



# Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu leku Lyrica (pregabalina) we wskazaniu:  
leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią  
popółpaścową w przypadku braku skuteczności co  
najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-12/2015

Data ukończenia: 29.04.2015

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

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

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

**Wykaz skrótów**

<b>AAN</b> – American Academy of Neurology
<b>AE</b> – analiza ekonomiczna
<b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AHRQ</b> – Agency For Healthcare Research And Quality
<b>AMI</b> – amitryptylina
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BID</b> – dwa razy dziennie
<b>CER</b> – (ang. <i>Cost Effectivness Ratio</i> ) współczynnik kosztów-efektywności
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> – (ang. <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>CIGC</b> – (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i> ) 7-punktowa skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu
<b>DDD</b> – (ang. <i>Daily Defined Dose</i> ) zdefiniowana dawka dobową
<b>DRG</b> – (ang. <i>dorsal root ganglion</i> ) zwoje rdzeniowe
<b>EFNS</b> – <i>European Federation of Neurological Societies</i>
<b>EMA</b> – (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja Leków
<b>FDA</b> – (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GE</b> – grupa ekspertów
<b>GITMO</b> – <i>Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo</i>
<b>HAS</b> – fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HIV</b> – (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>IASP</b> – <i>International Association for the Study of Pain</i>
<b>ICUR</b> – ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>ITT</b> – ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>IWG</b> – <i>International Working Group</i>
<b>JGP</b> – jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MD</b> – (ang. <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MeSH</b> – (ang. <i>Medical Subject Headings</i> ) system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
<b>MOS</b> – (ang. <i>Medical Outcomes Study</i> ) kwestionariusz określający kluczowe aspekty snu
<b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b> – liczba chorych w grupie
<b>n</b> – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
<b>n/d</b> – nie dotyczy
<b>NAAED</b> – <i>North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register</i>
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHMRC</b> – ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
<b>NICE</b> – ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b> – ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
<b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i> ) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>NRS</b> – (ang. <i>numeric rating scale</i> ) 11 stopniowa skala nasilenia bólu
<b>OD</b> – jeden raz dziennie
<b>OR</b> – ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
<b>PBAC</b> – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PE</b> – panel ekspertów
<b>PGB</b> – pregabalina
<b>PGIC</b> – (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> ) 7-punktowa skala do oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia

**PHN** – (ang. *post-herpetic neuralgia*) neuralgia popółpaścowa

**PLC** – placebo

**POMS** – (ang. *Profile of Mood States*) skala opisująca samopoczucie pacjenta

**PP** – ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

**PTBBitN** – Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego

**QALY** – (ang. *Quality Adjusted Life Years*) lata życia skorygowane o jakość

**QALYG** – (ang. *Quality Adjusted Life Years Gained*) zyskane lata życia skorygowane o jakość

**RCT** – (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne

**RD** – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

**SD** – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe

**SF-36** – (ang. *Short Form 36 Health Survey*) stan zdrowia pacjenta w 8 domenach

**SF-MPQ** – (ang. *short-form McGill Pain Questionnaire*) kwestionariusz oceny nasilenia bólu

**SM** – stwardnienie rozsiane

**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*

**SNRI** – (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

**SSRI** – (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

**TCA** – (ang. *tricyclic antidepressants*) trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TENS** – (ang. *transcutaneous electrical nerve stimulation*) przezskórna stymulacja elektryczna nerwu

**TID** – trzy razy dziennie

**TLPD** – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VAS** – (ang. *Visual analogue scale*) wizualna skala analogowa

**VRS** – (ang. *Verbal Rating Scale*) skala słowna

**VZV** – wirus ospy wietrznej

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>13</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	24
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	24
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	42
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>43</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	49
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	51
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	51
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>43</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	53
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	55
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	55
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	57
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>58</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>59</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	60
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>61</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>66</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>70</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>72</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

10.03.2015 r., PLR.4600.436.2015.MR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk
- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk

Wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk - [REDACTED]
- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk - [REDACTED]
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk - [REDACTED]
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk - [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

**Wnioskodawca:**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Pfizer Limited

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**

1. Pfizer Limited – Pregabalin Pfizer

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla refundowanych technologii alternatywnych:**

Pod uwagę zostały wzięte amitryptylina i karbamazepina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Inną technologią refundowaną w przypadku neuralgii popółpaścowej są również opioidy, jednakże są one finansowane w przypadku silnego i przewlekłego bólu i zalecane do stosowania po niepowodzeniu leczenia lekami I wyboru (pregabalina, amitryptylina, gabapentyna).

1. ICN Polfa Rzeszów/Valeant – Amitryptylinum VP (amitryptylina)
2. Novartis Pharma GmbH – Tegretol (karbamazepina)
3. G.L. Pharma GmbH – Neurotop retard (karbamazepina)
4. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Finlepsin (karbamazepina)
5. Polpharma – Amizepin (karbamazepina)

Źródło: MZ 2015b

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 12 lutego 2015 r., pismem znak: PLR.4600.248.2015.KWA, do Agencji wpłynął wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282
- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. Wniosek dotyczył przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla ww. technologii lekowej na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa 2015.
- [REDAKTOWANE] Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa 2015.
- [REDAKTOWANE] Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2015.
- [REDAKTOWANE] Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2015.
- [REDAKTOWANE] Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa 2015.

W wyniku weryfikacji Agencji nie odnaleziono rozbieżności przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Pregabalina nie była wcześniej oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Pregabalina była oceniana przez 2009 r. w szerszym wskazaniu: ból neuropatyczny. W obu przypadkach lek otrzymał pozytywną rekomendację RP/RK, a w przypadku leczenia bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym także pozytywną rekomendację Prezesa AOTM.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 6/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabaliny (Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W leczeniu bólu neuropatycznego pregabalina ma efektywność kliniczną podobną do innych leków stosowanych w tym wskazaniu. Jest natomiast bardziej kosztowna. Wobec tego lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pod warunkiem ustalenia limitu cenowego na poziomie gabapentyny.</p>	Nie dotyczy.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/www/>

Pregabalina była ponadto oceniana w 2013 roku we wskazaniu: ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym i również wtedy otrzymała pozytywną rekomendację.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Amitryptylina i karbamazepina były wcześniej oceniane w Agencji we wskazaniach pozarejestacyjnych i RP uznała za zasadne finansowanie karbamazepiny w neuralgii oraz bólu neuropatycznym oraz amitryptyliny w neuropatii i bólu neuropatycznym.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<b>Amitryptylina, Karbamazepina</b>		
Zasadność dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancje czynne, m.in.: karbamazepina we wskazaniach: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy; amitryptylina we wskazaniach: neuropatie, ból neuropatyczny. <u>Uzasadnienie:</u> Liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia. Wiele rekomendacji odnosi się pozytywnie do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako terapii wspomagającej w leczeniu bólu neuropatycznego. W rekomendacjach MPC z 2010 r. leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina zaliczane są do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków podawanych w pierwszej kolejności. Dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/www/>

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Neuralgia popółpaścowa (ang. *postherpetic neuralgia*, PHN) to przewlekły zespół bólowy o charakterze neuropatycznym. Jest najczęstszym powikłaniem po infekcji wirusem *Herpes zoster*, który wywołuje u ludzi ospę wietrzną i półpasiec. Sprawą sporną jest kwestia czasu kiedy ból związany z infekcją półpaśca można uznać za ból spowodowany PHN. W literaturze można odnaleźć wiele różniących się definicji i tak np. PHN rozpoznaje się jeżeli ból utrzymuje się lub ponownie pojawia po wygojeniu zmian skórnych (osutki) w okresie powyżej 3 miesięcy od chwili rozpoczęcia choroby, wcześniej występujące dolegliwości określa się mianem neuralgii półpaścowej [Malec-Milewska 1998, 2012]. Inną definicją PHN jest ból utrzymujący się powyżej 3 miesięcy [Hempenstall 2005] lub utrzymujący/ ujawniający się ponownie w ciągu 30 -120 dni [Dubinsky 2004] od zagojenia zmian skórnych spowodowanych infekcją wirusem.

Ze względu na obraz kliniczny w obwodowym bólu neuropatycznym wyróżnia się neuralgię (nerwoból) oraz neuropatię. Neuralgię definiuje się jako ból nerwów pojawiający się bez objawów uszkodzenia tego nerwu, w przeciwieństwie do neuropatii, w której występują objawy uszkodzenia nerwu. Dodatkowo, neuralgii nigdy nie towarzyszą cechy charakterystyczne dla przebiegu neuropatii tj.: ubytek czucia, zaburzenia ruchowe oraz zmiany troficzne [Dangeł 2007].

#### Epidemiologia

W zależności od użytej definicji dotyczącej PHN neuralgia popółpaścowa występuje od 9% do 14% [Wordliczek, Dobrogowski 2007] lub nawet do 34% chorych [Weaver 2009], którzy przebyli półpasiec. Zgodnie z wynikami brytyjskiego badania epidemiologicznego częstość występowania półpaśca szacuje się na 5,23 przypadków na 1 000 osób na rok, przy czym u 13,7% z nich po upływie 3 miesięcy stwierdza się objawy neuralgii popółpaścowej [Gauthier 2009]. Odsetek jej występowania w populacji ogólnej jest oceniany na 0,4 przypadki na 1 000 osób na rok. Schorzenie to dotyczy 10-15% wszystkich pacjentów wcześniej chorujących na półpasiec [TPBB 2014]. Częstość występowania neuralgii popółpaścowej zwiększa się z wiekiem - występuje u 27% chorych w wieku powyżej 55 lat, u 48% chorych powyżej 60 r.ż. oraz u około 50% osób w wieku powyżej 70 lat [Weaver 2009]. Inne dane donoszą, że szansa wystąpienia PHN wynosi 2% u chorych na półpaśca w wieku poniżej 50 lat, u ponad 20% pacjentów w wieku powyżej 50 lat oraz około 35% w wieku powyżej 80 lat [Filipczak-Bryniarska 2010].

