



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pregabalinum
we wskazaniu:

Neuropatia u dzieci do 18 roku życia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.11.2020

Data ukończenia: 4 czerwca 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAPM	American Academy of Pain Medicine
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPS	Canadian Pain Society
CZN	cena zbytu netto
EAN	European Academy of Neurology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTBBitN	Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SMC	Scottish Medicine Consortium
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TLDP	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	19
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	26
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	26
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności	26
7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
7.4.3. Komentarz do analizy klinicznej.....	28
7.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	35
11. Załączniki.....	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	39

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2020-05-05
PLR.4504.321.2020.DK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną pregabalinum we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. neuropatia u dzieci do 18 roku życia

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Pregabalinum

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną pregabalinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):
neuropatia u dzieci do 18 roku życia

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy 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.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 05.05.2020 r. znak PLR.4504.321.2020.DK. Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- pregabalinum,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. neuropatia u dzieci do 18 roku życia. W zleceniu MZ brak jest informacji o rozpoznaniu zgodnie z kodem ICD-10.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa (ang. peripheral neuropathy) wynika z uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Ból neuropatyczny jest częstym objawem uszkodzenia nerwu czuciowego i zwykle występuje w połączeniu z neuropatią obwodową. Zidentyfikowano ponad 100 rodzajów neuropatii obwodowej.

Ból neuropatyczny związany z neuropatią obwodową może różnie przebiegać, a objawy neuropatii obwodowej różnią się znacznie w zależności od rodzaju uszkodzonych nerwów. Może występować drętwienie, mrowienie lub inne typowe objawy t.j.: ostry, pulsujący lub palący ból oraz dużą wrażliwość na dotyk. Neuropatia obwodowa często wpływa na nerwy znajdujące się w kończynach (stopy, nogi, palce, dłonie i ramiona). Większość ludzi, u których rozwinęła się neuropatia obwodowa ma powyżej 55 lat.

Wielu pacjentów stosuje niestandardowe schematy leczenia. Rodzaje leków często stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej obejmują leki przeciwbólowe, takie jak opioidy lub leki przeciwbólowe dostępne bez recepty lub leki przeciwdrgawkowe, takie jak Lyrica (pregabalina), Topamax (topiramet) i Neurontin (gabapentyna). Inne leki na receptę stosowane w leczeniu objawów neuropatii obwodowej mogą obejmować leki przeciwdepresyjne i zwiotczające mięśnie.

Źródło: FDA 2017 Neuropathic Pain Associated with Peripheral Neuropathy, strona internetowa: <https://www.fda.gov/media/103149/download> (dostęp 03.06.2020 r.)

Ból neuropatyczny może być wywołany różnymi uszkodzeniami lub chorobami, zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych i najlepiej poznanych zespołów obwodowych neuropatycznych zalicza się bolesną neuropatię cukrzycową, neuralgię trójdzielną i popołyścowa, przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy, zespół wielobjawowego bólu miejscowego, neuropatyczny ból nowotworowy i w przebiegu infekcji wirusem HIV, a także bóle po amputacji. Znacznie rzadszy ból ośrodkowy to przede wszystkim ośrodkowy ból pourazowy, pourazowy ból rdzeniowy, ośrodkowy ból w chorobie Parkinsona, w innych chorobach neurodegeneracyjnych, w jamistości rdzenia i w stwardnieniu rozsianym.

Źródło: PTBBiTN 2015

Neuralgia popołyścowa

Neuralgia popołyścowa (ang. postherpetic neuralgia) to jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, utrzymujący się lub nawracający powyżej 3 miesięcy od zachorowania na półpasiec i po zagojeniu się zmian skórnych. Występuje u 9–15% chorych, którzy przebyli półpasiec.

Ból w neuralgii popołyścowej może być stały lub napadowy i ma charakter palący, piekący, pulsujący lub ostry strzelający jak „klucie nożem lub rażenie prądem”. Zwykle nasila się w godzinach wieczornych i w nocy. Przebiega z zaostrzeniami spowodowanymi zimną deszczową pogodą i stresem. W badaniu stwierdza się obecność zaburzeń czucia o typie alodynii, hiperalgezji i hipestezji.

Czynnikami ryzyka wystąpienia neuralgii popołyścowej są: wiek, płeć żeńska, silny ból przed pojawieniem się wysypki, lokalizacja w obrębie I gałęzi nerwu trójdzielnego, zajęcie dermatomów, które ze sobą nie sąsiadują, cukrzyca, choroba nowotworowa lub inne choroby osłabiające odporność w wywiadzie oraz bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby, z dużym natężeniem bólu i zajęciem większej liczby dermatomów. Ból może ustąpić samoistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia.

Rozpoznanie neuralgii popołyścowej może być postawione u osób cierpiących na jednostronny ból umiejscowiony w dermatomach, w których występowały ostre zmiany wywołane wirusem półpaśca, po całkowitym wygojeniu się tych zmian.

Z wielu leków o udokumentowanej skuteczności w neuralgii popołyścowej na pierwszym miejscu poleca się: pregabalinę, gabapentynę, 8% kapsaicynę, 5% lignokainę w plastrach, amitryptylinę i opioidy.

Źródło: PTBBiTN 2015

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego CRPS (ang. complex regional pain syndrome) jest szczególnym rodzajem bólu neuropatycznego dotyczącym obwodowej części kończyny górnej lub dolnej. Wyróżnia się dwa rodzaje tego zespołu: typ I - regionalna dystrofia współczulna (ang. regional sympathetic dystrophy), bez udokumentowanego uszkodzenia nerwu obwodowego i typ II kausalgia, ze współistniejącym uszkodzeniem nerwu obwodowego. Zapadalność na zespół wielobjawowego bólu miejscowego typu I ocenia się na 5,5/100000, a typu II na 4,5/100000. Patologiczne zmiany w zespole wielobjawowego bólu miejscowego zachodzą na wielu poziomach układu nerwowego zaangażowanego w nocycępcję, a efektem tych zmian są zaburzenia czuciowe, ruchowe oraz autonomiczne w zakresie objętej bólem kończyny. Zespół ten jest zainicjowany przez obwodowo działający bodziec uszkodzający, często nieznaczny uraz lub unieruchomienie obwodowej części kończyny. Objawy ograniczają się zwykle do jednej kończyny lub jej części, ale mogą rozprzestrzeniać się na inne kończyny. Bólowi z reguły towarzyszą obwodowe zaburzenia czucia, niewielki niedowład i inne zaburzenia ruchowe, a także obrzęk, zaburzenia naczynioruchowe i inne zmiany autonomiczne. U części chorych widoczne są także ruchy mimowolne, takie jak drżenie czy dystonia. U chorych na zespół wielobjawowego bólu miejscowego często współwystępuje lęk, depresja, skłonność do katastrofizacji bólu i innych objawów, zachowania bólowe, koncentrowanie się na objawach, obawa przed skutkami choroby.

Opublikowane w 2007 roku, tzw. budapesztańskie kryteria rozpoznania zespołu wielobjawowego bólu miejscowego wprowadziły listę charakterystycznych objawów podmiotowych i przedmiotowych uszeregowanych w czterech kategoriach: pozytywne zaburzenia czucia, zaburzenia naczyniowe, obrzęk i zaburzenia potliwości, oraz zaburzenia motoryczne i troficzne. Według tych kryteriów rozpoznanie zespołu wielobjawowego bólu miejscowego w praktyce klinicznej można wykonać na podstawie obecności co najmniej jednego objawu podmiotowego w co najmniej trzech wyżej wymienionych kategoriach i co najmniej jednego objawu przedmiotowego w co najmniej 2 kategoriach.

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.

Źródło: PTBBiTN 2015

Neuropatie uciskowe nerwów obwodowych

Zespół objawów i zmian wywołanych przez uszkodzenie nerwu obwodowego wskutek ucisku w miejscu jego przejścia przez wąski kanał lub otwór. Ucisk może być spowodowany przez struktury otaczające wskutek zmian wrodzonych lub nabytych (urazy, ziarnina zapalna, guzy różnego pochodzenia, włóknienie [m.in. w czasie gojenia się ran], krwiaki i in.) lub przez obrzęk samego nerwu. Niewielki ucisk prowadzi do zaburzeń czynnościowych, większy do trwałego uszkodzenia nerwu.

Obraz kliniczny zależy od uciskanego nerwu oraz miejsca, stopnia i czasu trwania ucisku. Stopnie zaawansowania neuropatii uciskowej: I – ból spoczynkowy, okresowe parestezje, nasilające się w nocy; II – ból i parestezje są nasilone, pojawiają się drętwienia i osłabienie mięśni, dolegliwości nie ustępują w ciągu dnia; III stały silny ból, zaniki mięśni, trwałe upośledzenie lub zniesienie czucia.

Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych, a potwierdza je dodatni wynik badań czynności elektrycznej – ocena przewodzenia (badanie elektroneurograficzne) i ocena czynności bioelektrycznej mięśni (badanie elektromiograficzne).

Źródło: Szczeklik 2019 strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.23> (dostęp 26.05.2020)

Neuropatie uciskowe kończyny górnej

1. Zespół otworu górnego klatki piersiowej: ucisk splotu ramiennego, najczęściej pnia dolnego. Objawy to początkowo zaburzenia czucia, parestezje i ból w obszarze unerwienia uciśniętego nerwu, mogą być wywoływane lub zaostrzane przez uniesienie kończyny lub ruchy szyi, następnie rozwijają się zaburzenia ruchowe i zaniki mięśniowe. W przypadku ucisku pnia dolnego objawy czuciowe dotyczą głównie przyśrodkowej powierzchni kończyny górnej, obejmując palce IV i V (w obrębie ręki zakres zbliżony do unerwienia nerwu łokciowego), a zaburzenia ruchowe głównie krótkich mięśni ręki (konieczność różnicowania z zespołem cieśni nadgarstka). Leczenie jest typowo zachowawcze polegające na wzmocnieniu mięśni unoszących łopatkę (czworobocznego i równoległobocznego). Należy unikać nadmiernego odwodnienia i unoszenia kończyny górnej.

2. Zespół mięśnia nawrotnego obłego: ucisk nerwu pośrodkowego. Objawy to piekący ból przedniej części przedramienia, nasilający się podczas nawracania, parestezje występujące wzdłuż nerwu pośrodkowego, aż do bocznej części powierzchni dłoniowej ręki, palpacja okolicy mięśnia nawrotnego obłego wywołuje ból, opukiwanie nasila parestezje. Leczenie: często wystarczy zaprzestać czynności nadmiernie obciążających mięsień, w stanie przewlekłym bywa konieczne leczenie operacyjne.

