



Rekomendacja nr 111/2019

z dnia 17 grudnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Egzysta (pregabalinum) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, pod warunkiem zaproponowania instrumentu podziału ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny (PRE) we wnioskowanym wskazaniu z wybranymi komparatorami (amitryptyliną - AMI, wenlafaksyną - WEN i dodatkowo z gabapentyną - GABA) przeprowadzono na podstawie w głównej mierze na podstawie kilkunastu badań pierwotnych.

W odniesieniu do skuteczności PRE vs AMI w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. lekami w większości



analizowanych punktów końcowych. W przypadku leczenia neuralgii popółpaścowej przyjmując najdłuższy okres obserwacji również nie wykazano różnic pomiędzy PRE i AMI.

W porównaniu PRE z WEN, 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 przypadku porównania PRE z GABA, 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 PRE vs GABA wykazano w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym.

W odniesieniu do redukcji nasilenia bólu zarówno w przebiegu bolesnej neuropatii u osób hemodializowanych, jak i u osób z uszkodzeniem nerwów obwodowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PRE z GABA.

We wskazaniu dotyczącym bólu pochodzenia ośrodkowego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego nie wykazano różnicy między PRE a GABA w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu neuropatycznego, redukcji zaburzeń snu, objawów depresyjnych i niesprawności pacjenta.

W badaniach o niższej wiarygodności nie wykazano różnicy między PRE i GABA 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% (n=39) pacjentów w ciągu 8 tygodni terapii.

W przypadku ośrodkowego bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego, wykazano poprawę u 56% (n=9) 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 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). 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.

Odnosząc się do bezpieczeństwa stosowania pregabaliny należy wskazać, że cechuje się ona zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z analizowanymi 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/niekorzyść pregabaliny w zależności od ocenianego badania).

W porównaniu z wenlafaksyną, pregabalina cechuje się większym ryzykiem wystąpienia zawrotów głowy i senności, natomiast mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy i nudności.

Porównanie pregabaliny z gabapentyną wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy 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 są zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Główne ograniczenie oszacowań wnioskodawcy związane jest z niepewnością co do przyjętych w analizie dobowych dawek leków (ww. leki nie posiadają określonych DDD wg WHO dla ocenianego wskazania). Obliczenia własne Agencji wskazują na [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Głównym 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 nier refundowanych preparatów gabapentyny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 14 kaps., kod EAN: 05906414001099 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 56 kaps., kod EAN: 05906414001112 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 56 kaps., kod EAN: 05906414001143 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 14 kaps., kod EAN: 05906414001129 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 14 kaps., kod EAN: 05906414001150 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN;
- Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 56 kaps., kod EAN: 05906414001174 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN,

we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Poziom odpłatności dla pacjenta – 30%. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej – „242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ból neuropatyczny jest to ból neurogenny, który występuje w neuropatiach, czyli chorobach nerwów obwodowych oraz jako efekt uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). 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 spowodowanych 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 przeculicą 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.

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

Zgodnie z danymi NFZ w latach: 2016-2017 produktami leczniczymi zawierającymi substancje czynne amitryptylinę i wenlafaksynę (leki refundowane w bólach neuropatycznych i neuralgii) leczono ok. 230 tys. pacjentów z rozpoznaniem innymi niż zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania, a w przypadku amitryptyliny również innymi niż migrena. Niemniej jednak dane te są niepełne, gdyż nie uwzględniają pacjentów z depresją i innymi zaburzeniami psychicznymi, które mogą współwystępować u pacjentów z bólem neuropatycznym.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne polskie zalecają w leczeniu bólu neuropatycznego oprócz pregabaliny: amitryptylinę, duloksetynę i wenlafaksynę, karbamazepinę i okskarbazepinę (tylko w neuralgii trójdzielnej), 5% lidokainę w plastrach (w bólu neuropatycznym o ograniczonej lokalizacji).