Również natężenie i czas trwania bólu zależą od wieku: ból trwa ponad 1 rok u 22% pacjentów w wieku 55 lat, natomiast aż u 48% chorych w wieku 70 lat [Weaver 2009]. Ból ustępuje samoistnie w ciągu kilku

miesiący, jednak u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia [Weaver 2009, Wordliczek, Dobrogowski 2007, Hope-Simpson 1975].

### Etiologia i patogeneza

Czynnikiem etiologicznym PHN jest wirus ospy wietrznej (VZV), który ma duże powinowactwo do nerwów powodując w nich stany zapalne. Stąd wirus przedostaje się do zwojów rdzeniowych (DRG, ang. *dorsal root ganglion*), gdzie w fazie latencji (utajenia) może przebywać przez wiele lat. U części chorych wirus ten ulega ponownej aktywacji i objawia się jako półpasiec. Najczęściej następuje to w sytuacjach osłabionej odporności i deficytu immunologicznego (m.in. u osób w podeszłym wieku) wywołując uczucie bólu i zmiany patologiczne skóry [Wordliczek 2011].

Do czynników ryzyka zalicza się: podeszły wiek, immunosupresję, płeć żeńską, występowanie ostrego bólu oraz dermatomalne urazy [Wieczorowska-Tobis 2011]. Innymi czynnikami są: półpasiec w pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego, cukrzyca, nowotwór, półpasiec o ciężkim przebiegu oraz choroby osłabiające odporność [Wordliczek, Dobrogowski 2007].

Dodatkowe blizny półpaścowe oraz ich stopień (intensywność) są czynnikiem rokowniczym neuralgii, następstwem ich występowania jest wysokie ryzyko długotrwałej, trudnej do wyleczenia neuralgii popółpaścowej [Dworkin 2010, El-Ansary 2010]. Ponadto występowanie mechanicznej alodynii (ból spowodowany bodźcami nienocycyptywnymi np. dotykiem) jest silnie związane z rozwojem PHN. Natomiast brak alodynii we wczesnym etapie zakażenia *Herpes zoster* rokuje wyleczeniem w ciągu pierwszych 3 miesięcy [Haanpää 2000]. Ponadto stosowanie leków przeciwwirusowych oraz analgetyków już we wczesnym etapie infekcji może mieć wpływ na przebieg ostrej fazy (zmniejszenie nasilenia) oraz zmniejszenie wystąpienia PHN [El-Ansary 2010].

### Obraz kliniczny

Ból dotyczy miejsca zajętego przez półpasiec i zazwyczaj ma charakter jednostronny, ograniczony do jednego lub kilku dermatomów rdzeniowych albo nerwu trójdzielnego. Ból opisywany jest jako: parzący, piekący, kłujący, strzelający lub pulsujący [Szczekliki 2014]. Może mieć charakter stały lub napadowy oraz przebiegać z okresami zaostrzeń, wywołanymi przez różne czynniki m.in. przez zimno lub stres [Wordliczek, Dobrogowski 2007]. Dodatkowo oprócz bólu może dojść do wystąpienia hipostezji (zmniejszonej wrażliwości na bodźce mechaniczne i termiczne) lub alodynii [Wordliczek 2011].

### Diagnostyka

Diagnostyka neuralgii popółpaścowej obejmuje: wywiad lekarski, badanie przedmiotowe, elektromiograficzne, przewodzenia nerwowego oraz potencjałów wywołanych [Dzierżanowski 2010].

Określenie natężenia bólu odbywa się przy zastosowaniu: skali słownej (VRS, ang. *verbal rating scale*), skali wzrokowo-analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) i/lub 11punktowej numerycznej skali bólu (NRS, ang. *numeric rating scale*).

### Leczenie

Postępowanie terapeutyczne zależy od rodzaju bólu zgłaszanego przez pacjenta i powinno być zindywidualizowane na podstawie występujących objawów [Woolf 1999].

Leczenie miejscowe – w przypadku wystąpienia alodynii lub hiperalgezji na bodźce mechaniczne czy termiczne (ból zlokalizowany).

Do leków stosowanych miejscowo w analizowanym wskazaniu zaliczono: 5% lidokainę w plastrach oraz kapsaicynę (w postaci kremu o stężeniu 0,075% lub w postaci plastrów o stężeniu 8%) [Wordliczek 2011]. Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie plastrów z lidokainą stosuje się wtedy blokady nasiękowe z 1% lidokainą w miejscach, gdzie objawy są najbardziej dokuczliwe. Powierzchniowo stosowany jest również kwas acetylosalicylowy oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [Wordliczek, Dobrogowski 2007].

Leczenie ogólnoustrojowe – w ramach leczenia ogólnoustrojowego bólu neuropatycznego lub gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające stosuje się m.in. [Wordliczek 2011; Dobrogowski 2007, Szczekliki 2014]:

- leki przeciwdepresyjne (głównie amitryptylina oraz nortryptylina i dezypramina), są one skuteczne w zmniejszaniu bólu samoistnego z komponentem parzącym i parestezjami. Ponadto skuteczne są także duloksetyna oraz wenlafaksyna (inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny oraz noradrenaliny).
- leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna i pregabalina). Efekt pełnego działania przeciwbólowego pregabaliny obserwowany jest już po 7 dniach, natomiast po gabapentynie efekt taki ujawnia się dopiero po 4 tygodniach.

- leki przeciwaritmiczne, w szczególności lidokaina podawana dożylnie.
- opioidy – zazwyczaj stosuje się dopiero po wypróbowaniu innych metod leczenia: oksykodon i tramadol w II linii leczenia, natomiast silniej działające opioidy (morfina, fentanyl, buprenorfina), stosowane w ośrodkach leczenia bólu, mogą być przepisywane przez lekarza znającego zasady stosowania leków opioidowych w bólu nienowotworowym [Szczeklik 2014].

Leczenie powinno rozpoczynać się od jednego wybranego leku, a w przypadku jego nieskuteczności należy podjąć leczenie kolejnym lekiem. Zdarza się, że monoterapia ww. koanalgetykami (leki przeciwdepresyjne oraz przeciwpadaczkowe) jest wystarczające jednak w niektórych przypadkach wskazana może okazać terapia skojarzona np. leku przeciwpadaczkowego z lekiem przeciwdepresyjnym, 5% lidokainy z lekiem przeciwpadaczkowym i lekiem przeciwdepresyjnym lub dodatkowo opioidem [Szczeklik 2014, TPBB 2014].

Inne nefarmakologiczne metody leczenia neuralgii popółpaścowej obejmują: przezskórna stymulacja nerwów (TENS), akupunkturę, laseroterapię, oziębienie miejscowe skóry chlorkiem etylu oraz stymulację rdzenia kręgowego. Nie jest zalecane leczenie chirurgiczne [Wordliczek, Dobrogowski 2007].

### Rokowanie

Ból stwierdzany w przebiegu PHN czasami ustępuje samoistnie w ciągu kilku miesięcy, ale u co najmniej połowy chorych utrzymuje się przez wiele lat, a w niektórych przypadkach trwa do końca życia, będąc źródłem cierpienia, prowadząc do rozwoju depresji, zaburzeń snu oraz znacznego obniżenia jakości życia [Watson 1998, Wordliczek 2011, Malec-Milewska 2012]. U pozostałych 50% chorych, u których rokowanie ocenia się jako dość dobre, wielu wymaga przewlekłego stosowania farmakoterapii, która wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych [Watson 1998].

Chorzy z przedłużającą się PHN często doświadczają zaburzeń psychicznych lub zaburzeń związanych z funkcjonowaniem psychospołecznym. W ciężkich przypadkach PHN może prowadzić do uzależnienia od leków, depresji lub nawet samobójstwa [Johnson 2002].

Znaczny odsetek chorych na PHN to osoby w podeszłym wieku, często samotne, u których ból o dużym nasileniu może poprzez stymulację układu współczulnego indukować: tachykardię, nadciśnienie lub obydwa objawy (jest to zespół stresu wywołanego bólem, ang. *pain-induced stress*). Osoby, u których współistnieje choroba niedokrwienna serca znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia: zawału mięśnia sercowego oraz powikłań mózgowo-naczyniowych. Z kolei zajęcie przez chorobę VIII nerwu czaszkowego może prowadzić do ciężkich zaburzeń słuchu, których konsekwencją mogą być zaburzenia snu. Innym powikłaniem mogą być wtórne zmiany w układzie ruchu dotkniętych części ciała, tj. ramię, łokieć, nadgarstek, stawy kolanowe i palce. W starszym wieku, długotrwałe unieruchomienie tych stawów spowoduje ciężką i bolesną sztywność (zalecane do wczesnej rehabilitacji) lub nawet atrofię i osteoporozę [El-Ansary 2010].