3. Zespół cieśni nadgarstka: ucisk nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka, w którym znajduje się 9 ścięgien mięśni zginaczy. Przyczynami są choroby reumatyczne, mukopolisacharydozy, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, akromegalia, przeciążenia kończyny górnej (np. u rzeźników, muzyków grających na instrumentach klawiszowych, osób używających klawiatury komputerowej), guzy w kanale nadgarstka (ganglion, krwaki, tłuszczak, kostniak), amyloidoza, urazy (złamania kości), zapalenie kości i szpiku, nieprawidłowości rozwojowe mięśni, ciąża (w razie obrzęku, zwykle w III trymestrze). Do objawów należą parestezje (mrowienie, drętwienie) w obszarze unerwienia nerwu pośrodkowego, tj. w kłębie i na dłoniowej powierzchni palców I–III i bocznej połowy palca IV oraz w okolicy paznokci palców I–III (u wszystkich chorych, zwykle nasilają się w nocy), dodatni objaw Tinela (parestezje po stronie dłoniowej palców I–III przy delikatnym uderzeniu w nerw pośrodkowy na przedniej powierzchni tuż powyżej nadgarstka, dodatni test Phalena (nasilenie parestezji przy zgięciu w nadgarstku), zaburzenia czucia, osłabienie i zanik mięśni kłębu. Rozpoznanie: potwierdzenie za pomocą USG lub MR, badania elektroneurograficznego i elektromiograficznego. Leczenie: miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (łagodzą dolegliwości, ale nie zapobiegają późnym nawrotom, a nawet mogą im sprzyjać, a ponadto sprzyjają uszkodzeniu lub zerwaniu ścięgien zginaczy), glikokortykosteroidy stosuje się tylko u chorych z jednoznacznie zapalną, ale nieinfekcyjną przyczyną choroby; NSLPZ są mało skuteczne. Leczenie operacyjne w razie nieskuteczności leczenia zachowawczego.

4. Zespół nerwu międzykostnego przedniego: ucisk (najczęściej przez zmiany mięśniowe) gałęzi nerwu pośrodkowego odchodzącej na przedramieniu (nerw głównie ruchowy zaopatrujący mięśnie głębokie przedramienia). Objawy: osłabienie mięśni, chory nie może zgiąć kciuka i palca wskazującego, czasem ból, brak zaburzeń czucia skórno. Rozpoznanie: różnicowanie z pęknięciem ścięgna zginacza długiego kciuka. Leczenie: unikanie ruchów odwracania i nawracania. Zwykle objawy ustępują po pewnym czasie.

5. Zespół kanału łokciowego: ucisk nerwu łokciowego wskutek zwężenia kanału w następstwie urazu, zmian zwyrodnieniowych lub zapalnych. Objawy: parestezje nasilające się po zgięciu kończyny w stawie łokciowym (dotyczą palców IV i V), dodatni objaw Tinela (parestezje przy opukiwaniu rowka łokciowego), osłabienie i zanik mięśni kłębiku, chory nie jest w stanie dotknąć kciukiem opuszków palca małego, objąć butelki całym obwodem dłoni. Rozpoznanie: często wymaga badań obrazowych stawu łokciowego w celu wykrycia osteofitów. Różnicowanie z zespołem otworu górnego klatki piersiowej, zespołem kanału nadgarstka nerwu łokciowego. Leczenie: zachowawcze, jeżeli przyczyna ma charakter zapalny, leczenie operacyjne w razie innych przyczyn zespołu.

6. Zespół kanału nadgarstka nerwu łokciowego: ucisk nerwu łokciowego przez ganglion, zmiany w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, pourazowe lub nieprawidłowości anatomiczne kości i mięśni. Objawy: zaburzenia czuciowe i ruchowe dotyczące ręki, podobne jak w zespole kanału łokciowego. Leczenie: większość chorych wymaga leczenia operacyjnego.

Źródło: Szczeklik 2019 strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.23.1>. (dostęp 26.05.2020)

Neuropatie uciskowe kończyny dolnej

1. Meralgia z parestezjami: ucisk nerwu skórno boczno uda, najczęściej w miejscu przejścia nerwu pod więzadłem pachwinowym. Czynniki sprzyjające to obcisła odzież (pasek), otyłość, ciąża, obrzęk lub uraz okolicy nerwu. Do objawów zalicza się zaburzenia czucia, pieczenie i ból lub występowanie obszarów braku czucia na bocznej powierzchni uda. Rozpoznanie: wymaga badań elektroneurograficznych. Leczenie: zachowawcze (miejscowo podane leki znieczulające, niesteroidowe leki przeciwzapalne), zwykle jest skuteczne.

2. Zespół kanału stępu: ucisk nerwu piszczelowego w kanale stępu (syn. kanał kostki przyśrodkowej), w którym znajdują się także naczynia piszczelowe tylne oraz ścięgna mięśni piszczelowego tylnego, zginacza długiego palców i zginacza długiego palucha, przez zmiany kostne, złamania, opatrunek gipsowy, przerośnięte więzadło lub zmiany pochewek ścięgniowych. Objawy: piekący ból palucha, podeszwy lub pięty. Rozpoznanie: pomocne są badania elektroneurograficzne. Różnicowanie ze zmianami zapalnymi stawów, zmianami naczyniowymi, przerostem odwodziciela palucha (u biegaczy). Leczenie: większość chorych wymaga leczenia operacyjnego.

3. Metatarsalgia Mortona: zespół bólowy wywołany uciskiem nerwów podszwowych wspólnych palców (najczęściej III) przechodzących przez więzadło poprzeczne śródstopia. Dłużej trwający proces doprowadza do powstania nerwiaka Mortona, w którym zajęty nerw jest otoczony przez duże skupisko włóknistej tkanki łącznej. Objawy: ból promieniujący do palca, nasilający się podczas stania, biegu lub przy noszeniu butów na wysokim obcasie. Rozpoznanie: pomocne są USG lub MR. Różnicowanie ze stanami zapalnymi (m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów). Leczenie: we wczesnych stadiach choroby zmiana obuwia (szerokie przody butów) i wkładki, wstrzyknięcia glikokortykosteroidów, w stadium zaawansowanym leczenie operacyjne.

Źródło: Szczeklik 2019 strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.23.2> (dostęp 26.05.2020)

Neuropatia cukrzycowa

Najczęstszą formą bolesnej neuropatii cukrzycowej jest przewlekła dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, w której ból występuje u około 20-30% chorych. Znacznie rzadziej występuje ostra bólowa polineuropatia czuciowa, czy asymetryczna poliradikulopleksopatia. W cukrzycy, znacznie częściej niż w populacji ogólnej, występują także bolesne neuropatie uciskowe, np. zespół cieśni nadgarstka.

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: amitryptylina i dezipramina i nortryptylina, pregabalina i gabapentyna, oraz duloksetyna i wenlafaksyna ER.

Źródło: PTBBiTN 2015

Jest to najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy. Wskutek zaburzeń metabolicznych i zmian w naczyniach odżywczych nerwów dochodzi do odcinkowej demielinizacji, zaniku i zwyrodnienia aksonów, zaniku neuronów w rogach przednich i zwojach międzykręgowych, pojawiają się też cechy regeneracji nerwów oraz zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. Klasyfikacja: uogólnione symetryczne polineuropatie (przewlekła czuciowo-ruchowa, autonomiczna lub ostra czuciowa), neuropatie ogniskowe lub wieloogniskowe.

1. Przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa zwana bólową (najczęstsza): parestezje i dysestezje rąk i stóp, bolesne kurcze mięśni i ostre napady bólu, ubytki czucia powierzchniowego i głębokiego, osłabienie mięśni, osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych, zmiany troficzne, zaburzenia autonomiczne, objawy występują przewlekłe (nie mają związku z wysiłkiem fizycznym, zwykle nasilają się w nocy).

2. Neuropatia autonomiczna

1) układu krążenia – objawia się głównie hipotensją ortostatyczną i omdleniami.

2) przewodu pokarmowego – objawia się zaburzeniami motoryki.

3) układu moczowo-płciowego – jedna z najczęstszych przyczyn zaburzeń wzwodu (u ~50% mężczyzn chorujących na cukrzycę), u kobiet może być przyczyną suchości pochwy i osłabienia popędu płciowego; powoduje zaleganie moczu w pęcherzu moczowym.

4) inne – np. narządu wzroku (m.in. zaburzenia reakcji źrenic na światło), zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania śliny.

Leczenie polega na dążeniu do dobrego wyrównania cukrzycy; unikanie hipoglikemii. Leczenie objawowe polineuropatii bólowej:

- leczenie bólu neuropatycznego → m.in. leki przeciwdrgawkowe – pregabalina (Kartesada, Lyrica, Pregabalin Accord, Pregabalin Pfizer, Pregabalin Sandoz) 150–600 mg/d, gabapentyna (Epigapent, Gabacol, Gabagamma, Gabapentin Teva, Neurán, Neurontin, Symleptic) 900–1800 mg/d, karbamazepina (Amizepin, Finlepsin, Finlepsin retard, Neurotop retard, Tegretol, Tegretol CR) do 800 mg/d; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – np. amitryptylina (Amitriptylinum VP) 25–150 mg/d; wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny – np. paroksetyna 20–40 mg/d; paracetamol ≤1500 mg/d lub NSLPZ; opioidy – np. tramadol 50–400 mg/d, kodeina 0,5–1 mg/kg mc./d w 4 dawkach podzielonych; leki przeciwbólowe działające miejscowo – kapsaicyna, lidokaina
- kwas liponowy (Neurolipon-MIP 600, Thiogamma 600 mg, [preparaty p.o.], Thiogamma 600, Thiogamma Turbo-Set [preparaty i.v.]) 600 mg/d, przez pierwsze 2–4 tyg. i.v.

Źródło: Szczeklik 2019 strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.4.3> (dostęp 26.05.2020)

Neuralgia trójdzielna

Neuralgia trójdzielna (ang. neuralgia trigemini) jest najczęściej spotykanym nerwobólem w obrębie twarzy. Częstość występowania określana jest na 3-6 przypadków na 100000 ludności i wzrasta wraz wiekiem. Ból najczęściej umiejscawia się w granicach unerwienia 2 i 3 gałęzi nerwu trójdzielnego, rzadziej obejmuje wszystkie 3 gałęzie, a najrzadziej dotyczy wybiórczo pierwszej gałęzi. Cechą znamioną neuralgii trójdzielnej jest obecność stref lub punktów spustowych, czyli punktów lub okolic, których nawet lekkie dotknięcie wywołuje napad bólu. Najczęściej występuje kilka lub kilkanaście napadów bólu w ciągu doby, ale z czasem ich częstotliwość może się zwiększyć i chory może odczuwać ból jako ciągły. Choroba ma najczęściej charakter nawrotowy o różnym okresie trwania, od kilku tygodni do wielu miesięcy, a nawet lat. Okresy remisji mogą trwać miesiące, a nawet lata. Z upływem czasu okresy te stają się jednak coraz krótsze, a ataki bólu zwiększają swoją intensywność i czas trwania do kilku godzin dziennie. Zmianie ulec może także charakter bólu, który z ostrego staje się tępy i głęboki. Ból z reguły występuje jednostronnie, chociaż po okresie remisji może wystąpić po stronie przeciwnej. W okresie międzynaopadowym w badaniu neurologicznym nie ma żadnych objawów ubytkowych w rejonie bólu.

Lekiem pierwszego wyboru w neuralgii trójdzielnej jest karbamazepina. W przypadku złej tolerancji karbamazepiny lub istnienia przeciwwskazań do jej stosowania, należy podjąć próbę leczenia okskarbazepiną lub innym lekiem stosowanym w leczeniu bólu neuropatycznego. W przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne należy rozważyć możliwość leczenia inwazyjnego. Przed podjęciem leczenia inwazyjnego można podjąć próbę leczenia toksyną botulinową.