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 przeciwbólne - 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 przeciwbólne – 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 przeciwbólne – 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 przeciwbólne – 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 – kausalgia,
 - 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 – postaciach farmaceutycznych 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 – postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu:
 - Acidum valproicum + Natrii valproas – off-label: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy,
- 183.0. Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe
 - Amitriptylinum – off-label: neuralgia; ból neuropatyczny,
- 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne
 - Venlafaxinum – off-label: bólowa polineuropatia cukrzycowa; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wybrał amitryptylinę (AMI) i wenlafaksynę (WEN), natomiast jako komparator dodatkowy gabapentynę (GABA).

Wybór amitryptyliny i wenlafaksyny należy uznać za zasadny. Jednak warto podkreślić, że 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.

Wybór nierefundowanej gabapentyny, jako komparatora dodatkowego, jest słuszny biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, umiejscawiające produkty pregabaliny i gabapentyny na równi w pierwszej linii leczenia większości typów bólów neuropatycznych.

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

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 grupy potencjalnych komparatorów wykluczono również duloksetynę, która z jednej strony jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej, jednak 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. Odnosząc się do karbamazepiny, wnioskodawca wskazał, że w świetle wytycznych praktyki klinicznej jest ona lekiem pierwszego wyboru w neuralgii trójdzielnej i jest rekomendowana do stosowania w leczeniu tylko tego rodzaju bólu neuropatycznego. Zatem stosowanie karbamazepiny w rzeczywistej praktyce klinicznej nie zostanie zastąpione technologią wnioskowaną lub zostanie zastąpione tylko w bardzo niewielkim stopniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Egzysta zawiera substancję pregabalina, która wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko α - δ) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania leku Egzysta obejmują:

- ból neuropatyczny;
- padaczkę;
- uogólnione zaburzenia lękowe.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Egzysta (pregabalina) obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Jednakże warto zaznaczyć, że 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach niniejszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii pregabalina uwzględniono część badań odnalezionych przez wnioskodawcę, tj. badania RCT dotyczące następujących porównań bezpośrednich :

- pregabalina vs amitryptylina (5 badań):
 - Bansal 2009 - Prospektywne, randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), podwójnie zaślepienie, w schemacie cross-over; Hipoteza badania: non-inferiority; Interwencje: Pregabalina 150-600 mg/dobę; Komparator: Amitryptylina 10-50 mg/dobę; Okres leczenia: 5 tygodni; Okres obserwacji: 14 tygodni; Liczba pacjentów: Pregabalina N=22, Amitryptylina N=22. 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. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
 - Soomro 2018 - Randomizowane, jednoośrodkowe (Pakistan), pojedynczo zaślepienie; Hipoteza badania: nie podano; Interwencje: Pregabalina 75-300 mg/dobę; Komparator: Amitryptylina 10-75 mg/dobę, Placebo; Okres leczenia: 6 tygodni; Okres obserwacji: 6 tygodni; Liczba pacjentów: Pregabalina N= 70, Amitryptylina N= 70, Placebo N= 70. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane oraz selektywne raportowanie, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.