Pomimo że PHN nie jest uznawana za chorobę zagrażającą życiu, jednak wystąpienie wtórnych zmian może pogorszyć jakość życia chorych, wzrost zachorowalności oraz może spowodować śmiertelne skutki u niektórych pacjentów. W związku z tym leczenie tego zespołu bólowego nie ogranicza się jedynie do łagodzenia bólu [El-Ansary 2010].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa, dawka, postać farmaceutyczna, wielkość opakowania, EAN13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282</li> <li>• Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299</li> <li>• Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350</li> <li>• Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367</li> </ul>
<b>Substancja czynna</b>	Pregabalina
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko α2-δ) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Źródło: ChPL Lyrica

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	06.07.2004
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	06.07.2004
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Ból neuropatyczny Produkt Lyrica jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Padaczka Produkt Lyrica jest wskazany w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione. Uogólnione zaburzenia lękowe Produkt Lyrica jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder – GAD) u osób dorosłych.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk - [redacted]</li> <li>• Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk - [redacted]</li> <li>• Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk - [redacted]</li> <li>• Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk - [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca, 242.0
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

## 3. Ocena analizy klinicznej

## 3.1. Alternatywne technologie medyczne

## 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W I linii leczenia PHN zaleca się do stosowania: pregabalinę, gabapentynę lub TLPD (lub tylko amitryptylinę) w 6 rekomendacjach klinicznych, plastry z lidokainą w 3 wytycznych klinicznych, opioidy i kapsaicynę w 2 rekomendacjach. Według 3 wytycznych klinicznych w przypadku braku skuteczności pierwszego leku należy go zastąpić innym lub zgodnie z informacjami z 4 rekomendacji zastosować terapię skojarzoną lub wg 2 wytycznych – opioidy. W II linii leczenia PHN, ze względu na profil bezpieczeństwa leków, powinno się stosować: kapsaicynę, opioidy wg 2 rekomendacji lub tramadol wg 1 wytycznej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu neuralgia popółpaścowa [opracowanie własne].**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTBBitN, 2014	Z wielu leków o udokumentowanej skuteczności w PHN 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. W przypadku braku skuteczności kolejnych pojedynczych leków możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej łącząc leki z różnych grup terapeutycznych.
Europa	EFNS, 2010	TLPD i pregabalina lub gabapentyna rekomendowane są jako pierwsza linia leczenia neuralgii popółpaścowej. W przypadku braku oczekiwanego efektu po zastosowaniu jednego z leków, zaleca się terapię skojarzoną lub zastąpienie go innym lekiem I linii leczenia. Rekomendowane jest także miejscowe stosowanie lidokainy w plastrach, szczególnie u osób starszych, a także jeżeli istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z doustnym podawaniem leków. Możliwe jest stosowanie miejscowo kapsaicyny, jednak ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych, rekomendowana jest ona jako II linia leczenia. Opioidy takie jak: oksykodon, morfina i metadon mają podobną skuteczność co TLPD w leczeniu PHN, jednak związane są z występowaniem większej ilości działań niepożądanych i dlatego zalecane są jako II linia leczenia.
USA, Kanada	Grupa ekspertów, 2012	W I linii leczenia PHN zalecane są: TLPD, leki przeciwdrgawkowe takie jak: gabapentyna i pregabalina oraz plaster z 5 % lidokainą. W drugiej linii leczenia zalecane są analgetyki opioidowe, kapsaicyna oraz tramadol. Po niepowodzeniu monoterapii zalecana jest terapia skojarzona w postaci plastra z 5 % lidokainą w skojarzeniu ze środkiem ogólnoustrojowym takim jak pregabalina lub skojarzenie środków ogólnoustrojowych takie jak: gabapentyna z nortryptyliną lub morfina z gabapentyną.
USA	AAN, 2004	W PHN rekomenduje się stosowanie TLPD (amitryptyliny, nortryptyliny, dezypraminy, maprotyliny), gabapentyny, pregabaliny, opioidów oraz miejscowo plastrów z lidokainą. Aspiryna w kremie lub maści oraz kapsaicyna w kremie wydają się być skuteczne w redukcji bólu w PHN, jednak dowody nie są wystarczające, aby rekomendować ich stosowanie. W krajach, w których dostępny jest wolny od konserwantów metyloprednizolon podawany dokałowo, można rozważyć jego stosowanie w PHN. Akupunktura, krem z benzydaminą, dekstrometorfan, indometacyna, metyloprednizolon podawany zewnątrzoponowo, lorazepam i wit. E nie są skuteczne w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Brak jest wystarczających dowodów, aby przedstawić rekomendacje dotyczące długotrwałych efektów stosowania wyżej wymienionych leków.
Południowa Afryka	Panel ekspertów, 2012	Pregabalina, gabapentyna lub amitryptylina zalecane są jako leczenie pierwszego rzutu u osób z PHN, a w dalszej kolejności terapia skojarzona lekami pierwszego rzutu. Opioidy (tramadol, w dalszej kolejności silne opioidy) mogą być stosowane w razie niepowodzenia wcześniejszego leczenia. Nie rekomenduje się stosowania plastrów z lidokainą ze względu na brak ich dostępności w Południowej Afryce, jednak istnieją silne dowody potwierdzające ich skuteczność w PHN. Niedostępna jest także stosowana miejscowo kapsaicyna. Istnieje potrzeba rejestracji lidokainy i kapsaicyny we wskazaniu PHN.
Singapur	Grupa ekspertów, 2013	W przypadku łagodnej neuralgii popółpaścowej w pierwszej linii leczenia zalecane są: miejscowe lidokaina lub kapsaicyna, a przy ich nieskuteczności u osób starszych lub z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi zalecane jest podawanie gabapentyny lub pregabaliny. Przy braku przeciwwskazań do leczenia ogólnoustrojowego zalecane są: gabapentyna, pregabalina lub TLPD (amitryptylina, nortryptylina, dezypramina), a przy niepowodzeniu tej terapii analgetyki opioidowe. W przypadku umiarkowanej do silnej neuralgii popółpaścowej w pierwszej linii zalecane są gabapentyna, pregabalina lub TLPD (amitryptylina, nortryptylina, dezypramina), a przy niepowodzeniu tej terapii analgetyki opioidowe.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	Ekspert podał następujące referencje bibliograficzne: Finnerup 2005, Stępień 2006, EFNS 2006, Moulin 2007, Dworkin 2007, O'Connor 2009, Dworkin 2010, EFNS 2010, Stępień 2010, Malec-Milewska 2011, Szczudlik 2014.	„Leczenie bólu neuropatycznego jest wielokierunkowe. Lyrica należy do leków pierwszego wyboru.”	„Najtańsza jest amitryptylina. Liczne przeciwwskazania i objawy niepożądane, powodujące konieczność rezygnacji z leczenia.”	„Leczenie skojarzone, amitryptylina jeżeli jest dobrze tolerowana plus lek pierwszego wyboru plus Lyrica, gabapentyna.”	„Leki pierwszego wyboru: TCA, SSNRI, gabapentyna, pregabalina (Lyrica).”
Prof. Danuta Ryglewicz	Karbamazepina, leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe (amitryptylina) oraz inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna), gabapentyna, plastry z lidokainy.	Karbamazepina, leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe (amitryptylina) oraz inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna), gabapentyna, plastry z lidokainy.	„Prawdopodobnie karbamazepina i amitryptylina”	„Każdy pacjent wymaga indywidualnego doboru leku, dlatego nie można wyodrębnić metody najskuteczniejszej.”	„Leki I-szej linii, rekomendowane to gabapentyna, pregabalina, leki przeciwdepresyjne: trójcykliczne i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz plastry z 5% lidokainy.”
[REDACTED]	Ekspert nie udzielił odpowiedzi na to pytanie.	„W mojej opinii wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pregabaliny w tym wskazaniu nie spowoduje zastąpienia innej technologii, a raczej zwiększenie skuteczności leczenia neuralgii popółpaścowej.”	Ekspert nie udzielił odpowiedzi na to pytanie.	„Wybór leku I wyboru powinien opierać się na intensywności i rodzaju bólu. Do leków o udowodnionej skuteczności, rekomendowanych jako I wyboru należą: pregabalina, gabapentyna, 8 % kapsaicyna, 5 % lidokaina, amitryptylina, opioidy. W praktyce klinicznej – jeśli dominuje alodynia lub hiperalgezia – rekomenduje się leczenie topikalne (plastry z kapsaicyną lub plastry z lidokainą) lub rozważenie postępowania niefarmakologicznego. W innych przypadkach – pregabalina, gabapentyna, amitryptylina. Opioidy – stosowane w intensywnym PHN.”	„Wybór leku I wyboru powinien opierać się na intensywności i rodzaju bólu. Do leków o udowodnionej skuteczności, rekomendowanych jako I wyboru należą: pregabalina, gabapentyna, 8 % kapsaicyna, 5 % lidokaina, amitryptylina, opioidy. W praktyce klinicznej – jeśli dominuje alodynia lub hiperalgezia – rekomenduje się leczenie topikalne (plastry z kapsaicyną lub plastry z lidokainą) lub rozważenie postępowania niefarmakologicznego. W innych przypadkach – pregabalina, gabapentyna, amitryptylina. Opioidy – stosowane w intensywnym PHN.”
[REDACTED]	„Leki I wyboru o najwyższym stopniu skuteczności wg ekspertów IASP i EFNS (stopień wiarygodności A): pregabalina, abapentyna, amitryptylina (TLPD), 5 % lidokaina (plastry), 8 % kapsaicyna (plastry), opioidy (oksykodon, morfina, buprenofryna, metadon).”	„Pregabalina powinna zastąpić gabapentynę, która ma wolny początek działania, źle się wchłania (zależność nieliniowa), wymaga stosowania bardzo wysokich dawek 2400-3600 mg/dobę oraz wchodzi w interakcję z innymi lekami.”	„Najtańsza jest amitryptylina, ale stosowanie samodzielne daje tylko ~30% wyleczeń i lek ma b. dużo przeciwwskazań i interakcji. Nie wolno jest stosować u chorych z chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu, jaskrą,	„W przypadku istnienia przeczulicy skóry w PHN terapię powinno się rozpocząć od zastosowania 5 % lidokainy i/lub blokad układu współczulnego w przypadku braku skuteczności dołączyć pregabalinę, dalej lek	„W przypadku istnienia przeczulicy skóry w PHN terapię powinno się rozpocząć od zastosowania 5 % lidokainy i/lub blokad układu współczulnego w przypadku braku skuteczności dołączyć pregabalinę, dalej lek