Źródło: PTBBiTN 2015

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Należy podkreślić, że w zleceniu MZ brak jest informacji o rozpoznaniu zgodnie z kodem ICD-10.

Dane dotyczące liczebności populacji osób dorosłych za lata 2014 – 2019 uzyskano na podstawie bazy LEK według kodów EAN (patrz rozdział 8.1). Następnie do listy pacjentów dołączono informacje z bazy SWIAD, na temat rozpoznania u danego pacjenta. Należy mieć na uwadze, że uzyskane dane nie wskazują jednoznacznie w jakim rozpoznaniu substancja pregabalina była finansowana. Do najczęstszych rozpoznań (odnotowanych u ≥ 10 pacjentów) należą kod ICD-10: C41, C49, E03, E66, F41, F43, F48, F84, F93, G40, G44, G80, G82, G91, G93, H10, H52, H65, I49, I50, J02, J04, J06, J20, J30, J45, K02, K04, K07, L70, M41, M70, Q20, G21, R00, R10, S00, S60, S90, S93, Z00, Z01, Z02, Z03, Z27, Z38, Z51, Z71, Z76.

Tabela 1. Liczba pacjentów, u których zrefundowano pregabalinę

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	suma
Liczba pacjentów, u których zrefundowano pregabalinę	1333	1067	908	609	405	229	4551

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	N03AX16; leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
Substancja czynna	pregabalinum
Wnioskowane wskazanie	Neuropatia u dzieci do 18 roku życia
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2-\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Źródło: ChPL Lyrica (dostęp 14.05.2020 r.); ChPL Naxalgan (dostęp 18.05.2020 r.); ChPL Pregabalin Sandoz (dostęp 18.05.2020 r.)

Komentarz

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. obecnie refundacją objęte są dwie prezentacje produktu leczniczego Lyrica (pregabalina), trzy prezentacje produktu Naxalgan oraz dwie prezentacje produktu Pregabalin Sandoz. Wskazania zarejestrowane dla pregabaliny to:

- 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.

Pozostałe produkty zawierające substancję czynną pregabalinę, dopuszczone do obrotu w wyżej wymienionych wskazaniach to produkty lecznicze o następujących nazwach: Egzysta, Kartesada, Linefor, Lingabat, Pragiola, Preato, Pregabalin Apotex, Pregabalin NeuroPharma, Pregabalin Stada, Pregamid, Preglenix, Tabagine, Pregabalin Accord, Pregabalin Mylan, Pregabalin Zentiva, Pregabalin Zentiva k.s., Pregabalin Pfizer.

Produkty lecznicze Brieka, Prabegin, Pregabalin Alkem, Pregabalin Medreg, Pregabalin Teva, Pregabalin Vivanta, Pregagamma, Rabakir, Pregabalin Mylan Pharma, Pregabalin Sandoz GmbH, są zarejestrowane we wskazaniach:

- Padaczka - Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.
- Zaburzenia lękowe uogólnione - Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder - GAD) u osób dorosłych.

Tabela 3. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego pregabalinę (na podstawie ChPL Lyrica, Naxalgan, Pregabalin Sandoz)

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lyrica 75 mg kapsułki, twarde* Lyrica 150 mg kapsułki, twarde* ▪ Naxalgan, 75 mg, kapsułki, twarde Naxalgan, 150 mg, kapsułki, twarde Naxalgan, 300 mg, kapsułki, twarde ▪ Pregabalin Sandoz, 75 mg, kapsułki twarde** Pregabalin Sandoz, 150 mg, kapsułki twarde**
Substancja czynna	Pregabalina
Zarejestrowane wskazanie	<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.
Dawkowanie	<p>Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p><u>Ból neuropatyczny:</u> Leczenie pregabaliną 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.</p> <p><u>Padaczka:</u> Leczenie pregabaliną 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.</p> <p><u>Uogólnione zaburzenia lękowe:</u> Dawka wynosi od 150 do 600mg na dobę podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia.</p> <p>Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz tolerancji, dawkę tę po 1tygodniu leczenia można zwiększyć do 300mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450mg na dobę. Po upływie jeszcze jednego tygodnia można wprowadzić dawkę maksymalną 600 mg na dobę.</p>
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lyrica : 06 lipiec 2004 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia produktu leczniczego Lyrica: 06 lipiec 2009
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Pregabalin Sandoz: 19.06.2015 r.
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Naxalgan : 12.07.2018

Źródło: ChPL Lyrica (dostęp 14.05.2020 r.); ChPL Naxalgan (dostęp 18.05.2020 r.); ChPL Pregabalin Sandoz (dostęp 18.05.2020 r.); *Dostępny także produkt leczniczy Lyrica 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg kapsułki, twarde; ** Dostępny także produkt leczniczy Pregabalin Sandoz 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg kapsułki, twarde

Komentarz Agencji

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. obecnie refundacją objęte są dwie prezentacje produktu leczniczego Lyrica, trzy prezentacje produktu Naxalgan oraz dwie prezentacje produktu Pregabalin Sandoz.

W ChPL Lyrica zamieszczono informacje dotyczące farmakokinetyki „Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, od 12 do 16 lat) w badaniu farmakokinetyki i tolerancji. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia pregabaliny w osoczu po podaniu doustnym na czczo u dzieci i młodzieży był na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i wynosił od 0,5 godziny do 2 godzin od podania dawki. Wartości C_{max} i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥30kg. Czas półtrwania pregabaliny w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat i od 4 do 6 godzin u pacjentów w wieku 7 lat i starszych. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że klirens kreatyniny był istotną współzmienną wpływającą na klirens pregabaliny po podaniu doustnym, masa ciała

była istotną współzmienną wpływającą na pozorną objętość dystrybucji po podaniu doustnym, a zależności te były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych. Nie ustalono farmakokinetyki pregabalinu u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy.”

W ChPL Lyrica wskazano, że „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lyrica u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat).” Dostępne obecnie dane przedstawiono w ChPL, „nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania”.

W dokumencie EPAR z 2016 roku (EMA/200865/2016) podmiot odpowiedzialny przedłożył badanie randomizowane, otwarte, podwójnie zaślepienie w populacji pediatrycznej stosującej pregabalinę, do którego włączono 63 nastolatków z fibromialgią (badanie A0081180 – publikacja Arnold 2016). Wyniki nie wskazują na nowy profil bezpieczeństwa (ang. safety issue), a podmiot odpowiedzialny nie żądał żadnych zmian w informacjach o produkcie na podstawie tego badania. W dokumencie zamieszczono zalecenia CHMP i wnioski, że pregabalin nie jest wskazana do stosowania u dzieci i młodzieży. W ChPL podano, że bezpieczeństwo i skuteczność pregabalinu nie została ustalona u dzieci i młodzieży, zatem nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. W ChPL zamieszczono, że profil bezpieczeństwa pregabalinu obserwowany w dwóch badaniach pediatrycznych był podobny do tego obserwowanego w badaniach u dorosłych. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że niektóre objawy zaobserwowane w badaniu, w szczególności zmiany nastroju i przyrost masy ciała, mogą mieć inne konsekwencje dla dzieci niż u dorosłych, a pregabalin nie jest wskazana w populacji pediatrycznej.

Źródło: EMA/200865/2016 file:///C:/Users/a.lysakowska/Desktop/OT.4320.11.2020_pregabalinum/Lyrica-h-c-546-p46-0051-epar-assessment-report_en.pdf (dostęp 01.06.2020); Arnold 2016 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020526> (dostęp 01.06.2020)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające pregabalinę były już wcześniej oceniane:

- W 2019 roku analiza weryfikacyjna Egzysta (pregabalin) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych (AWA Nr: OT.4330.16.2019, BIP 225/2019).
- W 2018 roku opracowanie dotyczące efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia (Nr: OT.4322.1.2018, BIP 62/2018).
- W 2015 roku analiza weryfikacyjna Lyrica (pregabalinum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii (AWA Nr: AOTMiT-OT-4350-12/2015, BIP 39/2015).
- W 2013 roku analiza weryfikacyjna Lyrica (pregabalin) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym (AWA Nr: AOTM-DS-4350-3/2013, BIP 118/2013).

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowiska RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 4. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
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	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: 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, we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
		<p>leków dostępnych w aptece na receptę i wydawanie ich za odpłatnością w wysokości 30%."</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Pregabalina jest lekiem zgodnie rekomendowanym przez wytyczne kliniczne w leczeniu bólów neuropatycznych. Dostępne dowody kliniczne wskazują na efektywność pregabaliny a jej skuteczność jest porównywalna lub wyższa od innych leków pierwszego rzutu takich jak amitryptylina, wenlafaksyna czy gabapentyna. W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii”.</p>
<p>Rekomendacja nr 111/2019 z dnia 17 grudnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>W sprawie oceny leku Egzysta (pregabalinum) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: 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, we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2018 z dnia 16 kwietnia 2018 roku</p>	<p>W sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia</p>	<p>Odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia przekazanego pismami wymienionymi w „Przedmiocie zlecenia” poniżej, Rada przedstawia dane do rankingu – dotyczące produktów leczniczych, w populacji osób powyżej 75 roku życia.</p> <p>W kategorii 150.1 (150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon) oraz w kategorii 165.0, (165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – gabapentyna) i 242.0, (242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina) Rada zwraca uwagę na podstawowe znaczenie problemów jakim są bóle i bóle neuropatyczne w populacji osób starszych. Rada wysoko ocenia skuteczność ocenianych preparatów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2015, nr 60/2015, nr 61/2015, nr 62/2015, z dnia 7 maja 2015 roku</p>	<p>W sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, kod EAN: 5909990009282 (SRP nr 59/2015), Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009299 (SRP nr 60/2015), Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009350 (SRP nr 61/2015), Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009367 (SRP nr 62/2015), we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z 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></p> <p>„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.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych leku Lyrica w leczeniu neuralgii popółpaścowej wiązać się będzie z dużymi wydatkami, należy jednak wziąć pod uwagę, że wa ka z przewlekłym bólem powinna zawsze być jednym z głównych celów terapii.”</p>
<p>Rekomendacja nr 37/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk; Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps.,</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282</p> <p>Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299</p>

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
	14 sztuk, Lyrica (pregabaliną) 150 mg, kaps., 56 sztuk, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii	<p>Lyrica (pregabaliną) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350 Lyrica (pregabaliną) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367</p> <p>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, w poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 242.0 (Leki działające na układ nerwowy – pregabaliną).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>„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. 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). Pregabaliną w dawce 300 mg (wprowadzaną do terapii po 2 tyg. leczenia) oraz w dawce 600 mg (wprowadzaną do leczenia po 3 tygodniach terapii), przy proponowanych warunkach cenowych jest terapią kosztowo-niefektywną. 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. 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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2013, nr 133/2013, nr 134/2013, nr 135/2013, z dnia 22 lipca 2013 r</p>	<p>W sprawie oceny leku Lyrica (pregabaliną) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym</p>	<p>Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Lyrica (pregabaliną) kod EAN 5909990009282 (SRP nr 132/2013), kod EAN 5909990009299 (SRP nr 133/2013), kod EAN 5909990009350 (SRP nr 134/2013), kod EAN 5909990009367 (SRP nr 135/2013), 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></p> <p>„Pregabaliną charakteryzuje się korzystnym profilem farmakologicznym, wysoką biodostępnością, małym ryzykiem interakcji, efektem addytywnym z innymi lekami stosowanymi w leczeniu bólów neuropatycznych (np. opioidami) oraz szybkim osiągnięciu 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 pregabaliną znajduje się w pierwszej linii leczenia bólu neuropatycznego związanego z procesem nowotworowym. Stosowanie pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo.”</p>
<p>Rekomendacja nr 85/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 75 mg 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek); Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 75 mg 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek); Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 150 mg 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek); Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 150 mg 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 75 mg 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek); Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 75 mg 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek); Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 150 mg 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek); Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 150 mg 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 75 mg 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek), EAN 5909990009282; Lyrica, pregabaliną, kapsułki twarde, 75 mg 56 kapsulek</p>

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
	po 14 kapsułek), we wskazaniami: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym	(4 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990009299; Lyrica, pregabalina, kapsułki twarde, 150 mg 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek), EAN 5909990009350; Lyrica, pregabalina, kapsułki twarde, 150 mg 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990009367, we wskazaniami: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, 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. 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."