- Shabbir 2011 - Randomizowane, jednoośrodkowe (Pakistan), pojedynczo zaślepienie; Hipoteza badania: nie podano; Interwencje: Pregabalina 75-300 mg/dobę; Komparator: Amitryptylina 25 mg/dobę; Okres leczenia: 6 tygodni; Okres obserwacji: 6 tygodni; Liczba pacjentów: Pregabalina N=330, Amitryptylina N=330. Pacjenci z obwodową neuropatią cukrzycową trwającą co najmniej 6 miesięcy. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów oraz niekompletne dane, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
- Boyle 2012 - Randomizowane, podwójnie zaślepienie; Hipoteza badania: nie podano; Interwencje: Pregabalina 300-600 mg/dobę; Komparator: Amitryptylina 50-75, mg/dobę; Duloksetyna 60-120 mg/dobę; Okres leczenia: 28 dni; Okres obserwacji: 36 dni; Liczba pacjentów Pregabalina N=27, Amitryptylina N=28, Duloksetyna N=28. Pacjenci z bolesną neuropatią cukrzycową. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
- Achar 2012 i 2013 - Randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), otwarte; Hipoteza badania: nie podano; Interwencje: Pregabalina 75-150 mg/dobę; Komparator: Amitryptylina 10-25 mg/dobę; Okres leczenia: 8 tygodni (Achar 2012), 6 miesięcy (Achar 2013); Okres obserwacji: 8 tygodni (Achar 2012), 6 miesięcy (Achar 2013); Liczba pacjentów: Pregabalina N=25, Amitryptylina N=25. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z neuralgią popółpaścową. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
- pregabalina vs wenlafaksyna (1 badanie):
 - Razazian 2014 - Randomizowane, jednoośrodkowe (Iran), podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi; Hipoteza badawcza: nie podano; Interwencja: Pregabalina 75-150 mg/dobę; Komparator: Wenlafaksyna 75-150 mg/dobę; Okres leczenia: 4 tygodnie; Okres obserwacji: 35 dni; Liczba pacjentów: Pregabalina N=86, Wenlafaksyna N=86. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową, trwającym co najmniej 3 miesiące. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz niekompletne dane, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
- pregabalina vs gabapentyna (5 badań):
 - Devi 2012 - randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), otwarte, z grupami równoległymi; Hipoteza badawcza: nie podano; Interwencja: Pregabalina 75-300 mg/dobę; Komparator: Gabapentyna 300-1800 mg/dobę. Okres leczenia: 12 tygodni; Okres obserwacji: 12 tygodni; Liczba pacjentów: Pregabalina N=52, Gabapentyna N=50. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z obwodową neuropatią cukrzycową. Ocena jakości badania – ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz oceny efektów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
 - Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013 - 1 badanie opisane w 3 publikacjach - Randomizowane, jednoośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami skrzyżowanymi; Hipoteza badawcza: nie podano; Interwencja: Pregabalina 75 mg/dobę; Komparator: Gabapentyna 300 mg/dobę; Okres leczenia: 6 tygodni; Okres obserwacji: 14 tygodni;

Liczba pacjentów: Pregabalina N=40; Gabapentyna N=40. Pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego. Ocena jakości badania (Biyik 2013) - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.

- Kelle 2012 - Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami równoległymi; Hipoteza badawcza: nie podano; Interwencja: Pregabalina 150-300 mg/dobę; Komparator: Gabapentyna 900-2400 mg/dobę; Okres leczenia: 12 tygodni; Okres obserwacji: 12 tygodni; Liczba pacjentów: Pregabalina N=15, Gabapentyna N=15. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z pourazowym uszkodzeniem nerwów obwodowych (weterani wojenni). Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
- Yilmaz 2014 - Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), otwarte, z grupami skrzyżowanymi; Hipoteza badawcza: nie podano; Interwencja: Pregabalina do 300 mg/dobę; Komparator: gabapentyna do 1800 mg/dobę; Okres leczenia: 8 tygodni; Okres obserwacji: 18 tygodni; Liczba pacjentów: Pregabalina N=30, Gabapentyna N=30. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.
- Kaydok 2014 - Randomizowane, jednośrodkowe (Turcja), pojedynczo zaślepienie, z grupami skrzyżowanymi; Hipoteza badawcza: nie podano; Interwencja: Pregabalina do 150-600 mg/dobę; Komparator: gabapentyna do 1300-3600 mg/dobę; Okres leczenia: 8 tygodni; Okres obserwacji: 18 tygodni. Liczba pacjentów: Pregabalina N=28, Gabapentyna N=28. Pacjenci z bólem neuropatycznym związanym z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Ocena jakości badania - ryzyko błędu wg Cochrane Collaboration oceniono jako wysokie w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, zaś w pozostałych domenach jako niejasne.

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.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne;
- RB – ang. *relative benefit*, korzyść względna;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

W ramach przedstawionych badań stosowano m.in. następujące skale i kwestionariusze:

- VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) – Analogowa, wizualna skala oceny nasilenia bólu. Skala ma postać linijki 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.
- LANSS (ang. *Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Signs*) – skala do oceny nasilenia objawów bólu neuropatycznego. 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.

- PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*) – ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta. 7-punktowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego określana przez pacjenta; 1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie. Im wyższy wynik tym gorszy stan kliniczny w ocenie chorego.
- CGIC (ang. *Clinician Global Impression of Change*) – ogólne wrażenie zmiany stanu klinicznego w ocenie lekarza. 7-punktowa skala ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego określana przez lekarza; 1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie. Im wyższy wynik tym gorszy stan kliniczny chorego w ocenie lekarza.
- NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) – numeryczna skala do ocen do oceny natężenia bólu. 11-punktowa skala do oceny nasilenia bólu: 0 - brak bólu, 10 - najgorszy wyobraźalny ból. Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu;
- MPQ-SF (ang. *McGill Pain Questionnaire – Short Form*) – 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 - niezdolny/rozpaczliwy. Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu;
- PSQI (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*) – 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;
- BDI (ang. *Beck Depression Inventory*) – Skala 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;
- Skala Likerta; 0 – brak bólu; 4 – ból trudny do zniesienia.

Skuteczność kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla porównań pregabalina vs amitryptylina, pregabalina vs wenlafaksyna, pregabalina vs gabapentyna w odniesieniu do poszczególnych wskazań:

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 (wskazano wartość parametru p-value, $p < 0,001$).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami PRE vs AMI w 5. tygodniu terapii w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu w skali Likerta na początku terapii;
- redukcji nasilenia bólu w skali SF-MPQ na początku terapii;
- osiągnięcia odpowiedzi na leczenie według skali VAS.

W publikacji Soomro 2018 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PRE względem AMI w zakresie:

- zmniejszenia nasilenia bólu w skali VAS; mediana redukcji MR=0,37 95%CI (0,21; 0,53);
- osiągnięcia odpowiedzi na leczenie według skali VAS w czasie 6 tygodni leczenia, RB=0,80 95%CI (0,69; 0,93) (Odpowiedź na leczenie była definiowana jako redukcja nasilenia bólu w skali VAS > 50%).

W publikacji Shabbir 2011 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania PRE względem AMI w czasie 6 tygodni leczenia w zakresie:

- większego o 16% prawdopodobieństwa redukcji nasilenia bólu $\geq 50\%$ u 91,4% pacjentów w grupie PRE vs 78,6% w grupie AMI; RB=1,16 95%CI (1,01; 1,37).

Natomiast w zakresie szansy redukcji bólu według skali NRS w czasie 6 tygodni odnotowano brak istotnych statystycznie różnic.

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;
- redukcji zaburzeń snu wywołanych bólem neuropatycznym;
- redukcji nasilenia bólu w skali VAS;
- zmiany jakości życia ocenianej według SF-36 w odniesieniu do zdrowia fizycznego i psychicznego.

Popółpaściowy ból neuropatyczny

W badaniu Achar 2012, 2013 wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pregabalina a amitryptylina w zakresie redukcji nasilenia bólu > 50% w skali VAS w czasie 4 tygodni leczenia.

Po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść PRE vs AMI w zakresie redukcji nasilenia bólu:

- >75% u 64% pacjentów w grupie PRE vs 16% pacjentów w grupie AMI; Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było 4 razy większe w grupie PRE vs AMI; RB=4,00 95%CI (1,71; 10,36);
- >80% u 36% pacjentów w grupie PRE vs 8% w grupie AMI; Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu kocowego było 4,5 razy większe w grupie PRE vs AMI RB=4,5 95%CI (1,26; 17,45);

oraz po 16 tyg.

- $\geq 90\%$ u 61,91% pacjentów w grupie PRE vs 27,78% w grupie AMI; Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu kocowego było 2,23 razy większe w grupie PRE vs AMI RB=2,23 95%CI (1,06; 5,22).

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

Ból pochodzenia ośrodkowego – porównanie pośrednie

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 pregabalinę, jak i wenlafaksynę wykazano redukcję nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS względem wartości wyjściowych.

Różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny vs wenlafaksyny odnotowano w odniesieniu do:

- redukcji nasilenia bólu neuropatycznego ocenianego w skali VAS (wskazano wartość parametru p-value $p=0,0001$; oszacowanie średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz średniej różnicy zmian między grupami nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji);
- większego o 83% prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (redukcji nasilenia bólu $>50\%$ w skali VAS) u 76,7% pacjentów w grupie PRE vs 41,9% w grupie WEN; RB=1,83 95%CI (1,41; 2,45);
- redukcji wpływu bólu neuropatycznego na:
 - jakość snu, MD=-1,21 95%CI (-1,67; -0,75);
 - efektywność pracy, MD=-1,12 95%CI (-1,54; -0,70).