			przerostem prostaty, itd. oraz amitryptylina wchodzi w bardzo dużą ilość interakcji."	przeciwdepresyjny (najlepiej TLPZ) w przypadku nadal braku efektu dołączyć opioid. Gdyby tak wyglądała w Polsce terapia PHN nie mieliśmy z problemami w leczeniu tej jednostki chorobowej."	przeciwdepresyjny (najlepiej TLPZ) w przypadku nadal braku efektu dołączyć opioid. Gdyby tak wyglądała w Polsce terapia PHN nie mieliśmy z problemami w leczeniu tej jednostki chorobowej."
	<p>„Do leków pierwszego wyboru w neuralgii popółpaścowej należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwdepresyjne: trójcykliczne (amitryptylina, doksepina), SSRI (wenlafaksyna) - ok 10 %,</li> <li>• Leki przeciwpadaczkowe ( karbamazepina, gabapentyna, pregabalina) - ok. 40-50 %</li> <li>• Tramadol oraz preparaty złożone zawierające tramadol - 20-40%</li> <li>• Terapia ta może być wspomagana plastrami z 5% lidokainą, rzadziej z kapsaicyną. W niektórych sytuacjach klinicznych plastry mogą być terapią z wyboru. 10-15 %</li> <li>• Leki II rzutu lub stosowane w terapii skojarzonej – opioidy ok. 10 %</li> <li>• (Zasadą postępowania w bólu ostrym oraz związanym z nowotworem jest leczenie skojarzone z opioidami.)</li> <li>• Inne metody: metody inwazyjne &lt; 5 %</li> <li>• Brak leczenia – ok. 10 %</li> </ul> <p>Odsetek pacjentów oparty jest na oszacowaniu własnym."</p>	„Gabapentyna, w niewielkim stopniu karbamazepina i amitryptylina”	„Amitryptylina ( stosowana rzadko z powodu częstych objawów niepożądanych)”	„W leczeniu neuralgii popółpaścowej nie ma 100% skuteczności, pregabalina jest jednym z najskuteczniejszych leków stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z silnymi opioidami. Pregabalina w porównaniu do innych koanalgetyków jest dobrze tolerowana."	Leki wymienione w I kolumnie. „Obowiązują też wytyczne dotyczące leczenia bólu nowotworowego oraz bólu przewlekłego, gdzie w bólu neuropatycznym zalecane są: 1. Pregabalina i gabapentyna – ESMO 2012 2. Gabapentyna i amitryptylina – EAPC 2011 3. Pregabalina i gabapentyna – IASP 2008”

W tabeli poniżej przedstawiono interwencję refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Pod uwagę zostały wzięte amitryptylina i karbamazepina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Inną technologią refundowaną w przypadku neuralgii popółpaścowej są również opioidy, jednakże są one finansowane w przypadku silnego i przewlekłego bólu i zalecane do stosowania po niepowodzeniu leczenia lekami I wyboru (pregabalina, amitryptylina, gabapentyna).

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [źródło: MZ III-IV 2015]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę</b>											
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991048914	183.0	7,02	8,33	3,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	neuralgia; ból neuropatyczny	30%	6,17
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991049010		3,89	4,46	1,23			30%	3,6
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 30 szt.)	5909990043910		159.1	10,8	14,33		10,35	stan po epizodzie padaczkowym	Ryczałt



Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	10 szt.) 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117		10,26	13,76	10,35		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; <b>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL</b> ; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	Ryczałt	6,61
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315		10,26	13,76	10,35			Ryczałt	6,61
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216		11,77	15,84	12,42	Padaczka		Ryczałt	6,62
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223		19,61	25,39	20,7			Ryczałt	7,89
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515		11,88	16,45	15,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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; <b>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL</b> ; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL; Bólowa polineuropatia cukrzycowa	Ryczałt	4,12
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614		23,65	31,05	31,05	Padaczka		Ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917		6,48	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		Ryczałt	4,19
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924		15,12	20,56	20,56			Ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215		11,88	15,46	10,35		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; <b>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL</b> ; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	Ryczałt	8,31
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116		12,1	16,19	12,42	Padaczka		Ryczałt	6,97

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy jako komparatory dla pregabaliny w populacji pacjentów z PHN z brakiem skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii wskazano amitryptylinę i placebo. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
amitryptylina	<ul style="list-style-type: none"> <li>lek refundowany w Polsce,</li> <li>lek zalecany „przez ekspertów u wszystkich pacjentów z neuralgią popółpaścową”,</li> <li>jedna z opcji terapeutycznych rekomendowanych w leczeniu bólu neuropatycznego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lek refundowany w Polsce w szerszym wskazaniu niż wnioskowane - neuralgii,</li> <li>lek zalecany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu w polskich wytycznych klinicznych,</li> <li>lek wskazany przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, jako jeden z aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, najtańszy, jeden z najskuteczniejszych i który może zostać zastąpiony przez wnioskowaną technologię.</li> </ul>
placebo	nie podano	brak uwag

Według polskich wytycznych klinicznych w I linii leczenia PHN stosuje się: pregabalinę, gabapentynę, amitryptylinę (w łagodzeniu bólu samoistnego), 8% kapsaicynę, 5% lidokainę w plastrach (w allodynii lub hiperalgezji) i opioidy (w bólu o dużym nasileniu), przy czym lek wybiera się w zależności od nasilenia i charakterystyki bólu. Natomiast w przypadku braku skuteczności jednego leku, należy podjąć leczenie kolejnym lekiem.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, wskazali jako technologie:

- aktualnie stosowane: karbamazepinę, amitryptylinę, doksepinę, wenlafaksynę, duloksetynę, gabapentynę, plastry z lidokainy, plastry z kapsaicyny, opioidy,

- najtańsze: amitryptylinę lub karbamazepinę,

- najskuteczniejsze: leczenie skojarzone, pregabalinę, gabapentynę, amitryptylinę, kapsaicynę lub lidokainę (przy allodynii lub hiperalgezji), opioidy (przy intensywnych objawach).

Natomiast jako technologie, które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię podali: gabapentynę (w większości przypadków), karbamazepinę, amitryptylinę (w niewielkim stopniu), wenlafaksynę, duloksetynę, plastry z lidokainą lub też poinformowali, że wnioskowana technologia nie spowoduje zastąpienia żadnej technologii.

W Polsce ze środków publicznych finansowane są: amitryptylina w neuralgii, karbamazepina w neuralgii w przypadkach innych niż określone w ChPL oraz opioidy w przewlekłej neuralgii popółpaścowej. Natomiast gabapentyna, wenlafaksyna, duloksetyna, doksepina, plastry z lidokainą czy kapsaicyną nie są aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Opioidy są aktualnie refundowaną technologią, jednak stosuje się je w innej grupie pacjentów niż populacja dla wnioskowanego leku. W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy poprawnie wybrano komparator dla pregabaliny, czyli amitryptylinę. Wnioskodawca mógł także rozważyć jako komparator karbamazepinę.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Snedecor 2014, Wiffen 2013, Edelsberg 2011, Moore 2009, Hempenstall 2005) oraz 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (Khadem 2013), w których oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo m.in. pregabaliny w porównaniu głównie do placebo w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową. Wyszukiwanie dotyczące opracowań wtórnych przeprowadzono z datą odcięcia: 28.11.2014 r. w MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library oraz 01.12.2014 r. w EMBASE. Ponadto przeszukano następujące strony internetowe: *Centre for Reviews and Dissemination, NHS EED, HTA Database oraz Ongoing Reviews Database.*

Należy zaznaczyć, iż przedmiot w ww. opracowaniach wtórnych był szerszy niż ten wynikający z wniosku refundacyjnego, gdyż uwzględniał populację pacjentów z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia tj. ból związany z SM (ang. *multiple sclerosis*), HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) lub ból postraumatyczny (Snedecor 2014, Wiffen 2013) czy też bólem ogólnie (Moore 2009). Podobnie odnośnie ocenianej interwencji, tematyka przeglądów dotyczyła również innych technologii medycznych (gabapentyna, amitryptylina, nortryptylina, morfina, kapsaicyna, tramadol i diwalproeks sodu czy lidokaina) stosowanych w PHN (Edelsberg 2011, Khadem 2013, Hempenstall 2005) oraz stosowanych ogólnie w bólu

neuropatycznym (Snedecor 2014, Wiffen 2013). Wnioskodawca poinformował, że nie zidentyfikowano badań wtórnych, do których włączono badania RCT z amitryptyliną jako komparatorem. Wnioskodawca zidentyfikował również 4 publikacje przedstawiające zalecenia i wytyczne kliniczne dotyczące farmakoterapii w PHN (PTBBiTN 2014, NICE 2014, EFNS 2010, AAN 2004), które zostały opisane w rozdziale 3.1.1 oraz 9.1.

