
Boyle 2012	Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, i wsp. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. <i>Diabetes Care.</i> 2012 Dec;35(12):2451-8.
Daniel 2018	Daniel SR, Badyal DK, Jacob JJ, Kaur J. Efficacy and safety of pregabalin versus amitriptyline in patients with painful diabetic neuropathy. <i>Int J Adv Med.</i> 2018; Jun;5(3):716-721.
Derry 2019	Derry S, Bell RF, Straube S, i wsp. Pregabalin for neuropathic pain in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Jan 23;1:CD007076.
Devi 2012	Devi P, Madhu K, Ganapathy B, i wsp. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. <i>Indian J. Pharmacol.</i> 2012;44:51-56.
Gabrani 2016	Gabrani A, Dobi D, Tomori S i wsp. Effectiveness of pregabalin compared with amitriptyline in acute Herpetic Neuralgia. <i>Neurology [Internet].</i> 2016;86(16).
Kardanpour 2018	Kardanpour N, Khorvash F, Khorvash F, Memarzadeh M. A comparative study on the effect of duloxetine hydrochloride, venlafaxine hydrochloride, and pregabalin on the sensory symptoms in patients with diabetic polyneuropathy. <i>Journal of Isfahan Medical School;</i> 2018 35:462 (1885-1891).
Kaydok 2014	Kaydok E, Levendoglu F, Ozebril MO, Karahan AY. Comparison of the efficacy of gabapentin and pregabalin for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. A crossover study. <i>Acta Medica Mediterranea</i> 2014; 30: 1343-1348.
Kielle 2012	Kelle B, Yavuz F, Yasar E, i wsp. The Efficacy of Gabapentin and Pregabalin in the Treatment of Neuropathic Pain due to Peripheral Nerve Injury. <i>Journal of Musculoskeletal Pain</i> 2012; 20(4): 300-305.
Ney 2013	Ney JP, Devine EB, Watanabe, i wsp. Comparative efficacy of oral pharmaceuticals for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: meta-analysis and indirect treatment comparisons. <i>Pain Med.</i> 2013 May;14(5):706-19.
Onakpoya 2018	Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, i wsp. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. <i>BMJ Open.</i> 2019 Jan 21;9(1):e023600.
Rauck 2013	Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, i wsp. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. <i>Pain Pract.</i> 2013 Jul;13(6):485-96. (NCT00643760).
Razazian 2014	Razazian N, Baziya M, Moradian N, i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. <i>Neurosciences (Riyadh).</i> 2014 Jul;19(3):192-8.
Rudroju 2013	Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, i wsp. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. <i>Pain Physician</i> 2013; 16: 705-714.
Shabbir 2011	Shabbir B, Shafi F, Mahboob F. Amitriptyline Vs Pregabalin in Painful Diabetic Neuropathy A Randomised Placebo-Based Study. <i>P J M H S;</i> 2011;5:745-7.
Snedecor 2014	Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, i wsp. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. <i>Int J Clin Pract.</i> 2014 Jul;68(7):900-18.
Solak 2012	Solak Y, Biyik Z, Atalay H, i wsp. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. <i>Nephrology (Carlton).</i> 2012;17(8):710-717.
Soomro 2018	Soomro IA, Ahmad F, Ahmad N. Comparison between the efficacy of pregabalin and amitriptyline in alleviating pain associated with painful diabetic peripheral neuropathy. <i>Pak Armed Forces Med J</i> 2018; 68 (2): 198-201.
Wang 2017	Wang SL, Wang H, Nie HY, i wsp. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2017 Dec;96(51):e9167.