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r.ż., nie zidentyfikowano rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej (patrz rozdział 6.). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, do alternatywnych technologii medycznych dla pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych należą: gabapentyna, amitryptylina, kapsaicyna, lidokaina w plastrach, duloksetyna i wenlafaksyn, natomiast w neuralgii trójdzielnej karbamazepina lub okskarbazepina. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r., do refundowanych produktów leczniczych dostępnych w aptece na receptę należą: pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, duloksetyna i wenlafaksyn, w zakresie wskazań wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r.

A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym		
Substancja czynna	zakres wskazań objętych refundacją	zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Gabapentinum	padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory
Amitriptilinum	- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	neuralgia; ból neuropatyczny
Duloxetinum	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10)	-
Venlafaxinum	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	<1>bólowa polineuropatia cukrzycowa; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Carbamazepinum	- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - Padaczka - Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	<1> stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2> neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
Oxcarbazepinum	- Padaczka - Padaczka oporna na leczenie	-

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 19.05.2020 r. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych polskie PTBBiTN 2015, amerykańskie AAPM 2019, europejskie EAN 2019, brytyjskie NICE 2019, kanadyjskie CPS 2014, szkockie SIGN 2013. Nie odnaleziono rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej. Przedstawione poniżej wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r.ż. 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.

Do leków pierwszego wyboru obok pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego zalecanych przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTBBiTN 2015 należą: gabapentynę, kapsaicynę, lidokainę w plastrach, amitryptylinę, opioidy, duloksetyna i wenlafaksyn. W neuralgii trójdzielnej stosowane są karbamazepina lub okskarbazepina. W rekomendacji NICE 2019 wymieniono, że lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego (poza neuralgią trójdzielną) są amitryptylina, duloksetyna, gabapentyna lub pregabalina. Według wytycznych AAPM 2019 gabapentyna i pregabalina są wskazane w leczeniu bólu neuropatycznego w pierwszej linii. W wytycznych SIGN 2013 wskazano, że 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). Zgodnie z wytycznymi CPS 2014 w pierwszej linii leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego stosuje się leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna, pregabalina, karbamazepina) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna i wenlafaksyna. Stosowanie karbamazepiny ograniczono do neuralgii trójdzielnej. Zgodnie z wytycznymi EAN 2019 oraz PTBBiTN 2015 lekami pierwszego wyboru w leczeniu neuralgii trójdzielnej są karbamazepina lub okskarbazepina.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTBBiTN 2015 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: 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: trójkycliczne 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>Neuralgia trójdzielna</u></p> <p>Lekiem pierwszego wyboru jest karbamazepina. W przypadku złej tolerancji karbamazepiny lub istnienia przeciwwskazań do jej stosowania, należy podjąć próbę leczenia okskarbazepiną lub innym lekiem stosowanym w leczeniu bólu neuropatycznego.</p>

	<p><u>Przetrwaly ból pooperacyjny i pourazowy:</u></p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju przetrwalego bólu pooperacyjnego zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • techniki 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>Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór</u></p> <p>W praktyce, podstawową rolę w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór odgrywają opioidy. W celu uzyskania bardziej skutecznej analgezji wskazane jest łączne stosowanie opioidu z gabapentyną lub pregabalina.</p> <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 (ośrodkowego bólu neuropatycznego) jest pregabalina. U osób z depresją, lękiem i bezsennością, po uwzględnieniu przeciwwskazań, lekiem z wyboru może być amitryptylina lub inny TLPD. Eksperti European Federation of Neurological Societies (EFNS) jako leki pierwszej linii w leczeniu bólu ośrodkowego uznali: pregabalina, gabapentynę i amitryptylinę.</p> <p><u>Bóle po amputacji:</u></p> <p>Mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu kłutego i bólu fantomowego, poleca się leki o udokumentowanej skuteczności w innych rodzajach bólu neuropatycznego, w tym: amitryptylinę, gabapentynę, pregabalina, tramadol, silne opioidy, kalcytoninę i wlewy lidokainy.</p>
<p>AAPM 2019 (USA) Konflikt interesów: Wszyscy autorzy zgłosili i opisać konflikt interesów Źródło finansowania: 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><i>Informacje o sile rekomendacji: 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) Konflikt interesów: Nie zgłoszono Źródło finansowania: 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><i>Informacja o sile rekomendacji: 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, wartości, 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>CPS 2014, zrewidowane 2017 (Kanada) Konflikt interesów: Większość autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: 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 wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna i wenlafaksyna. <p>Stosowanie karbamazepiny ograniczono do neuralgii trójdzielnej. 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 wynosił 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</p>

	<p>poprawę w odczuciu bólu. Jednakże, w badaniu oceniającym leczenie bólów neuropatycznych związanych z przewlekłą rad kulopatią łędźwiowo-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 podarowym nie zaobserwowano znaczącej poprawy w zakresie pierwszorzędnego punkty końcowego, jakim była intensywność bólu, jednakże odnotowano poprawę w zakresie punktów drugorzędowych dotyczących snu i lęku pacjentów.</p> <p><i>Siła rekomendacji: 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.</i></p>
<p>NICE 2013, aktualizacja 2019 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji</p>	<p><u>Leczenie bólów neuropatycznych</u> Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego (poza neuralgią trójdzielną) są amitryptylina, duloksetyna, gabapentyna lub pregabalina.</p> <p><i>Informacja o sile rekomendacji: 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) Konflikt interesów: Autorzy raz w roku składają oświadczenie dotyczące konfliktu interesów. Szczegółowe informacje są dostępne na życzenie Źródło finansowania: 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><i>Stopień rekomendacji: 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. 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><i>Poziom dowodów 1++ Wysokiej jakości meta-analiza, przegląd systematyczny lub RCT, lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu 1+ Dobrze przeprowadzona meta-analiza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu (...) 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</i></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

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających pregabalinę we wskazaniu neuropatia u dzieci do 18 roku życia na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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/>,
- 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>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 01.06.2020 r. odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych wraz z ich uzasadnieniami dla substancji czynnej pregabalina (produkt leczniczy Lyrica). Dwie rekomendacje refundacyjne dotyczą zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego (SMC 2006, HAS 2017), 2 rekomendacje dotyczą leczenia bólu pochodzenia ośrodkowego (SMC 2007, HAS 2017), 3 opracowania wytycznych dotyczą bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową oraz neuralgią popółpaścową (CADTH 2006, CADTH 2009, PHARMAC 2011) oraz 2 dokumenty dotyczą leczenia bólu neuropatycznego (NCPE 2013, 2015).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla substancji pregabalina

Organizacja, rok	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2017 Francja	Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u dorosłych pacjentów	Stanowisko: Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego. Proponowany poziom refundacji 65%. Uzasadnienie: Lek Lyrica stanowi terapię pierwszego rzutu. Stosunek korzyści do ryzyka oceniono na niewielki. Istnieją alternatywne technologie dla wnioskowanej.
NCPE 2015 Irlandia	Leczenie pacjentów z bólem neuropatycznym	Stanowisko: NCPE rekomenduje objęcie refundacją pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów. Uzasadnienie: 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	Leczenie pacjentów z bólem neuropatycznym	Stanowisko: NCPE nie rekomenduje objęcia refundacją pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów. Uzasadnienie: NCPE nie rekomenduje objęcia refundacją leku Lyrica z uwagi na niską efektywność kosztową.
PHARMAC 2011 Nowa Zelandia	Obwodowy ból oporny na leczenie związany z neuralgią popółpaścową lub obwodową neuropatią cukrzycową	Stanowisko: Komitet rekomenduje finansowanie pregabaliny w leczeniu pacjentów z bólem opornym na leczenie związanym z neuralgią popółpaścową lub obwodową neuropatią cukrzycową. Uzasadnienie: Komitet biorąc pod 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 ciała) chociaż nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących obydwie terapie.
CADTH 2009 Kanada	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	Ból neuropatyczny związany z obwodową neuropatią cukrzycową i neuralgią pólpaścową	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 istotnej statystycznie różnicy w zakresie kontroli bólu z zastosowaniem pregabaliny a amitryptyliny; • koszt pregabaliny jest wyższy w porównaniu z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi.
SMC 2007 Szkocja	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	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

Pośród odnalezionych wytycznych refundacyjnych 3 z nich rekomenduje zastosowanie pregabaliny (HAS 2017, NCPE 2015, PHARMAC 2011). Rekomendacja HAS 2017 zaleca zastosowanie pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, rekomendacja NCPE 2015 w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów, rekomendacja PHARMAC 2011 w leczeniu pacjentów z bólem opornym na leczenie związanym z neuralgią popółpaścową lub obwodową neuropatią cukrzycową. 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.

Natomiast 5 rekomendacji refundacyjnych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych pregabaliny. W 3 negatywnych opiniach: NCPE 2013, CADTH 2009, CADTH 2006 odwołano się do niskiej efektywności kosztowej leku.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających pregabalinę w leczeniu neuropatii u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono 22 maja 2020 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Neuropatie u dzieci do 18 roku życia	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Pregabalina	Interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez); randomizowane badania kliniczne III fazy. Ze względu na ograniczenia czasowe w przypadku konieczności włączenia badań z niższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych, postanowiono o włączeniu badań o największej liczbie pacjentów.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny **Cooper 2017** i jedno badanie jednoramienne **Vondracek 2009** oraz 5 opisów przypadków (**Chandler 2019, Duvall 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009**). Opis badań zamieszczono poniżej.