W Agencji dnia 25.03.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne (patrz pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA), w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych.

Poniższa tabela zawiera zestawienie charakterystyki i najważniejszych wyników oraz wniosków z opracowań wtórnych, które dotyczyły stosowania pregabaliny w neuralgii popółpaścowej. Najczęściej powtarzające się badania RCT, które włączono do niżej opisanych przeglądów systematycznych (również uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy) to: Stacey 2008, van Seventer 2006, Sabatowski 2004, Dworkin 2003 porównujące skuteczność pregabaliny z placebo. Publikacja Moore 2009 zawierała również 1 badanie RCT kontrolowane placebo (A0081120 2008), które nie zostało uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy (niepublikowane dane), zaś publikacja Snedecor 2014 zawierała 2 nieuwzględnione w AKL wnioskodawcy badania RCT (Rehm 2010, Baron 2009), ponieważ komparatorem w tych badaniach były plastry z lidokainą.

W analizie wnioskodawcy przy opisie wyników z opracowań wtórnych podano wyniki skuteczności także dla innych interwencji. Natomiast w niniejszej AWA opisano wyniki metaanaliz opracowań wtórnych, które dotyczyły pacjentów z PHN stosujących pregabalinę. Wyniki te są zgodne ze sobą i potwierdzają skuteczność pregabaliny we wskazaniu: neuralgia popółpaścowa. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych metaanaliz zastosowanie pregabaliny w dawkach 150-600 mg/dz. u pacjentów z PHN wiąże się z istotną redukcją bólu (>30% oraz 50% ocenianą w skali VAS/NRS) w porównaniu z placebo. Wraz ze zwiększeniem dawki pregabaliny (od 150 mg/d do 600 mg/d), istotnie zwiększa się częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu do placebo, a z tym istotnie zwiększa się odsetek wycofań z powodu występowania zdarzeń niepożądanych. Ponadto brak jest wystarczających dowodów by odpowiedzieć na następujące pytanie: jakich leków powinno stosować się u pacjentów z konkretnym rodzajem bólu neuropatycznego oraz w jakiej kolejności powinno się je stosować.

Niezależne opracowanie wtórne Moore 2009 było jedyną publikacją, która dotyczyła selektywnie ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego przeglądu uważają, że pregabalina w dawkach 150, 300 i 600 mg/dz. jest skuteczna w leczeniu PHN. Wraz ze zwiększeniem dawki pregabaliny występuje wyższa odpowiedź na leczenie (wyższa skuteczność) oraz jednocześnie wzrasta częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs). Odsetek wycofań z badania z powodu występowania AEs (w odróżnieniu do odsetka wycofań z powodu braku skuteczności) był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do placebo. Jedynie dla dawki pregabaliny 150 mg/dz. nie wykazano wyższej częstości występowania AEs w porównaniu do placebo. Ponadto autorzy przeglądu zwracają uwagę na potrzebę dostosowania dobowej dawki pregabaliny do poszczególnego pacjenta.

**Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną pregabaliny w neuralgii popółpaścowej [wg tab. 4 AKL wnioskodawcy oraz Snedecor 2014, Wiffen 2013, Khadem 2013, Edelsberg 2011, Moore 2009, Hemenstall 2005].**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																			
<p><b>Snedecor 2014</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p><b>Cel:</b> Określenie skuteczności farmakoterapii stosowanych w neuralgii popółpaścowej oraz innych, rzadziej występujących bólach neuropatycznych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (PubMed), Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Database of Abstracts of Reviews of Effects (czerwiec 2011), dodatkowo wykorzystano z referencji odnalezionych publikacji</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby &gt; 18 roku życia z neuralgią popółpaścową lub innym bólem neuropatycznym (ból związany z SM, ból po udarze mózgu (CPSP, ang. <i>central poststroke pain</i>), ból postraumatyczny lub związany z HIV)</p> <p><b>Interwencja:</b> 20 różnych leków (tramadol, NGX-4010 (8% kapsaicyny w plastrach), gabapentyna, nortryptylina, plastry z 5% lidokainą, lorazepam, amitryptylina, flufenazyna, amitryptylina + flufenazyna, fluoksetyna, dezypramina, maprotylina, oksykodon, kapsaicyna, acyklowir, opioidy, TCA, memantyna, diwalproeks sodu), w tym <b>pregabalina</b></p> <p><b>Komparatory</b> dla pregabaliny: placebo, plaster z 5% lidokainą</p> <p><b>Punkty końcowe</b> dla pregabaliny: redukcja nasilenia bólu w 11-punktowej skali NRS oraz prawdopodobieństwa wystąpienia &gt;30% i &gt;50% redukcji nasilenia bólu u chorych, bezpieczeństwo</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> do analizy włączono badania trwające ponad 4 tygodnie oraz z populacjami o ściśle określonym rodzaju bólu neuropatycznego, publikacje w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 28 badań RCT dotyczących neuralgii popółpaścowej (21 interwencji, N= 4317), w tym 6 badań z PGB (w 2 badaniach komparatorem były plastry z 5% lidokainą: Baron 2009, Rehm 2010, a w 4 badaniach placebo: Dworkin 2003, Sabatowski 2004, van Seventer 2006, Stacey 2008).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W populacji chorych na PHN, którym podawano pregabalinę w dawce <math>\geq 300</math> mg/dz. uzyskano redukcję bólu w 11-punktowej skali NRS o -1,57 (-1,93;-1,22) z czterech badań łącznie. Z zastosowanych interwencji pregabalina w dawce <math>\geq 300</math> mg/d była najbardziej skuteczna w redukcji nasilenia bólu o &gt;30% i &gt;50% w porównaniu do placebo (odpowiednio RR= 2,13 i 2,44), natomiast wyniki dla pregabaliny w dawce 150 mg/dz. także osiągnęły istotność statystyczną<sup>^</sup> w stosunku do placebo w redukcji nasilenia bólu o &gt;30% i &gt;50% (odpowiednio: RR= 2,24 i 1,90). Pregabalina wykazywała istotnie statystycznie więcej AEs w porównaniu do placebo w populacji PHN, natomiast liczba wycofań z badania była podobna do grupy z placebo.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wszystkie terapie rekomendowane w wytycznych EFNS i AAN dot. PHN były bardziej skuteczne niż placebo odnośnie redukcji bólu na skali NRS oraz <math>\geq 30\%</math>, 50% redukcji bólu (RR). Najlepiej udokumentowane dane odnośnie skuteczności leczenia neuralgii popółpaścowej wykazano dla pregabaliny, gabapentyny, NGX-4010 oraz amitryptyliny. Pregabalina była najbardziej skuteczną opcją w redukowaniu bólu o &gt;30% i &gt;50%.</p>																																			
<p><b>Wiffen 2013</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Oxford Pain Research Funds (źródło wewnętrzne), brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności leków przeciwpadaczkowych w porównaniu z placebo w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii oraz występowania działań niepożądanych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane Database of Systematic Reviews (do sierpnia 2013)</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia (neuropatia cukrzycowa, ból związany z HIV, w tym PHN) oraz fibromialgia</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, lakosamid, lamotrigina, karbamazepina, fenytoina, walproinian, klonazepam, topiramet), w tym pregabalina w dawce 150-600 mg/dz.</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu o 30% i 50%, bezpieczeństwo, odsetek pacjentów z PGIC, bezpieczeństwo (AEs, sAEs, oraz poszczególne AEs, wycofanie z badania z powodu AEs, braku skuteczności)</p> <p><b>Metodyka:</b> przeglądy Cochrane badań RCT dotyczących zastosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii o przynajmniej umiarkowanym nasileniu (&gt; 3/10)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 10 przeglądów Cochrane, w tym 1 dotyczący pregabaliny (Moore 2009), w którym ujęto wyniki z 5 badań RCT dotyczących PGB w PHN (A0081120 2008, Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Stacey 2008, van Seventer 2006). Wśród leków przeciwpadaczkowych zidentyfikowano badania RCT dot. PHN jedynie dla pregabaliny i gabapentyny.</p> <p><b>Kluczowe wyniki dla PHN:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>N (liczba badań)</th> <th>PGB vs PLC [%]</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>NNT/NNH (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b><math>\geq 30\%</math> ulga bólu</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>535 (3)</td> <td>30 vs. 11</td> <td>2,7 (1,9; 4,0)</td> <td>5,3 (3,9; 8,1)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>551 (3)</td> <td>39 vs. 14</td> <td>2,8 (2,0; 3,9)</td> <td>4,0 (3,1; 5,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b><math>\geq 50\%</math> ulga bólu</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>191 (1)</td> <td>41 vs. 17</td> <td>2,4 (1,4; 3,9)</td> <td>4,2 (2,8; 8,9)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>356 (2)</td> <td>58 vs. 21</td> <td>2,8 (2,0; 3,8)</td> <td>2,7 (2,2; 3,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Brak oddzielnych danych dotyczących bezpieczeństwa pregabaliny u pacjentów z PHN, w przeglądzie przedstawiono ogólne wyniki bezpieczeństwa dla bólu</p>	Dawka	N (liczba badań)	PGB vs PLC [%]	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	<b><math>\geq 30\%</math> ulga bólu</b>					PGB 300	535 (3)	30 vs. 11	2,7 (1,9; 4,0)	5,3 (3,9; 8,1)	PGB 600	551 (3)	39 vs. 14	2,8 (2,0; 3,9)	4,0 (3,1; 5,5)	<b><math>\geq 50\%</math> ulga bólu</b>					PGB 300	191 (1)	41 vs. 17	2,4 (1,4; 3,9)	4,2 (2,8; 8,9)	PGB 600	356 (2)	58 vs. 21	2,8 (2,0; 3,8)	2,7 (2,2; 3,7)
Dawka	N (liczba badań)	PGB vs PLC [%]	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)																																		
<b><math>\geq 30\%</math> ulga bólu</b>																																						
PGB 300	535 (3)	30 vs. 11	2,7 (1,9; 4,0)	5,3 (3,9; 8,1)																																		
PGB 600	551 (3)	39 vs. 14	2,8 (2,0; 3,9)	4,0 (3,1; 5,5)																																		
<b><math>\geq 50\%</math> ulga bólu</b>																																						
PGB 300	191 (1)	41 vs. 17	2,4 (1,4; 3,9)	4,2 (2,8; 8,9)																																		
PGB 600	356 (2)	58 vs. 21	2,8 (2,0; 3,8)	2,7 (2,2; 3,7)																																		