Autorzy publikacji wskazują, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic na korzyść PRE vs WEN w odniesieniu do zmian nastroju.

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 pregabalinę oraz ramię otrzymujące gabapentynę) w odniesieniu do redukcji nasilenia bólu w skali VAS oraz redukcji zaburzeń snu powodowanych bólem neuropatycznym.

Natomiast różnica pomiędzy grupą PRE vs GABA w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia bólu w skali VAS nie osiągnęła istotności statystycznej.

W publikacji wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść pregabaliny vs gabapentyna w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym w czasie 12 tygodni leczenia; MD=-1,48 95%CI (-2,50; -0,46).

Stosowanie zarówno 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.

Bolesna neuropatia obwodowa u osób hemodializowanych

W publikacjach Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabaliną 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 wg kwestionariusza SF-MPQ; zmian jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego; redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI oraz 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, poprawiały jakość snu w skali PSQI. Jednak różnice pomiędzy grupami PRE vs GABA nie były istotne statystycznie.

Ból neuropatyczny po uszkodzeniu nerwów obwodowych

W publikacji Kelle 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pregabaliną 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 vs gabapentyna w odniesieniu do redukcji zaburzeń snu spowodowanych bólem neuropatycznym; MD=-1,27 95%CI (-1,79; -0,75).

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 w każdej z grup, natomiast różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Ból pochodzenia ośrodkowego

Ośrodkowy ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego

W publikacji Yilmaz 2015 wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między pregabaliną 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 pregabaliną 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; redukcji zaburzeń snu w teście Lattinen; redukcji nasilenia objawów depresyjnych w skali BDI.

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.

Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie badań niższej wiarygodności dla pozostałych wskazań

Dodatkowa ocena skuteczności została przeprowadzona w oparciu o badania niższej wiarygodności dla następujących wskazań:

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 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 przeciwbólowe.

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.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy odnaleziono badania skuteczności praktycznej, których wyniki są spójne z wynikami badań klinicznych.

Bezpieczeństwo

W poniższym zestawieniu przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa, które wystąpiły z częstością większą lub równą 5%.

PREGABALINA VS AMITRYPTYLINA

Ból pochodzenia obwodowego

Bolesna neuropatia cukrzycowa

Przeprowadzone w publikacji Bansal 2009 porównanie pregabaliny z amitryptyliną wykazało:

- różnice istotne statystycznie na korzyść PRE vs AMI w odniesieniu do:
 - mniejszego o 47% ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, RR=0,53 95%CI (0,35; 0,76);
 - większego o 67% ryzyka wydłużenia czasu snu, RR=0,33 95%CI (0,15; 0,72);
 - większej o 88% szansy wystąpienia zmęczenia, OR=0,12 95%CI (0,02; 0,74);
 - mniejszego o 65% ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, RR=0,35 95%CI (0,15; 0,77);
- brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do szansy wystąpienia zawrotów głowy, obrzęków obwodowych, senności w ciągu dnia, trudności w oddawaniu moczu, suchości w jamie ustnej, zaparc.

Przeprowadzone w publikacji Daniel 2018 porównanie pregabaliny z amitryptyliną wykazało:

- istotne statystycznie różnice na korzyść pregabaliny w odniesieniu do:
 - mniejszej o 89% szansy wystąpienia suchości w jamie ustnej w czasie 6 tygodni leczenia, OR=0,11 95%CI (0,02; 0,54);
- brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności, zawrotów głowy, zaparc, bólu głowy.

Przeprowadzone w publikacji Boyle 2012 porównanie wykazało:

- istotną statystycznie różnicę na niekorzyść pregabaliny w odniesieniu do:
 - 6,22 razy większego ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w czasie 4 tygodni leczenia, RR=6,22 95%CI (1,08; 38,19);
- brak różnic w odniesieniu do zmian stężenia glukozy we krwi oraz innych wyników badań laboratoryjnych i biochemicznych, jak i badania EKG.