- Cooper 2017** - przegląd systematyczny mający na celu ocenę skuteczności kliniczną i działań niepożądanych (ang. adverse events) leków przeciwpadaczkowych, w leczeniu przewlekłego bólu przeciwnowotworowego u dzieci i młodzieży, w wieku od urodzenia do 17 lat. Przeszukano następujące bazy danych: Cochrane (CENTRAL, MEDLINE, Embase. Do przeglądu włączono randomizowane badania, z lub bez zaślepienia oraz wyniki zgłoszone przez uczestnika lub obserwatora. Wymagana była pełna publikacja, z wyjątkiem wyników badań klinicznych z zestawem słuchawkowym, streszczeń niepublikowanych badań klinicznych oraz streszczeń z wystarczającymi danymi do analizy. Uwzględniono badania opublikowane w dowolnym języku. Wykluczono streszczenia (zwykle raporty ze spotkań) lub niepublikowane dane, badania bez randomizacji, badania bólu doświadczalnego (ang. experimental pain), opisy przypadków i obserwacje kliniczne. Włączono badania niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat, z przewlekłym lub nawracającym bólem (trwającym trzy miesiące lub dłużej), wynikającym z chorób genetycznych, neuropatii lub innych chorób. Obejmowały one między innymi przewlekły ból mięśniowo-szkieletowy i przewlekły ból brzucha. Wykluczono badania dotyczące bólu pooperacyjnego, bólu ostrego, bólu nowotworowego, bólu głowy, migreny i bólu związanego z pierwotną chorobą lub jej leczeniem. Zaplanowano włączenie badań uczestników z więcej niż jednym rodzajem przewlekłego bólu. Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie bólu o 30% lub więcej, zmniejszenie bólu o 50% lub więcej, poprawa ogólnego wrażenia zmiany stanu klinicznego w ocenie pacjenta PGIC (ang. Patient Global Impression of Change). Rozważono możliwość

zgłaszania bólu przez innych obserwatorów (rodzic, opiekun lub pracownik służby zdrowia). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: obserwacja zmian przez opiekuna (ang. Carer Global Impression of Change), wymóg dotyczący analgezji ratunkowej (ang. rescue analgesia), czas trwania i jakość snu, akceptowalność leczenia, funkcjonowanie fizyczne określone przez odpowiednie skale, jakość życia określona według odpowiednich skal, wszelkie zdarzenia niepożądane, wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych, każde poważne zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event). Do przeglądu systematycznego włączono badania z interwencją zawierającą leki przeciwpadaczkowe w celu łagodzenia przewlekłego bólu nienowotworowego, w dowolnej dawce (podawane dowolną drogą), w porównaniu z placebo lub dowolnym aktywnym leczeniem.

Do przeglądu w **Cooper 2017** włączono dwa badania **Arnold 2016** i **Brown 2016**. W jednym badaniu **Arnold 2016** oceniano pregabalinę w porównaniu z placebo u pacjentów pediatrycznych z bólem mięśni szkieletowych. Publikacja **Arnold 2016** - randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie (36 ośrodków), badanie kontrolowane placebo, w grupach równoległych. Włączono 107 pacjentów od 12 do 17 la (86% dziewcząt) ze zdiagnozowaną fibromialgią zgodnie z kryteriami Yunus i Masi z częstością ≥ 4 na 10 lat. Pregabalinę podawano doustnie w ilości od 75 do 450 mg / dzień, a tabletki placebo w dawkowaniu elastycznym. Czas trwania badania wynosił 15 tygodni, przy czym 4 dawki zostały zoptymalizowane w ciągu 3 tygodni na podstawie skuteczności i tolerancji do 75, 150, 300, 450 mg/ dzień, pozostając przy tej dawce przez 12 tygodni. W drugim badaniu **Brown 2016** oceniano gabapentynę w porównaniu z amitryptyliną u 36 pacjentów pediatrycznych (wiek od 7 do 18 lat) z regionalnym zespołem bólowym typu 1 CRPS-I (ang. complex regional pain syndrome) lub bólem neuropatycznym.

- Publikacja **Vondracek 2009** - otwarte badanie, które miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności pregabalinę w leczeniu bólu neuropatycznego wywołanego chemioterapią u pacjentów z guzami litymi i białaczką w wieku dziecięcym. Wśród 30 dzieci w wieku od 10-17 lat (11 chłopców i 19 dziewcząt; średni wiek 13,5 lat) leczeni z powodu guzów litych (21 pacjentów) i białaczki (9 pacjentów), u których zaobserwowano bolesną neuropatię obwodową, zastosowano leczenie pregabaliną w dziennej dawce 150–300 mg przez 8 tygodniowy okres obserwacji. Dawkę 150 mg dziennie zastosowano u 8 pacjentów, dawkę 225 mg dziennie u 10 pacjentów, dawkę 300 mg dziennie u 12 pacjentów.

Dodatkowo odnaleziono 5 publikacji zawierające opisy przypadków oraz opisy serii przypadków (**Chandler 2019**, **Duvall 2019**, **Varadharaj 2019**, **Mulder 2014**, **Pfund 2009**). Opisy badań znajdują się poniżej.

- Publikacja **Chandler 2019** – opis przypadku 18-letniego mężczyzny z neuropatią cukrzycową wywołaną leczeniem TIND (ang. treatment induced neuropathy of diabetes) wraz z przebiegiem klinicznym i patofizjologią TIND. W ciągu kilku miesięcy pacjent był badany pod kątem stopniowego zwiększania dawki gabapentyny w skojarzeniu z karbamazepiną, amitryptyliną i tramadol z powodu słabej kontroli bólu. Następnie zastosowano leczenie pregabaliną.
- Publikacja **Duvall 2019** – seria przypadków, której celem było opisanie leczenia i wyników badania 13 pacjentów z neuralgią GAN (ang. great auricular nerve). Retrospektywny przegląd z lat 1994–2018 z diagnozami: „nerwoból uszny”, „zapalenie nerwu usznego” lub „neuropatia uszna”. Włączono pacjentów z bólem neuronalnym w obrębie GAN i wykluczono pacjentów z nietypowym bólem twarzy, neuropatią GAN lub niejasną etiologią. Spośród 79 pacjentów kryteria włączenia spełniło 13 pacjentów (wiek od 11 do 59 lat), wśród których 1 osoba to pacjent pediatryczny w wieku 11 lat, u którego zastosowano leczenie pregabaliną, gabapentyną, amitryptyliną, okskarbazepiną, lidokainą, NSAIDS, duloksetyną, prednisonem.
- Publikacja **Varadharaj 2019** – opis przypadku 16-letniej dziewczynki z cukrzycą typu 1, z bolesnym pieczeniem stóp, co uniemożliwiło chodzenie i spowodowało zaburzenia snu. Zdiagnozowano obwodową neuropatię cukrzycową (ang. diabetic peripheral neuropathy). Kardiolog wskazał na możliwość wystąpienia neuropatii autonomicznej (ang. autonomic neuropathy) i rozpoczęto leczenie przeciwnadciśnieniowe (atenolol i nifedypina). W trakcie leczenia pacjentka skarżyła się na nagłe utrudnione widzenie, a badanie okulistyczne ujawniło cechy sugerujące retinopatię cukrzycową i nadciśnieniową. Podano amitryptylinę, pregabalinę i gabapentynę w neuropatii obwodowej (ang. peripheral neuropathy).

- Publikacja **Mulder 2014** – opis pięciu przypadków pediatrycznych z nietypowymi neurologicznymi objawami cukrzycy typu 1. Jeden z opisów przedstawia przypadek 8-letniej dziewczynki. Elektromiogram (EMG) wykazał elektrofizjologiczne dowody na kulszową neuropatię aksonalną (ang. proximal left sciatic axonal neuropathy) z niepełnym odnerwieniem.
- Publikacja **Pfund 2009** - opis przypadku 12-letniej dziewczynki, u której rozwinęła się ostra erytromelalgia kończyn dystalnych (ang. acute erythromelalgia of distal extremities). Silny ból i alłodynia wskazywały na neuropatię małych włókien (ang. small-fiber neuropathy), ale osłabienie mięśni sugerowało udział dużych mielinizowanych włókien nerwowych (ang. large myelinated nerve fibers). Zastosowano leki przeciwbólowe i skojarzenie pregabaliny (75 mg dwa razy dziennie), opiatów (dihydrokodeina, 60mg dziennie), SSRI (citalopram 10 mg) i klonazepam (0,5 mg dziennie). Następnie rozpoczęto leczenie metyloprednizolonem (MP) (500 mg przez 5 dni w infuzji), a następnie zmniejszono dawkę przez 3 miesiące).

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do oceny randomizowanego badania klinicznego wykorzystano narzędzie Cochrane. W badaniu **Arnold 2016** ryzyko błędu metody randomizacji uznano za niskie, gdyż randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem programu komputerowego. Ryzyka błędu alokacji określono jako niejasne, gdyż nie opisano zastosowanych metod. Ryzyko błędu zaślepienia badaczy, błędu wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów, ryzyko niekompletności danych na temat efektów, ryzyko błędu selektywnego raportowania określono jako niskie.

Tabela 9 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration (badanie Arnold 2016)

Oceniany element	Ryzyko błędu
Metoda randomizacji	niskie
Utajenie alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie
Selektywne raportowanie	niskie

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przeglądu systematycznego **Cooper 2017**, badania jednoramiennego **Vondracek 2009** oraz 5 opisów przypadków (**Chandler 2019**, **Duval 2019**, **Varadharaj 2019**, **Mulder 2014**, **Pfund 2009**) zamieszczono poniżej.

Publikacja Cooper 2017

W jednym badaniu **Arnold 2016** zmniejszenie bólu o 30% lub więcej w grupie pregabaliny odnotowano u 18/54 (33,3%) pacjentów, a w grupie placebo u 16/51 (31,4%) pacjentów, ($p = 0,83$). Zmniejszenie bólu o 50% lub więcej, w grupie stosującej pregabaliny zaobserwowano u 9/54 (16,7%) pacjentów, w porównaniu do grupy stosującej placebo u 4/51 (7,8%) pacjentów, ($p = 0,179$). W badaniu tym odnotowano wrażenie odczuwanych zmian u pacjentów (ang. Patient Global Impression of Change), a odsetek uczestników, którzy odczuwali „znaczną lub dużą poprawę” w przypadku stosowania pregabaliny wynosił 53,1%, a placebo 29,5%, ($p=0,013$).

W zakresie wrażenia odczuwanych zmian przez opiekuna (ang. Carer Global Impression of Change), odsetki odpowiedzi istotnie statystycznie poprawiły się u osób stosujących pregabaliny (51,0%) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (25,0%), ($p = 0,011$). Średni wyniki w zakresie snu oceniany według 11-punktowej liczbowej skali m (\pm SD) w grupie otrzymującej pregabaliny na początku badania wynosił 5,8 (1,6) i placebo: 5,6 (2,5), natomiast w 8 tygodniu leczenia -1,01 (95% CI:-1,73 do -0,30), ($p = 0,006$), w 10 tygodniu leczenia $p = 0,037$,

w 15 tygodniu leczenia: -0,17 (95% CI: -0,95 do 0,61). Ogólna różnica w leczeniu wyniosła -0,48 (95% CI: -1,02 do 0,06), ($p = 0,081$).