		NRS, > 30/100 VAS) <b>Inne:</b> brak	neuropatycznego różnego pochodzenia <sup>™</sup> . <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> wśród leków przeciwpadaczkowych jedynie dla pregabaliny i gabapentyny istnieją wystarczające dowody naukowe na potwierdzenie ich skuteczności w leczeniu neuralgii popółpaścowej (oraz innym rodzaju bólu neuropatycznego).  Dla innych leków przeciwpadaczkowych brak jest dowodów lub są one niewystarczające na potwierdzenie ich skuteczność. Ponadto brak jest dowodów, by odpowiedzieć na pytanie jakich leków powinno stosować się dla pacjentów z konkretnym rodzajem bólu neuropatycznego oraz w jakiej kolejności powinno się je stosować.
<b>Khadem 2013<sup>#</sup></b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)  <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> ocena dostępnych farmakoterapii w leczeniu neuralgii popółpaścowej. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE (do 2012), dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych publikacji	<b>Populacja:</b> chorzy z PHN <b>Interwencja:</b> leki stosowane w PHN (lidokaina w plastrach, kapsaicyna w kremie, gabapentyna, a także innych leków, które uzyskały akceptacji FDA), w tym pregabalina. <b>Komparatory dla PGB:</b> placebo <b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu w skali NRS/VAS <b>Metodyka:</b> RCT <b>Inne:</b> brak	<b>Włączone badania:</b> 38 badań RCT, w tym 2 badania RCT dotyczące zastosowania pregabaliny w PHN oraz 6 badań nierandomizowanych. <b>Kluczowe wyniki:</b> zastosowanie pregabaliny u pacjentów z PHN istotnie zmniejszyło nasilenie bólu w porównaniu do PLC, ponadto nastąpiła wyższa redukcja bólu przy wyższych dawkach pregabaliny. Średnia intensywność bólu dla: <b>PGB 150 mg/dz.</b> -0,88 (95% CI: -1,53; -0,23), <b>PGB 300 mg/dz.</b> -1,07 (95% CI: -1,7; -0,45), <b>PGB 600 mg/dz.</b> -1,79 (95% CI: -2,43; -1,15).  Uzyskano także istotną poprawę w odniesieniu do zaburzeń snu. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> jednoznacznych dowodów dotyczących porównawczej skuteczności alternatywnych metod leczenia brakuje. W celu wyboru optymalnego leczenia powinno się brać pod uwagę kwestie związane ze skutecznością, bezpieczeństwem i tolerancją w związku z celami leczenia pacjenta oraz jego preferencjami. Dowody pochodzące z randomizowanych badań oraz badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujące leki alternatywne powinny przyczynić się do świadomych wyborów leczenia.
<b>Edelsberg 2011</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> Pfizer Inc.	<b>Cel:</b> ocena skuteczności farmakoterapii stosowanych w neuralgii popółpaścowej <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (1950-30 czerwca 2009), EMBASE (1974-30 czerwca 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials. Korzystano również z referencji odnalezionych badań oraz prac przeglądowych.	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z PHN <b>Interwencja:</b> 8 leków (gabapentyna, amitryptylina, nortryptylina, morfina, kapsaicyna, tramadol i diwalproeks sodu), w tym pregabalina <b>Komparator:</b> placebo <b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu w skali NRS oraz VAS, bezpieczeństwo (AEs, wycofanie z powodu braku skuteczności lub wystąpienia AEs) <b>Metodyka badań:</b> RCT <b>Inne:</b> do analizy włączono badania trwające ponad 4 tygodnie, publikacje w j. angielskim	<b>Włączone badania:</b> 12 badań RCT, w tym 3 badania dot. pregabaliny (van Seventer 2006, Dworkin 2003, Sabatowski 2004). <b>Kluczowe wyniki:</b> wszystkie analizowane leki okazały się być istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) skuteczniejsze niż placebo (wyjątek kapsaicyna) w redukcji nasilenia bólu w NRS, w tym WMD dla pregabaliny= 22,39 (95% CI: 13,84; 31,23) z 3 badań, N= 571. Ponadto odsetek wycofań z powodu AEs okazał się również istotnie statystyczny RR= 3,24 (95% CI: 1,93; 5,42) w porównaniu do placebo. Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności pregabaliny nie różnił się istotnie w stosunku do placebo (RR= 0,33, 95% CI: 0,10; 1,06).  Wg autorów przeglądu zdarzenia niepożądane opisywane w badaniach włączonych do analizy były raportowane chaotycznie i niekonsekwentnie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku pregabaliny były: zawroty głowy (RR= 2,46; 95% CI: 1,68; 3,60), senność (RR= 3,18; 95% CI: 1,87; 5,41), suchota w ustach (RR= 2,73; 95% CI: 1,12; 6,63) i ataksja (RR= 11,70; 95% CI: 1,55; 88,54). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> ze względu na ograniczenia przeglądu oraz niewystarczające dane, autorzy nie są w stanie wskazać najodpowiedniejszego leku we wskazaniu neuralgia popółpaścowa.