Yilmaz 2014	Yilmaz B, Yasar E, Köroglu Ö, i wsp. Gabapentin vs. Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury: A Crossover Study. Turk J Phys Med Rehab 2014;61:1-5.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAPM 2019	Gates D, Schultheis C, Hanes M, C et al., A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain, Pain Medicine, 20, 2019, str. 2-12.
CADTH 2006	Canadian Coordinating Office For Health Technology Assessment Meeting – November 16, 2005 – January 18, 2006. Final recommendation – January 25, 2006.
CADTH 2009	Canadian Coordinating Office For Health Technology Assessment Meeting – July 15, 2009 – September 16, 2009. Final recommendation – September 23, 2009.
CPS 2014	Moulin D, E, Boulanger A, Clark A, J, et al., Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society, Pain Res Manag v. 19 nr 6, 2014.
CPS 2017 zrewidowane	Mu A, Weinberg E, Moulin D, E, et al. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain, Review of the Canadian Pain Society consensus statement, Canadian Family Physician Le Médecin de famille canadien v. 63, 2017.
EAN 2019	Bendtsen L, Zakrzewska J, M, Abbott J, et al., European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia European Journal of Neurology 2019, 26, str. 831–849.
HAS 2017	(HAS 2017) Commission de la Transparence, prégabaline, 2017.
NCPE 2013	Cost effectiveness of Pregabalin (Lyrica®) for the treatment of patients with neuropathic pain, October 2013.
NCPE 2015	Cost Effectiveness of pregabalin (Lyrica®) for the treatment of neuropathic pain in adults, June 2015.
NICE 2013 (update 2019)	NICE. (2013) Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings, Clinical guideline, 2013 www.nice.org.uk/guidance/cg173
PHARMAC 2011	PTAC meeting 11 & 12 August 2011.
PTBBitN 2015	Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga, PTTB, t. 15 nr 3, ból 2014.
SIGN 2013 (revised 2019)	(SIGN 2013), Management of chronic pain. A national clinical guideline, 2013.
SMC 2006	Scottish Medicines Consortium, No. (157/05), Pregabalin 25, 50, 75, 100, 150, 200 and 300mg capsules (Lyrica®), July 2006.
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, No. (389/07), pregabalin, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 225mg, 300mg capsules (Lyrica®), July 2007.
Pozostałe publikacje	
Bennett 2012	Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain. 2012 Feb;153(2):359-65.
CADTH 2006	Streszczenie analizy ekonomicznej CADTH, January 2006. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica_Jan26-06.pdf
CADTH 2009	Streszczenie analizy ekonomicznej CADTH, September 2009. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica%20Resubmission_September_25-2009.pdf
ChPL Egzysta	ChPL Egzysta (pregabalina), Egzysta, kapsułki twarde 75, 100, 300 mg (14 i 56 tabl.) https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34175
ChPL Lyrica	ChPL Lyrica (pregabalina), Lyrica 25 mg kapsułki, twarde, http://leki.urpl.gov.pl/files/Lyrica_kaps_wszystkie_cen.pdf
Gajria 2011	Gajria C, Murray J, Birger R, Banarsee R, Bennett DL, Tan K, Field M, Rice AS, Majeed A. Identification of patients with neuropathic pain using electronic primary care records. Inform Prim Care. 2011;19(2):83-90.
Gore 2007	Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings. Clin Ther. 2007 Aug;29(8):1655-70.
Hecke 2014	van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain. 2014 Apr;155(4):654-62.
Mishra 2012	Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, i wsp. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Palliat Care. 2012 May;29(3):177-82.

NCPE 2013	Streszczenie analizy ekonomicznej NCPE, October 2013. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Website-summary-for-Lyrica-Oct-20131.pdf
PBAC 2011	Streszczenie analizy ekonomicznej PBAC, March 2011 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Pregabalin%20LYRICA%20Pfizer%205-5%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf ,
SMC 2007	Streszczenie analizy ekonomicznej SMC, July 2007. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2189/pregabalin_lyrica_final_july_2007_amended_120907_for_website.pdf
Rekomendacja nr 85/2013	Rekomendacja nr 85/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
Rekomendacja nr 37/2015	Rekomendacja nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii.
Sicras-Mainar 2019	Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Paramo M, i wsp. Consequences on economic outcomes of generic versus brand-name drugs used in routine clinical practice: the case of treating peripheral neuropathic pain or generalized anxiety disorder with pregabalin. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019 Feb;19(1):45-57.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. Lyrica we wskazaniu leczenia bólu neuropatycznego.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132, 133, 134, 135/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132, 133, 134, 135/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.
Stanowisko RP 59, 60, 61, 62/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59, 60, 61, 62/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii
Stompór 2019	Stompór M, Grodzicki T, Stompór T, Wordliczek J, Dubiel M, Kurowska I. Prevalence of Chronic Pain, Particularly with Neuropathic Component, and Its Effect on Overall Functioning of Elderly Patients. Med Sci Monit. 2019 Apr 12;25:2695-2701.
Szczudlik 2014 cz. 1	Szczudlik A, et al., Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza https://bolczasopismo.pl/api/files/view/31880.pdf
Szczudlik 2014 cz. 2	Szczudlik A, et al., Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga https://ptbb.pl/zasoby/pobierz-pl-ki/send/13-rozpoznanie-i-leczenie-bolu-neuropatycznego-przeglad-pismienictwa-i-zalecenia/91-2-rozpoznanie-i-leczenie-bolu-neuropatycznego-przeglad-pismienictwa-i-zalecenia-polskiego-towarzystwa-badania-bolu-i-towarzystwa-neurologicznego-czesc-druga

Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Pregabalina (produkt leczniczy Egzysta®) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, lipiec 2019
- Zał. 2. [REDACTED], Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza kliniczna, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, lipiec 2019, aktualizacja listopad 2019
- Zał. 3. [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.01, Kraków, lipiec 2019 aktualizacja listopad 2019
- Zał. 4. [REDACTED], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.01, Kraków, lipiec 2019, aktualizacja listopad 2019
- Zał. 5. [REDACTED] Stosowanie produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, Analiza racjonalizacyjna Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, wersja 1.01, Kraków, lipiec 2019, aktualizacja listopad 2019
- Zał. 6. Produkt leczniczy Egzysta® (pregabalina, kapsułki twarde) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań Kraków, listopad 2019