PREGABALINA VS WENLAFAKSYNA

Ból pochodzenia obwodowego

Bolesna neuropatia cukrzycowa

Przeprowadzone w publikacji Razazian 2014 porównanie pregabaliny z wenlafaksyną wykazało:

- istotne statystycznie różnice na niekorzyść PRE vs WEN w odniesieniu do:
 - 1,75 razy większego ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, RR=1,75 95%CI (1,34; 2,34);
 - 2,30 razy większego ryzyka wystąpienia senności, RR=2,30 95%CI (1,52; 3,57);
- istotne statystycznie na korzyść PRE vs WEN różnice w odniesieniu do:
 - mniejszej o 89% szansy wystąpienia bólu głowy, OR=0,11 95%CI (0,04; 0,29);
 - mniejszej o 91% szansy wystąpienia nudności, OR=0,09; 95%CI (0,04; 0,20);

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, astenii.

PREGABALINA VS GABAPENTYNA

Ból pochodzenia obwodowego

- 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.

Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych

Przegląd systematyczny Cochrane (Derry 2019), 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.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Egzysta.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Egzysta do najczęściej opisywanych działań niepożądanych leku 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.

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. Do najczęściej raportowanych należą zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (54 435 przypadków) oraz zaburzenia układu nerwowego (41 837 przypadków).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- odnalezione dowody odnoszą się jedynie do niektórych wskazań zawierających się we wskazaniu wnioskowanym: ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego i obwodowego. Nie odnaleziono badań odnośnie skuteczności pregabaliny w porównaniu z wybranymi

komparatorami, m. in. w bólu w przebiegu zakażenia HIV, neuropatycznym bólu pleców, rwie kulszowej, przetrwałych bólach pooperacyjnych i urazowych,

- 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,
- liczba i jakość dostępnych dowodów naukowych:
 - 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 jest kohortowych badań o niższej wiarygodności oceniających efekty stosowania pregabaliny względem wenlafaksyny, pozwalających na zwiększenie mocy wnioskowania,
 - 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 jest 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,
 - 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,
- do analizy wnioskodawcy 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),
- 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.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące kwestie:

- zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy niektórymi wynikami przedstawionymi w referencyjnych publikacjach, a wynikami obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA), porównując produkt leczniczy Egzysta (pregabalina, PRE) ze stosowaniem amitryptyliny (AMI), wenlafaksyny (WEN) i dodatkowo gabapentyny (GABA).

W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Analizę przeprowadzono w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty leków.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Z kolei stosowanie produktu leczniczego Egzysta w porównaniu z nierefundowaną gabapentyną generuje oszczędności w perspektywie wspólnej w wysokości ok. [Redacted].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.

W odniesieniu do porównania produktu Egzysta z wenlafaksyną zmianę wnioskowania względem wyników uzyskanych w analizie podstawowej odnotowano w [] scenariuszach analizy wrażliwości. 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.

W przypadku porównania z gabapentyną zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej stwierdzono w [] scenariuszach analizy wrażliwości. 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.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Biorąc pod uwagę dostępne dane wybór techniki analitycznej jako CMA należy uznać za zasadny. Jednakże 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 względnej skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w tym wskazaniu, a tym samym nie pozwala na jednoznaczną ocenę zastosowanej techniki analitycznej.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ następujące kwestie:

- 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.
- 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.

Obliczenia własne Agencji

W związku z powyższym w ramach oszacowań Agencji przedstawiono oszacowania własne w tym zakresie, przyjmując DDD:

- pregabaliny – 300 mg;
- gabapentyny – 1800 mg;
- amitryptyliny – 75 mg ;
- wenlafaksyny – 100 mg.

Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostawiono bez zmian.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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. W związku z powyższym przedstawiono oszacowania własne Agencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż urzędowe ceny zbytu netto zgodne z art. 13 ust. 3 względem najtańszej technologii, którą stanowi jedna z prezentacji amitryptyliny.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o włączeniu do refundacji aptecznej produktu leczniczego Egzysta (pregabalina, PRE) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego (z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym), przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono analizę wariantów skrajnych dot. liczebności populacji docelowej.