<p><b>Moore 2009</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Oxford Pain Research Funds (źródło wewnętrzne) oraz źródła zewnętrzne dla jednego z autorów przeglądu (NHS Cochrane Collaboration Grant, NIHR Biomedical Research Centre Programme).</p>	<p><b>Cel:</b> ocena analgetycznej skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo w leczeniu ostrego i chronicznego bólu u dorosłych oraz towarzyszących działań niepożądanych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL (do maja 2009). Zidentyfikowano także dodatkowe badania z referencji odnalezionych publikacji oraz dostępnych online baz danych badań klinicznych.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli z ostrym bólem; z chronicznym lub neuropatycznym bólem (neuropatia cukrzycowa, PHN, bóle fantomowe kończyn, uszkodzenie rdzenia kręgowego lub zespół Guillaína-Barre) lub jakkolwiek inny ból chroniczny.</p> <p>U pacjentów z bólem przewlekłym choroba powinna być zdiagnozowana od przynajmniej 3 miesięcy.</p> <p><b>Interwencja:</b> pregabalina w dawce oraz o jakiegokolwiek drodze podania, która powoduje działanie uśmierzające ból (150-600 mg/dz.)</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> dla bólu chronicznego ocena intensywności oraz ulgi w bólu po 2 tyg., 4 tyg. oraz po 3 miesiącach: &gt;30%, &gt; 50% redukcja bólu, odsetek pacjentów z PGIC, ból podczas ruchu lub spoczynku, jakkolwiek mierzalny ból, AEs z analizą subpopulacji starszych pacjentów. Szczególną uwagę zwracano na wyniki na temat. umiarkowanej oraz znaczącej korzyści dotyczącej przewlekłego bólu, definicja wg IMMPACT (<math>\geq 30\%</math>, <math>\geq 50\%</math> ulga bólu oraz znaczna lub bardzo znaczna poprawa PGIC - Patient Global Impression of Clinical Change), bezpieczeństwo (AEs, sAEs, wycofanie z badania).</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 25 badań RCT, w tym 5 dotyczących stosowania pregabaliny w PHN (A0081120 2008, Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Stacey 2008, van Seventer 2006), łącznie 1417 chorych.</p> <p><b>Kluczowe wyniki dla pregabaliny w PHN:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>N (liczba badań)</th> <th>PGB vs PLC [%]</th> <th>RB/RR (95% CI)</th> <th>NNT/NNH (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b><math>\geq 30\%</math> ulga bólu</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>180 (1)</td> <td>39 vs.17</td> <td>2,3 (1,4; 3,8)</td> <td>4,0 (2,9; 11,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>369 (2)</td> <td>49 vs. 24</td> <td>2,1 (1,5; 2,7)</td> <td>4,0 (2,9; 6,5)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>537 (3)</td> <td>62 vs. 24</td> <td>2,5 (2,0; 3,2)</td> <td>2,7 (2,2; 3,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b><math>\geq 50\%</math> ulga bólu</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>527 (3)</td> <td>25 vs. 11</td> <td>2,3 (1,6; 3,4)</td> <td>6,9 (4,8; 13,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>713 (4)</td> <td>32 vs.13</td> <td>2,5 (1,9; 3,4)</td> <td>5,1 (3,9; 7,4)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>732 (4)</td> <td>41 vs. 15</td> <td>2,7 (2,1; 3,5)</td> <td>3,9 (3,1; 5,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Znaczna/ bardzo znaczna poprawa ogólnego stanu zdrowia w PGIC</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>342 (2)</td> <td>27 vs. 15</td> <td>1,8 (1,2; 2,8)</td> <td>8,4 (4,9; 30,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>348 (2)</td> <td>32 vs. 15</td> <td>2,2 (1,4; 3,3)</td> <td>5,8 (3,9; 12,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>183 (1)</td> <td>37 vs.16</td> <td>2,3 (1,3; 3,9)</td> <td>4,9 (3,0; 12,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Odsetek osób rezygnujących z terapii z powodu braku skuteczności</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>527 (3)</td> <td>8 vs. 13</td> <td>0,6 (0,3; 1,0)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>713 (4)</td> <td>4 vs. 11</td> <td>0,4 (0,2; 0,7)</td> <td>15,0 (9,0;34,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>732 (4)</td> <td>3 vs.11</td> <td>0,3 (0,1; 0,5)</td> <td>13,0 (9,0;24,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Odsetek osób rezygnujących z terapii z powodu AEs</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>527 (3)</td> <td>9 vs. 7</td> <td>1,3 (0,7; 2,3)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>713 (4)</td> <td>17 vs. 6</td> <td>2,7 (1,7; 4,3)</td> <td>9,3 (6,5; 16,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>732 (4)</td> <td>19 vs. 5</td> <td>3,7 (2,3; 6,0)</td> <td>7,1 (5,3; 11,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Senność</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>527 (3)</td> <td>2,8 vs. 1,3</td> <td>2,2; (1,3; 3,7)</td> <td>12,0 (7,3;34,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>713 (4)</td> <td>2,6 vs. 0,8</td> <td>3,0 (2,1; 5,3)</td> <td>7,4 (5,5; 11,0)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>732 (4)</td> <td>3,4 vs. 0,8</td> <td>4,4 (2,8; 6,8)</td> <td>5,2 (4,1; 7,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Zawroty głowy</b></td> </tr> <tr> <td>PGB 150</td> <td>527 (3)</td> <td>2,4 vs. 1,9</td> <td>1,3 (0,8; 2,1)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PGB 300</td> <td>713 (4)</td> <td>4,2 vs. 1,2</td> <td>3,2 (2,3; 4,6)</td> <td>4,7 (3,7; 6,5)</td> </tr> <tr> <td>PGB 600</td> <td>732 (4)</td> <td>4,8 vs. 1,2</td> <td>4,0 (2,8; 5,7)</td> <td>3,8 (3,2; 4,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu dla PHN:</b> pregabalina w dawkach 150, 300 i 600 mg/dz. jest skuteczna w leczeniu PHN. Wraz ze zwiększeniem dawki pregabaliny jest wyższa</p>	Dawka	N (liczba badań)	PGB vs PLC [%]	RB/RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	<b><math>\geq 30\%</math> ulga bólu</b>					PGB 150	180 (1)	39 vs.17	2,3 (1,4; 3,8)	4,0 (2,9; 11,0)	PGB 300	369 (2)	49 vs. 24	2,1 (1,5; 2,7)	4,0 (2,9; 6,5)	PGB 600	537 (3)	62 vs. 24	2,5 (2,0; 3,2)	2,7 (2,2; 3,4)	<b><math>\geq 50\%</math> ulga bólu</b>					PGB 150	527 (3)	25 vs. 11	2,3 (1,6; 3,4)	6,9 (4,8; 13,0)	PGB 300	713 (4)	32 vs.13	2,5 (1,9; 3,4)	5,1 (3,9; 7,4)	PGB 600	732 (4)	41 vs. 15	2,7 (2,1; 3,5)	3,9 (3,1; 5,1)	<b>Znaczna/ bardzo znaczna poprawa ogólnego stanu zdrowia w PGIC</b>					PGB 150	342 (2)	27 vs. 15	1,8 (1,2; 2,8)	8,4 (4,9; 30,0)	PGB 300	348 (2)	32 vs. 15	2,2 (1,4; 3,3)	5,8 (3,9; 12,0)	PGB 600	183 (1)	37 vs.16	2,3 (1,3; 3,9)	4,9 (3,0; 12,0)	<b>Odsetek osób rezygnujących z terapii z powodu braku skuteczności</b>					PGB 150	527 (3)	8 vs. 13	0,6 (0,3; 1,0)	-	PGB 300	713 (4)	4 vs. 11	0,4 (0,2; 0,7)	15,0 (9,0;34,0)	PGB 600	732 (4)	3 vs.11	0,3 (0,1; 0,5)	13,0 (9,0;24,0)	<b>Odsetek osób rezygnujących z terapii z powodu AEs</b>					PGB 150	527 (3)	9 vs. 7	1,3 (0,7; 2,3)	-	PGB 300	713 (4)	17 vs. 6	2,7 (1,7; 4,3)	9,3 (6,5; 16,0)	PGB 600	732 (4)	19 vs. 5	3,7 (2,3; 6,0)	7,1 (5,3; 11,0)	<b>Senność</b>					PGB 150	527 (3)	2,8 vs. 1,3	2,2; (1,3; 3,7)	12,0 (7,3;34,0)	PGB 300	713 (4)	2,6 vs. 0,8	3,0 (2,1; 5,3)	7,4 (5,5; 11,0)	PGB 600	732 (4)	3,4 vs. 0,8	4,4 (2,8; 6,8)	5,2 (4,1; 7,0)	<b>Zawroty głowy</b>					PGB 150	527 (3)	2,4 vs. 1,9	1,3 (0,8; 2,1)	-	PGB 300	713 (4)	4,2 vs. 1,2	3,2 (2,3; 4,6)	4,7 (3,7; 6,5)	PGB 600	732 (4)	4,8 vs. 1,2	4,0 (2,8; 5,7)	3,8 (3,2; 4,9)
Dawka	N (liczba badań)	PGB vs PLC [%]	RB/RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)																																																																																																																																																
<b><math>\geq 30\%</math> ulga bólu</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	180 (1)	39 vs.17	2,3 (1,4; 3,8)	4,0 (2,9; 11,0)																																																																																																																																																
PGB 300	369 (2)	49 vs. 24	2,1 (1,5; 2,7)	4,0 (2,9; 6,5)																																																																																																																																																
PGB 600	537 (3)	62 vs. 24	2,5 (2,0; 3,2)	2,7 (2,2; 3,4)																																																																																																																																																
<b><math>\geq 50\%</math> ulga bólu</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	527 (3)	25 vs. 11	2,3 (1,6; 3,4)	6,9 (4,8; 13,0)																																																																																																																																																
PGB 300	713 (4)	32 vs.13	2,5 (1,9; 3,4)	5,1 (3,9; 7,4)																																																																																																																																																
PGB 600	732 (4)	41 vs. 15	2,7 (2,1; 3,5)	3,9 (3,1; 5,1)																																																																																																																																																
<b>Znaczna/ bardzo znaczna poprawa ogólnego stanu zdrowia w PGIC</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	342 (2)	27 vs. 15	1,8 (1,2; 2,8)	8,4 (4,9; 30,0)																																																																																																																																																
PGB 300	348 (2)	32 vs. 15	2,2 (1,4; 3,3)	5,8 (3,9; 12,0)																																																																																																																																																
PGB 600	183 (1)	37 vs.16	2,3 (1,3; 3,9)	4,9 (3,0; 12,0)																																																																																																																																																
<b>Odsetek osób rezygnujących z terapii z powodu braku skuteczności</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	527 (3)	8 vs. 13	0,6 (0,3; 1,0)	-																																																																																																																																																
PGB 300	713 (4)	4 vs. 11	0,4 (0,2; 0,7)	15,0 (9,0;34,0)																																																																																																																																																
PGB 600	732 (4)	3 vs.11	0,3 (0,1; 0,5)	13,0 (9,0;24,0)																																																																																																																																																
<b>Odsetek osób rezygnujących z terapii z powodu AEs</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	527 (3)	9 vs. 7	1,3 (0,7; 2,3)	-																																																																																																																																																
PGB 300	713 (4)	17 vs. 6	2,7 (1,7; 4,3)	9,3 (6,5; 16,0)																																																																																																																																																
PGB 600	732 (4)	19 vs. 5	3,7 (2,3; 6,0)	7,1 (5,3; 11,0)																																																																																																																																																
<b>Senność</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	527 (3)	2,8 vs. 1,3	2,2; (1,3; 3,7)	12,0 (7,3;34,0)																																																																																																																																																
PGB 300	713 (4)	2,6 vs. 0,8	3,0 (2,1; 5,3)	7,4 (5,5; 11,0)																																																																																																																																																
PGB 600	732 (4)	3,4 vs. 0,8	4,4 (2,8; 6,8)	5,2 (4,1; 7,0)																																																																																																																																																
<b>Zawroty głowy</b>																																																																																																																																																				
PGB 150	527 (3)	2,4 vs. 1,9	1,3 (0,8; 2,1)	-																																																																																																																																																
PGB 300	713 (4)	4,2 vs. 1,2	3,2 (2,3; 4,6)	4,7 (3,7; 6,5)																																																																																																																																																
PGB 600	732 (4)	4,8 vs. 1,2	4,0 (2,8; 5,7)	3,8 (3,2; 4,9)																																																																																																																																																