Publikacja Vondracek 2009

Dwudziestu ośmiu pacjentów (93%) ukończyło 8-tygodniowy okres obserwacji. U 24 (86%) pacjentów odnotowano istotnie statystycznie długotrwałą ulgę w bólu. Mediana wyniku testu jakości i intensywności bólu mierzona za pomocą skali VAS (ang. Visual analogue scale) obniżyła się o 59% od wartości początkowej w 8. Tygodniu, ($p < 0,001$). U 14 pacjentów odnotowano wyraźną ulgę w bólu, u 10 pacjentów umiarkowaną, u 2 pacjentów łagodną, u 2 pacjentów żadnej zmiany odnośnie ulgi w bólu.

Wskaźnik odpowiedzi (ang. responder rates) odnotowano u 65% pacjentów stosujących pregabalinę w dawce 150 mg dziennie, u 77% pacjentów stosujących dawkę 225 mg dziennie, u 88% pacjentów stosujących dawkę 300 mg dziennie.

Wyniki 5 publikacji zawierających opisy przypadków (**Chandler 2019**, **Duvall 2019**, **Varadharaj 2019**, **Mulder 2014**, **Pfund 2009**), zamieszczono poniżej.

- Publikacja **Chandler 2019** - Pacjent po zastosowaniu pregabalinę zgłaszał największą ulgę w bólu, ale wciąż nie był w stanie pracować i nadal odczuwał niepokój, miał słaby sen w związku z bólem neuropatycznym. W ciągu 18 miesięcy ból neuropatyczny pacjenta zmniejszył się podczas przyjmowania pregabalinę. Pacjent nie wymagał już tlenu hiperbarycznego ani akupunktury w celu złagodzenia bólu. Kilka dawek pregabalinę pominięto bez znacznego pogorszenia objawów. Pacjent zauważył, że jego ból gwałtownie wzrastał, ilekroć jego poziom glukozy we krwi zaczynał wzrastać. Ból przestał mieć wpływ na jego codzienne życie.

Wnioski autorów publikacji: Zarówno w populacji pediatrycznej, jak i dorosłej, należy rozważyć neuropatię cukrzycową wywołaną leczeniem TIND (ang. treatment induced neuropathy of diabetes), u chorych na cukrzycę, u których rozwija się neuropatia po szybkiej korekcie hiperglikemii. Patofizjologia TIND pozostaje słabo poznana, brak wystarczających informacji na temat jakie stosować leczenie i zapobiegać rozwojowi neuropatii cukrzycowej wywołanej leczeniem.

- Publikacja **Duvall 2019** - Pacjent pediatryczny w wieku 11 lat, u którego zastosowano leczenie pregabalinę, gabapentynę, amitryptylinę, okskarbazepinę, lidokainę, NSAIDS, duloksetynę, prednisonem, nie odniosło korzyści.
- Publikacja **Varadharaj 2019** - Po leczeniu objawowym 16-letniej pacjentki, neuropatia i retinopatia całkowicie ustąpiły po 2 miesiącach. Obecnie pacjentka ma 18 lat, bez nawrotu. Neuropatię indukowaną leczeniem należy podejrzewać u każdego dziecka, u którego niedawno pojawiła się cukrzyca typu 1 i ostra neuropatia. Na forum Międzynarodowego Towarzystwa Cukrzycy Dziecięcej i Młodzieżowej (ISPAD) wraz z dokładnym przeszukaniem literatury zdiagnozowano, że przyczyną neuropatii jest neuropatia indukowana leczeniem TIN (ang. treatment-induced neuropath).
- Publikacja **Mulder 2014** - Pacjentka 8 letnia pomimo dobrej kontroli glikemii podczas intensywnej insulinoaterapii, nadal odczuwała znaczny ból, parestezje i mrowienie, a także osłabienie lewej nogi i stopy (w ciągu 6 miesięcy od diagnozy). Następnie rozwinęła się uderzająca atrofia lewej nogi i stopy i przez kilka miesięcy była na wózku inwalidzkim. Otrzymała intensywną fizykoterapię i początkowo zaczęła od stosowania gabapentyny (Neurontin), która następnie została zmieniona na pregabalinę (Lyrica). Jej stan stopniowo się poprawiał, a objawy całkowicie ustąpiły w ciągu następnych 2 lat. Leczenie pregabalinę zostało przerwane.
- Publikacja **Pfund 2009** – Pacjentka 12-letnia u której zastosowano szereg leków przeciwbólowych, ale nawet kombinacja pregabalinę (75 mg dwa razy dziennie), opiatów (dihydrokodeina, 60 mg dziennie), SSRI (citalopram 10 mg i klonazepam 0,5 mg dziennie) nie złagodziło bólu i erytromelalgii z neuropatią. Z uwagi na postęp trwający dłużej niż 4 tygodnie rozpoczęto leczenie metyloprednizolonem (500 mg przez 5 dni w infuzji, a następnie dawki zmniejszono przez 3 miesiące) w połączeniu z lekami przeciwbólowymi. Nastąpiło szybkie ustąpienie bolesnej erytromelalgii i całkowite wyleczenie elektrofizjologiczne w wyniku zastosowania wysokich dawek metyloprednizolonu, a następnie zmniejszanie dawek metyloprednizolonu. Zmniejszenie bólu, zaczerwienienia i odczuwanie ciepła w dłoniach było widoczne po tygodniu leczenia sterydami. Objawy w stopach zaczęły ustępować w ciągu

następnych dwóch tygodni. Podawanie leków pregabaliny w skojarzeniu z opiatami, były niewystarczające do zmniejszenia bólu, ale dodanie sterydów w dużych dawkach spowodowało wyraźną poprawę kliniczną w ciągu tygodnia. Pacjentka była w stanie chodzić, a jej stan znacznie się poprawił. Nie zaobserwowano objawów przez co najmniej sześć miesięcy. Opis przypadku może sugerować dodatkowy wariant erytromelalgii z aksonopatią drobnoziarnistą (ang. erythromelalgia with small-fiber axonopathy) i może oznaczać przejściowy objaw zespołu Guillain-Barré lub przewlekłych neuropatii dysimmunologicznych.

7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Publikacja Cooper 2017

W badaniu **Arnold 2016** odnotowano zdarzenia niepożądane: 38 (70,4%) uczestników w grupie stosującej pregabalinę (167 zdarzeń niepożądanych) w porównaniu do grupy stosującej placebo 34 (64,2%) uczestników (132 zdarzenia niepożądane), w 15-tygodniowym okresie obserwacji.

Poważne zdarzenia niepożądane w grupie stosującej pregabalinę wystąpiło u 1 (2%) pacjenta (kamica żółciowa i poważna depresja powodująca hospitalizację), natomiast w grupie stosującej placebo nie odnotowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego.

Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej pregabalinę wystąpiło u 4 (7%) uczestników, w grupie stosującej placebo u 4 (8%) uczestników. Wycofanie całkowite w grupie stosującej pregabalinę odnotowano u 10 (19%) uczestników, w grupie stosującej placebo u 17 (32%) uczestników.

Publikacja Vondracek 2009

U 4 (14%) pacjentów wystąpiły łagodne i umiarkowane działania niepożądane (and. adverse effects). Wystąpiły objawy w postaci parestezji u 65% osób, palący ból u 21%, przeczulica bólowa (ang. hyperalgesia) u 9%, allodynia dotykowa (ang. tactile allodynia) u 5% osób.

7.4.3. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Cooper 2017 i jedno badanie jednoramienne Vondracek 2009 oraz 5 opisów przypadków (Chandler 2019, Duvall 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009).

Do przeglądu w Cooper 2017 włączono dwa badania Arnold 2016 i Brown 2016. W badaniu Arnold 2016 oceniano pregabalinę w porównaniu z placebo u pacjentów pediatrycznych z bólem mięśni szkieletowych. Według autorów badania Arnold 2016 wskazano we wnioskach, że pregabalina nie wpłynęła w sposób istotnie statystyczny na poprawę średniej oceny bólu u młodzieży z fibromialgią. W zakresie wrażenia odczuwanych zmian przez opiekuna (ang. Carer Global Impression of Change), odsetki odpowiedzi istotnie statystycznie poprawiły się u osób stosujących pregabalinę (51,0%) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (25,0%), ($p = 0,011$). Do oceny badania klinicznego Arnold 2016 wykorzystano narzędzie Cochrane. W badaniu Arnold 2016 ryzyko błędu metody randomizacji uznano za niskie, gdyż randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem programu komputerowego. Ryzyka błędu alokacji określono jako niejasne, gdyż nie opisano zastosowanych metod. Ryzyko błędu zaślepienia badaczy, błędu wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów, ryzyko niekompletności danych na temat efektów, ryzyko błędu selektywnego raportowania określono jako niskie. W przeglądzie Cooper wskazano, że dowody są bardzo niskiej jakości.

Według autorów badania Arnold 2016 leczenie pregabalina spowodowało znaczną poprawę objawów bólowych. Dotychczas stosowanie pregabaliny u dzieci jest wskazaniem „off label” niezgodnym z przeznaczeniem. Lek wydaje się być bezpiecznym i skutecznym produktem, który może znacznie poszerzyć spektrum terapeutyczne u pacjentów pediatrycznych onkologicznych cierpiących na ból neuropatyczny.

W 4 publikacjach zawierających opisy przypadków pacjentów pediatrycznych zaobserwowano odpowiedzi na leczenie pregabalina (Chandler 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009). W badaniu Duvall 2019 leczenie pregabalina w skojarzeniu nie odniosło korzyści. Publikacje zawierające opisy przypadków są dowodami niskiej jakości.

7.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Lyrica (pregabalina)

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

W tabeli poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta według klasy i częstości ich występowania [bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)]. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Tabela 10. Działania niepożądane pregabaliny, które wystąpiły bardzo często lub często na podstawie ChPL Lyrica (pregabalina)

Klasyfikacja układów i narządów i działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze - zapalenie jamy nosowo-gardłowej	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - zwiększenie apetytu	często
Zaburzenia psychiczne - nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido	często
Zaburzenia układu nerwowego - zawroty głowy, senność, bóle głowy	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego - ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg	często
Zaburzenia oka - nieostre widzenie, podwójne widzenie	często
Zaburzenia ucha i błędnika - zawroty głowy	często
Zaburzenia żołądka i jelit - wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej - kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi - zaburzenia erekcji	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie	często
Badania diagnostyczne - Zwiększenie masy ciała	często

ChPL Lyrica (pregabalina)

W ChPL Lyrica zamieszczono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w populacji pediatrycznej „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat).” Na podstawie dostępnych obecnie danych przedstawionych w ChPL, „nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania”. (...) „Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 295 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 16 lat oraz 14-dniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 175 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych oraz trwającego 1 rok otwartego badania bezpieczeństwa obejmującego 54-osobową grupę dzieci i młodzieży z padaczką, w wieku od 3 miesięcy do 16 lat, wykazały częstsze występowanie działań niepożądanych, takich jak gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych, niż w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką.”

Na podstawie ChPL Lyrica, zamieszczono dane dotyczące działań niepożądanych dla populacji pediatrycznej: „Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w czterech badaniach pediatrycznych z udziałem pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 4 do 16 lat, n=295; 14-dniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, n=175; badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65 i trwająca rok kontynuacja badania, prowadzona metodą

otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką. W 12-tygodniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w 14-dniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina były senność, zakażenie górnych dróg oddechowych i gorączka.”