Ponadto 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) pregabliny 450 mg; DD amitrytyliny: 33 mg; DD wenlafaksyny 150 mg) wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego wynosił [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- W scenariuszu podstawowym częstość występowania bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i/lub ośrodkowego w populacji ogólnej przyjęto na podstawie badania opisanego w publikacji Garjia 2011.

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 Garjia 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%.

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.

- docelowy odsetek pacjentów stosujących produkt Egzysty 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), amitriptyliny 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 amitriptyliny.

- 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;

-

- założenie wnioskodawcy, iż pregabalina będzie stosowana przez pacjentów z bólem neuropatycznym średnio przez pół roku wydaje się być niewystarczająco uzasadnione. Według praktyki klinicznej pregabalina może być stosowana dłużej niż pół roku, szczególnie u pacjentów z chorobami przewlekłymi, tj. cukrzyca, choroba Parkinsona czy stwardnienie rozsiane. Zatem zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy wrażliwości, uwzględniającej czas stosowania pregabaliny dłuższy niż 1 rok.

Obliczenia własne Agencji

W związku z zidentyfikowanymi ograniczeniami w zakresie założeń przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących oszacowań populacyjnych, w ramach obliczeń własnych Agencji przygotowano wariant maksymalny analizy wrażliwości oszacowania 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%.



Należy jednak podkreślić, iż powyższe oszacowania obarczone są dużą niepewnością, wynikającą z przeszacowania populacji stosującej analizowane produkty lecznicze. Jednocześnie, należy zauważyć, iż konserwatywny charakter przyjętych założeń ma na celu zobrazowanie niepewności danych epidemiologicznych oraz niepewności dotyczącej prognozowanej struktury rynku sprzedaży, szczególnie w zakresie nierefundowanych preparatów gabapentyny stosowanych w terapii bólu neuropatycznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na oszacowany wysoki poziom obciążenia budżetu płatnika publicznego i wątpliwości co do oszacowań populacji docelowej dla wnioskowanego leku, zasadny byłby udział podmiotu odpowiedzialnego w ryzyku finansowym związanym z pozytywną decyzją refundacyjną.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Egzysta we wnioskowanym wskazaniu, polegające na:



[REDAKTOWANE]

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.

[REDAKTOWANE]

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia bólu neuropatycznego, w tym także rekomendacje polskie:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego - PTBBiTN 2015 (Polska);
- American Academy of Pain Medicine - AAPM 2019 (USA);
- European Academy of Neurology - EAN 2019 (Europa);
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2013, aktualizacja 2019 (Wielka Brytania);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2013, zrewidowane 2019 (Szkocja);
- Canadian Pain Society - CPS 2014, zrewidowane 2017 (Kanada).

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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących substancji czynnej pregabalina oraz produktu leczniczego Lyrica (lek zawierający pregabalinę; produkt referencyjny, dla którego Egzysta jest odpowiednikiem/generykiem):

3 pozytywne

- National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2015 (Irlandia);
- Haute Autorité de Santé - HAS 2017 (Francja);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PHARMAC 2011 (Nowa Zelandia);

4 negatywne

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2006, 2009 (Kanada);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2006, 2007 (Szkocja).

Spośród odnalezionych rekomendacji refundacyjnych 2 dotyczą zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego (SMC 2006, HAS 2017), 2 - leczenia bólu pochodzenia ośrodkowego (SMC 2007, HAS 2017), 3 odnoszą się do węższego wskazania tj. bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową oraz neuralgią popółpaścową (CADTH 2006, CADTH 2009, PHARMAC 2011), zaś 1 do wskazania szerszego niż wnioskowane tj. leczenie bólu neuropatycznego (NCPE 2015).

W 2 negatywnych opiniach (CADTH 2009, CADTH 2006) odwołano się do niskiej efektywności kosztowej leku. W 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Egzysta (pregabalinum) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Egzysta (pregabalinum) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.
2. 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: 6.12.2019 r.