Odnalezione komunikaty na stronach EMA, FDA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat pregabaliny na stronie internetowej URPL oraz EMA. Odnaleziono komunikaty FDA 2019 i z 2018 roku.

W komunikacie FDA 2019 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ostrzega, że mogą wystąpić poważne trudności w oddychaniu, gdy gabapentyna (Neurontin, Gralise, Horizant) lub pregabalina (Lyrica, Lyrica CR) są przyjmowane z innymi lekami działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak opioidy. U pacjentów mających stany chorobowe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz u osób starszych występuje większe ryzyko. Istnieje mniej dowodów potwierdzających ryzyko poważnych trudności w oddychaniu przy zastosowaniu gabapentynoidów w monoterapii u osób zdrowych, ale istnieje konieczność monitorowania populacji pod kątem dodatkowych dowodów.

Źródło: FDA 2019 strona internetowa <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (dostęp 03.06.2020)

W Komunikacie FDA 2018 odnośnie potencjalnych sygnałów związanych z poważnym ryzykiem/nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lyrica (pregabalina), zidentyfikowanych na podstawie systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA, odnotowano niewydolność oddechową oraz pemfigoid pęcherzowy (ang. bullous pemphigoid).

Źródło: FDA 2018 strona internetowa <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2018-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> (dostęp 03.06.2020)

W ChPL Lyrica podano, że „niektóre leki mogą wzajemnie na siebie wpływać (interakcje). Przyjmowany jednocześnie z innymi lekami o działaniu uspokajającym (m.in. opioidami), lek Lyrica może nasilić te działania i powodować niewydolność oddechową, śpiączkę oraz zgon.”

W raporcie FDA 2019 dotyczącym zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System) u dzieci i młodzieży stosujących pregabalina, przegląd koncentruje się na poważnych, nieznanych zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem pregabaliny u dzieci. W okresie od 22 grudnia 2015 r. do 31 lipca 2018 r. sprawdzono poważne doniesienia FAERS dotyczące pregabaliny w populacji pediatrycznej w USA (w wieku od 0 do <17 lat). Nie zidentyfikowano żadnych nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa ani zwiększonego nasilenia lub częstotliwości jakichkolwiek określonych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem pregabaliny. Zidentyfikowano jednak jeden przypadek zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjenta. U pacjenta pregabalina nie była wskazana. Zdarzenie wystąpiło przy zastosowaniu wielu produktów podawanych jednocześnie, które mogą wywoływać zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym.

Źródło: FDA 2019 strona internetowa <https://www.fda.gov/media/123723/download> (dostęp 03.06.2020)

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 11. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 18 lutego 2020

Substancja czynna	pregabalina
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	242.0, Leki działające na układ nerwowy - pregabalina
Zakres wskazań objętych refundacją	Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Zgodnie z ChPL Lyrica, ChPL Naxalgan oraz ChPL Pregabalin Sandoz produkty lecznicze zarejestrowane są do stosowania w ból neuropatyczny - w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych; padaczce - w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione; w uogólnionych zaburzeniach lękowych - w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder GAD) u osób dorosłych. Natomiast wskazanie refundacyjne pregabaliny dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leki zawierające pregabalinę (Lyrica, Naxalgan, Pregabalin Sandoz) są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Tabela 12. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. *

A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lyrica							
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	14 kaps. (1 blistr.po 14 kaps.)	05909990009350	44,24	46,45	55,66	53,66	5,20
Lyrica, kapsułki twarde, 150 mg	56 kaps.	05901878600550	179,28	188,24	205,45	205,45	3,20
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	56 kaps. (4 blistr.po 14 kaps.)	05909990009367	188,02	197,42	214,63	214,63	3,20
Lyrica, kaps. twarde, 75 mg	14 kaps. (1 blistr.po 14 kaps.)	05909990009282	21,71	22,80	28,83	26,83	5,20
Lyrica, kapsułki twarde, 75 mg	56 kaps.	05901878600543	89,64	94,12	107,33	107,32	3,21
Lyrica, kaps. twarde, 75 mg	56 kaps. (4 blistr.po 14 kaps.)	05909990009299	89,63	94,11	107,32	107,32	3,20
Naxalgan							

Naxalgaln, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	05909991378295	90,72	95,26	112,80	112,80	3,20
Naxalgaln, kaps. twarde, 300 mg	60 szt.	05909991378356	181,44	190,51	213,09	213,09	6,40
Naxalgaln, kaps. twarde, 75 mg	60 szt.	05909991378226	45,36	47,63	61,17	61,17	3,20
Pregabalin Sandoz							
Pregabalin Sandoz, kapsułki twarde, 150 mg	70 kaps.	05907626705072	108,54	113,97	132,35	132,35	3,73
Pregabalin Sandoz, kapsułki twarde, 75 mg	70 kaps.	05907626704839	54,27	56,98	71,36	71,36	3,20

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; *Zakres wskazań objętych refundacją - leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym; grupa limitowa 242.0, Leki działające na układ nerwowy - pregabalina.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na fakt, że w analizie klinicznej przedstawiono dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny, w ramach analizy wpływu na budżet oszacowano wydatki ponoszone na refundację ocenianej technologii.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Dawkowanie pregabaliny na podstawie danych z badania Arnold 2016, w ramach którego stosowano początkowe dawki 75 mg/dzień, a następnie następowała eskalacja dawki do dawki 150 mg, 300 mg, 450 mg / dzień co 3 tygodnie, przez okres 12 tygodni. Średnia (mediana) dawka pregabaliny wynosiła 254,3 (284,8) mg/dziennie.
- Koszt za 1 mg pregabaliny przyjęto na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. tj. cena detaliczna 0,03 zł za 1 mg dla produktu leczniczego Lyrica, cena detaliczna 0,01 zł za 1 mg dla produktu leczniczego Naxalgaln oraz produktu leczniczego Pregabalin Sandoz.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii z perspektywy wspólnej na jednego pacjenta.

Tabela 13. Koszty terapii pregabaliną z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), przy założeniu średniej dawki (mediana) pregabaliny 244,5 (262,3) mg/dziennie, w okresie 12 tygodni leczenia (badanie Arnold 2016)

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy wspólnej na podstawie Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. [zł]		
	Lyrica*	Naxalgaln**	Pregabalin Sandoz***
Koszt dzienny	7,34 (7,87)	2,45 (2,62)	2,45 (2,62)
Koszt terapii 3 miesięcznej	616,14 (205,38)	205,38 (220,33)	205,38 (220,33)

Na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. *oszacowana cena detaliczna produktu leczniczego Lyrica 0,03 zł za 1 mg **oszacowana cena detaliczna produktu leczniczego Naxalgaln 0,01 zł, 1 mg; ***oszacowana cena detaliczna produktu leczniczego Pregabalin Sandoz 0,01 zł za 1 mg

W związku z brakiem opinii ekspertów oraz braku danych wielkość populacji docelowej, odstąpiono od oszacowań analizy wpływu na budżet.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy 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.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 05.05.2020 r. znak PLR.4504.321.2020.DK. Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną: pregabalinum, w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. neuropatia u dzieci do 18 roku życia. W zleceniu MZ brak jest informacji o rozpoznaniu zgodnie z kodem ICD-10.

Problem zdrowotny

Neuropatia obwodowa (ang. peripheral neuropathy) wynika z uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Ból neuropatyczny jest częstym objawem uszkodzenia nerwu czuciowego i zwykle występuje w połączeniu z neuropatią obwodową. Zidentyfikowano ponad 100 rodzajów neuropatii obwodowej.

Ból neuropatyczny związany z neuropatią obwodową może różnie przebiegać, a objawy neuropatii obwodowej różnią się znacznie w zależności od rodzaju uszkodzonych nerwów. Może występować drętwienie, mrowienie lub inne typowe objawy t.j.: ostry, pulsujący lub palący ból oraz dużą wrażliwość na dotyk. Neuropatia obwodowa często wpływa na nerwy znajdujące się w kończynach (stopy, nogi, palce, dłonie i ramiona). Większość ludzi, u których rozwinęła się neuropatia obwodowa ma powyżej 55 lat.

Ból neuropatyczny może być wywołany różnymi uszkodzeniami lub chorobami, zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych i najlepiej poznanych zespołów obwodowych neuropatycznych zalicza się bolesną neuropatię cukrzycową, neuralgię trójdzielną i popołyścowa, przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy, zespół wieloobjawowego bólu miejscowego, neuropatyczny ból nowotworowy i w przebiegu infekcji wirusem HIV, a także bóle po amputacji. Znacznie rzadszy ból ośrodkowy to przede wszystkim ośrodkowy ból pourazowy, pourazowy ból rdzeniowy, ośrodkowy ból w chorobie Parkinsona, w innych chorobach neurodegeneracyjnych, w jamistości rdzenia i w stwardnieniu rozsianym.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, do alternatywnych technologii medycznych dla pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego należą: gabapentyna, amitryptylina, kapsaicyna, lidokaina w plastrach, duloksetyna i wenlafaksyn, natomiast w neuralgii trójdzielnej karbamazepina lub okskarbazepina. Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r.ż., nie zidentyfikowano rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej.

Analiza skuteczności

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Cooper 2017 i jedno badanie jednoramienne Vondracek 2009 oraz 5 opisów przypadków (Chandler 2019, Duvall 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009).

W przeglądzie systematycznym Cooper 2017 w jednym badaniu Arnold 2016 zmniejszenie bólu o 30% lub więcej w grupie pregabaliny odnotowano u 18/54 (33,3%) pacjentów, a w grupie placebo u 16/51 (31,4%) pacjentów, ($p = 0,83$). Zmniejszenie bólu o 50% lub więcej, w grupie stosującej pregabalinę zaobserwowano u 9/54 (16,7%) pacjentów, w porównaniu do grupy stosującej placebo u 4/51 (7,8%) pacjentów, ($p = 0,179$). W badaniu tym odnotowano wrażenie odczuwanych zmian u pacjentów (ang. Patient Global Impression of Change), a odsetek uczestników, którzy odczuwali „znaczny lub duży poprawę” w przypadku stosowania pregabaliny wynosił 53,1%, a placebo 29,5%, ($p=0,013$). W zakresie wrażenia odczuwanych zmian przez opiekuna (ang. Carer Global Impression of Change), odsetki odpowiedzi istotnie statystycznie poprawiły się u osób stosujących pregabalinę (51,0%) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (25,0%), ($p = 0,011$).

W publikacji Vondracek 2009 dwudziestu ośmiu pacjentów (93%) ukończyło 8-tygodniowy okres obserwacji. U 24 (86%) pacjentów odnotowano istotnie statystycznie długotrwałą ulgę w bólu. Mediana wyniku testu jakości i intensywności bólu mierzona za pomocą skali VAS (ang. Visual analogue scale) obniżyła się o 59% od wartości początkowej w 8. Tygodniu, ($p < 0,001$). U 14 pacjentów odnotowano wyraźną ulgę w bólu, u 10 pacjentów umiarkowaną, u 2 pacjentów łagodną, u 2 pacjentów żadnej zmiany odnośnie ulgi w bólu. Wskaźnik odpowiedzi

(ang. responder rates) odnotowano u 65% pacjentów stosujących pregabalinę w dawce 150 mg dziennie, u 77% pacjentów stosujących dawkę 225 mg dziennie, u 88% pacjentów stosujących dawkę 300 mg dziennie.

W 4 publikacjach zawierających opisy przypadków pacjentów pediatrycznych zaobserwowano odpowiedź na leczenie pregabaliną (Chandler 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009). W badaniu Duvall 2019 leczenie pregabaliną w skojarzeniu nie odniosło korzyści.

Analiza bezpieczeństwa

W przeglądzie systematycznym Cooper 2017 w badaniu Arnold 2016 odnotowano zdarzenia niepożądane: 38 (70,4%) uczestników w grupie stosującej pregabalinę (167 zdarzeń niepożądanych) w porównaniu do grupy stosującej placebo 34 (64,2%) uczestników (132 zdarzenia niepożądane), w 15-tygodniowym okresie obserwacji. Poważne zdarzenia niepożądane w grupie stosującej pregabalinę wystąpiło u 1 (2%) pacjenta (kamica żółciowa i poważna depresja powodująca hospitalizację), natomiast w grupie stosującej placebo nie odnotowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego. Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej pregabalinę wystąpiło u 4 (7%) uczestników, w grupie stosującej placebo u 4 (8%) uczestników. Wycofanie całkowite w grupie stosującej pregabalinę odnotowano u 10 (19%) uczestników, w grupie stosującej placebo u 17 (32%) uczestników.

W publikacji Vondracek 2009 u 4 (14%) pacjentów wystąpiły łagodne i umiarkowane działania niepożądane (ang. adverse effects). Wystąpiły objawy w postaci parestezji u 65% osób, palący ból u 21%, przeczulica bólowa (ang. hyperalgesia) u 9%, allodynia dotykowa (ang. tactile allodynia) u 5% osób.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych polskie PTBBitN 2015, amerykańskie AAPM 2019, europejskie EAN 2019, brytyjskie NICE 2019, kanadyjskie CPS 2014, szkockie SIGN 2013. Wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r.ż. Nie odnaleziono rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej. Pregabalinę wymieniana jest jako lek pierwszego wyboru w większości rodzajów bólu neuropatycznego. Do leków pierwszego wyboru obok pregabalinę w leczeniu bólu neuropatycznego zalecanych przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTBBitN 2015 należą: gabapentynę, kapsaicynę, lidokainę w plastrach, amitryptylinę, opioidy, duloksetyna i wenlafaksyn. W neuralgii trójdzielnej stosowane są karbamazepina lub okskarbazepina. W rekomendacji NICE 2019 wymieniono, że lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego (poza neuralgią trójdzielną) są amitryptylina, duloksetyna, gabapentyna lub pregabalinę. Według wytycznych AAPM 2019 gabapentyna i pregabalinę są wskazane w leczeniu bólu neuropatycznego w pierwszej linii. W wytycznych SIGN 2013 wskazano, że 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). Zgodnie z wytycznymi CPS 2014 w pierwszej linii leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego stosuje się leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna, pregabalinę, karbamazepina) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna i wenlafaksyna. Stosowanie karbamazepiny ograniczono do neuralgii trójdzielnej. Zgodnie z wytycznymi EAN 2019 oraz PTBBitN 2015 lekami pierwszego wyboru w leczeniu neuralgii trójdzielnej są karbamazepina lub okskarbazepina.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej pregabalinę (produkt leczniczy Lyrica). Dwie rekomendacje refundacyjne dotyczą zastosowania pregabalinę w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego (SMC 2006, HAS 2017), 2 rekomendacje dotyczą leczenia bólu pochodzenia ośrodkowego (SMC 2007, HAS 2017), 3 opracowania wytycznych dotyczą bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową oraz neuralgią popółpaścową (CADTH 2006, CADTH 2009, PHARMAC 2011) oraz 2 dokumenty dotyczą leczenia bólu neuropatycznego (NCPe 2013, 2015).

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Leki zawierające pregabalinę (Lyrica, Naxalgan, Pregabalin Sandoz) są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W związku z brakiem opinii ekspertów oraz braku danych wielkość populacji docelowej, odstąpiono od oszacowań analizy wpływu na budżet.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

10. Źródła

Badania pierwotne	
Arnold 2016	Arnold L.M. et al. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. <i>Pediatric Rheumatology</i> 2016;14(1):46–56.
Cooper 2017	Cooper T.E. et al. Antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain in children and adolescents (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 8. Art. No.: CD012536. DOI: 10.1002/14651858.CD012536.pub2.
Chandler 2019	Chandler E. et al. Treatment induced neuropathy of diabetes (TIND) in pediatrics. <i>Endocrine Society</i> 2019. https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/clinem/dgz067/5587829 by University of Massachusetts/Amherst user on 20 October 2019
Duvall 2019	Duvall J.R. et al. Great Auricular Neuralgia: Case Series. <i>Headache</i> 2019;0:1-12, doi: 10.1111/head.13690
Mulder 2014	Mulder L. et al. Atypical neurologic presentations of new onset type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: a report of five unusual cases and review of the literature. <i>J Pediatr Endocr Met</i> 2014; 27(7-8): 749–756 DOI 10.1515/jpem-2013-0312
Pfund 2009	Pfund Z. Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: A dysimmune neuropathy? <i>Neuromuscular Disorders</i> 19 (2009) 49–52
Varadharaju 2019	Varadharaju N et al. A case of treatment-induced neuropathy in an adolescent with type 1 diabetes. 2019 <i>Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism</i> https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.3.203 <i>Ann Pediatr Endocrinol Metab</i> 2019;24:203-206
Vondracek 2009	Vondracek P. et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. <i>European journal of paediatric neurology</i> 13 (2009) 332–336
Rekomendacje kliniczne	
AAPM 2019	Gates D, Schultheis C, Hanes M, C et al., A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain, <i>Pain Medicine</i> , 20, 2019, str. 2-12.
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, <i>Pain Res Manag</i> 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, <i>Canadian Family Physician Le Médecin de famille canadien</i> v. 63, 2017.
EAN 2019	Bendtsen L, Zakrzewska J, M, Abbott J, et al., European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia <i>European Journal of Neurology</i> 2019, 26, str. 831–849.
NICE 2013 (update 2019)	NICE. (2013) Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings, Clinical guideline, 2013 www.nice.org.uk/guidance/cg173
PTBBitN 2015	Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga, <i>PTTB</i> , t. 15 nr 3, ból 2014.
SIGN 2013 (revised 2019)	(SIGN 2013), Management of chronic pain. A national clinical guideline, 2013.
Rekomendacje refundacyjne	
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.
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.
PHARMAC 2011	PTAC meeting 11 & 12 August 2011.
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	
ChPL Lyrica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyrica
ChPL Naxalgan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Naxalgan
ChPL Pregabalin Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pregabalin Sandoz
Stanowisko RP nr 114/2019	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/225/SRP/U_50_522_191216_s_114_Egzysta_pregabalina_w_ref.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTM 111/2019	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/225/REK/RP_111_2019_Egzysta.pdf
Stanowisko RP nr 84/2018	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/062/ORP/U_15_125_180416_opinia_84_leki_dla_75+.pdf
Stanowisko RP nr 59/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/039/SRP/U_15_159_150507_stanowisko_59_Lyrica_75mg_14_w_ref.pdf
Stanowisko RP nr 60/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/039/SRP/U_15_160_150507_stanowisko_60_Lyrica_75mg_56_w_ref.pdf
Stanowisko RP nr 61/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/039/SRP/U_15_161_150507_stanowisko_61_Lyrica_150mg_14_w_ref.pdf
Stanowisko RP nr 62/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/039/SRP/U_15_162_150507_stanowisko_62_Lyrica_150mg_56_w_ref.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTM 37/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/039/REK/RP_37_2015_Lyrica.pdf
Stanowisko RP Nr 132/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/118/SRP/U_20_342_130722_stanowisko_132_Lyrica_75_14_59_09990009282_bazowe.pdf
Stanowisko RP Nr 133/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/118/SRP/U_20_342_130722_stanowisko_133_Lyrica_75_56_59_09990009299.pdf
Stanowisko RP Nr 134/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/118/SRP/U_20_342_130722_stanowisko_134_Lyrica_150_14_5_909990009350.pdf
Stanowisko RP Nr 135/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/118/SRP/U_20_342_130722_stanowisko_135_Lyrica_150_56_5_909990009367.pdf
Rekomendacja Prezesa AOTM 85/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/118/REK/RP_85_2013_Lyrica.pdf

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 22.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: ((Pregabalin[Title/Abstract] OR (Pregabalin[MeSH Terms])) AND ((((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropahy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease)) Filters: Child: birth-18 years	52
#13	Search: ((Pregabalin[Title/Abstract] OR (Pregabalin[MeSH Terms])) AND ((((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropahy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease))	1 071
#12	Search: ((((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropahy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease))	338 602
#11	Search: nerve disease	176 701
#9	Search: peripheral nerve disease	163 475
#9	Search: neuritis	17 427
#8	Search: peripheral neuritis	17 411
#6	Search: peripheral neuropathy	167 663
#4	Search: Neuropathy	89 266
#3	Search: (Pregabalin[Title/Abstract] OR (Pregabalin[MeSH Terms]))	3 648
#2	Search: Pregabalin[MeSH Terms]	1 967
#1	Search: Pregabalin[Title/Abstract]	3 393

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Pregabalin.ab,kw,ti.	6020
2	pregabalin/	13868
3	1 or 2	14235
4	Neuropathy.ab,kw,ti.	98560
5	peripheral neuropathy.ab,kw,ti.	27688
6	peripheral neuritis.ab,kw,ti.	178
7	neuritis.ab,kw,ti.	13051
8	peripheral nerve disease.ab,kw,ti.	316
9	nerve disease.ab,kw,ti.	868
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	110586
11	3 and 10	1616
12	paediatric.ab,kw,ti.	97231
13	pediatrics/	68093
14	child.ab,kw,ti.	408353
15	child/	1471521
16	"child*".ab,kw,ti.	1531602
17	child/	1471521
18	newborn.ab,kw,ti.	116060
19	newborn/	418749
20	infant.ab,kw,ti.	178036
21	infant/	500732

22	preschool.ab,kw,ti.	26535
23	preschool child/	435777
24	teen.ab,kw,ti.	6677
25	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	2640447
26	11 and 25	44

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.05.2020.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Pregabalin	2015
#2	Neuropathy	10 223
#3	peripheral neuropathy	5 633
#4	peripheral neuritis	170
#5	neuritis	856
#6	peripheral nerve disease	1 338
#7	nerve disease	6 678
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	16 613
#9	#1 and #8	320
#10	paediatric	49 571
#11	child	157 029
#12	child*	168 349
#13	newborn	25 376
#14	infant	48 187
#15	preschool	36 850
#16	teen	1 025
#17	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	196 241
#18	#9 and #17	72

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