			<p>odpowiedź na leczenie (wyższa skuteczność), jednak rośnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Jedynie dla dawki PGB 150 nie wykazano wyższej częstości występowania AEs w porównaniu do PLC. Około 5-10 pacjentów przerywało leczenie z powodu występowania AEs. Odsetek wycofań z badania z powodu braku skuteczności wzrastał przy wyższym dawkowaniu pregabaliny. Wskaźnik odpowiedzi był wyższy dla <math>\geq 30\%</math> ulgi bólu w porównaniu do <math>\geq 50\%</math> ulgi bólu. Ograniczając przegląd do badań trwających nie mniej niż 8 tygodni nie wykazano znaczącej różnicy w wynikach. Indywidualizacja leczenia (dostosowanie dobowej dawki) jest niezbędna do osiągnięcia maksymalnego efektu zdrowotnego oraz zminimalizowania zdarzeń niepożądanych.</p>
<p><b>Hempenstall 2005***</b> (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności oraz działań niepożądanych terapii przeciwbólowych stosowanych w leczeniu neuralgii popółpaścowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (1966-2004), EMBASE (1988-2004), CINAHL (1982-2002), PubMed (29 październik 2004), Cochrane Library (2004), The Cochrane Controlled Trial Register (2004), dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych publikacji.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli z neuralgią popółpaścową trwającą powyżej 3 miesięcy</p> <p><b>Interwencja:</b> leki stosowane w leczeniu PHN (TCAs (amitryptylina, nortryptylina oraz dezipramina), silne opioidy, gabapentyna, tramadol oraz stosowana miejscowo lidokaina i kapsaicyna), w tym pregabalina</p> <p><b>Komparatory dla pregabaliny:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu o przynajmniej 50%, bezpieczeństwo (AEs, wycofanie z badania)</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT (opublikowane do 2004 r.)</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 25 badań RCT, w tym 2 (Sabatowski 2004, Dworkin 2003) dotyczące pregabaliny.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wymienione leki okazały się być skuteczniejsze niż placebo w redukcji nasilenia bólu. Dla pregabaliny (łącznie dla dawki 150 - 300 mg/dz.) odnośnie 50% redukcji nasilenia bólu wykazano istotną statystycznie różnicę <math>RB^*=2,56</math> (95%CI: 1,8; 3,64, <math>p &lt; 0,0001</math>), <math>NNT= 4,93</math> (95% CI: 3,66; 7,58, <math>p &lt; 0,0001</math>) (metaanaliza w grupie 411 chorych).</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pregabaliny nie były kumulowane, ponieważ w jednym badaniu (Sabatowski 2004) nie raportowano dychotomicznych danych. Natomiast w badaniu Dworkin 2003 raportowano 77/89 pacjentów w grupie PGB oraz 53/84 pacjentów w grupie PLC, u których wystąpiły AEs. Stąd w grupie PGB istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane <math>RR= 1,37</math> (95%CI: 1,14; 1,64); <math>NNH= 4,27</math> (95%CI: 2,78; 9,18). Wyniki dla liczby pacjentów wycofanych z badania podano jako sumę zdarzeń z dwóch badań (Sabatowski 2004 oraz Dworkin 2003), która wyniosła odpowiednio 57/246 chorych w grupie PRE vs. 50/246 chorych w grupie PLC. W większości, wycofania były spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, najczęściej tj. senności oraz zawrotów głowy. Nie wykonano metaanalizy wyników dla wycofań z badania z powodu znacznej heterogeniczności badań.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> zebrane dane potwierdzają skuteczność leczenia PHN przy użyciu pregabaliny w dawkach 150-600 mg/dz.</p>

\*RB (ang. *relative benefit*) korzyść względna, jest ilorzem prawdopodobieństwa wystąpienia danego korzystnego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej. \*\*Liczba chorych, którzy opuścili badanie z powodu występowania AEs na skutek leczenia pregabalina była wyższa w stosunku do placebo (wyjątek: pregabalina w dawce 150 mg/dz.), a odsetek wycofań wzrastał wraz z dawką pregabaliny. Natomiast odsetek wycofań z powodu braku skuteczności był niższy dla pregabaliny w porównaniu do placebo, z odpowiedzią także zależną od dawki. Po zastosowaniu pregabaliny znacząco częściej w stosunku do placebo występowały (siła reakcji wzrasta z dawką): senność oraz zawroty głowy. \*\*\*przełóg systematyczny nie jest zgodny z kryteriami selekcji badań do AKL wnioskodawcy; # nie zweryfikowano danych wnioskodawcy z powodu braku pełnego tekstu publikacji Khadem 2013; ^ istotność statystyczną odczytano z wykresu.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny (Lyrica) w porównaniu z amitryptyliną oraz placebo w leczeniu neuralgii popółpaścowej po przynajmniej jednym niepowodzeniu wcześniejszą opcją leczenia.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AKL wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Library. Dodatkowo poszukiwali niezależnych raportów HTA, przeglądów systematycznych i metaanaliz. w: Centre for Reviews and Dissemination, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (NICE, NIHR, SBU, CADTH, MSAC, NOKC, NZHTA, DACEHTA, FinOHTA, HAS/ANAES, PBAC), bazach danych prowadzonych przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku (DARE, NHS EED, HTA Database, Ongoing Reviews Database). Badania pierwotne wyszukiwano także w: wyszukiwarkach internetowych oraz rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, <http://www.controlled-trials.com/>), a także przeszukano referencje odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie w ww. bazach przeprowadzono w dniach 28.11.2014 (lub 01.12.2014 r. - dot. bazy EMBASE). W AKL wnioskodawcy nie podano, że w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi lub producentem ocenianego leku w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań.

W strategii wyszukiwania podstawowych baz danych uwzględniono słowa kluczowe dotyczące populacji, interwencji, w tym wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (Medical Subject Headings). Słowa kluczowe połączono przy użyciu operatorów logiki Boole'a, a w bazach Medline i Embase uwzględniono filtry dotyczące metodyki badań (wyszukiwanie ograniczono do badań randomizowanych). Wyszukiwano publikacje w językach określonych w polskich wytycznych HTA (polskim, angielskim, niemieckim i francuskim). Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła w stosunku do badań pierwotnych. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dodatkowych strategii wyszukiwania dla opracowań wtórnych w bazach Medline i Embase, a zaprezentowane strategie nie uwzględniały tych opracowań.

Strategię wyszukiwania zaprojektowano iteracyjnie przy założeniu osiągnięcia maksymalnej czułości przez jednego badacza a następnie sprawdzono przez drugiego badacza. Selekcji informacji dokonano dwuetapowo - wyszukiwanie i selekcja abstraktów przeprowadziły 2 osoby, w przypadku niezgodności prowadzono dyskusję do momentu osiągnięcia konsensusu między nimi. Drugi etap selekcji przeprowadzono w oparciu o pełne teksty publikacji, jednak nie podano stopnia zgodności pomiędzy analitykami oraz ewentualnych przyczyn występowania niezgodności. Proces selekcji informacji przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUORUM, z wyszczególnieniem przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji. Diagramu PRISMA nie przedstawiono dla opracowań wtórnych.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji kontrolno-aktualizującego (w dniach 25.03.2015 r.) nie odnaleziono dodatkowych wtórnych ani pierwotnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 2 AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z neuralgią popółpaścową (w miarę dostępności subpopulacja pacjentów z brakiem skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej	Niespełnienie kryteriów włączenia	Kryteria dotyczące populacji są szersze niż te określone we wniosku refundacyjnym, jednak brak jest badań wysokiej jakości, które przeprowadzono



## neuralgia popółpaścowa w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii

	terapii).		wyłącznie wśród pacjentów z brakiem skuteczności po co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii.
<b>Interwencja</b>	pregabalina	Niespełnienie kryteriów włączenia	brak uwag
<b>Komparatory</b>	amitryptylina, placebo	Niespełnienie kryteriów włączenia	brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ natężenie bólu</li> <li>✓ redukcja nasilenia bólu</li> <li>✓ zaburzenia snu</li> <li>✓ poprawa ogólnego stanu zdrowia</li> <li>✓ charakterystyka bólu</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i jej leczenia.	nie szukano punktów końcowych istotnych klinicznie, np.: bezpieczeństwa oraz jakości życia.
<b>Typ badań</b>	<p>Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.</p> <p>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub doniesień konferencyjnych, jeżeli dotyczą wyników z przedłużonej fazy randomizowanych badań klinicznych.</p>	Badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 r. (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, listy do redakcji.	nie szukano badań oceniających skuteczność praktyczną oraz długookresowe bezpieczeństwo pregabaliny
<b>Inne kryteria</b>	publ kacje w j. angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publ kacje w innych językach	brak uwag

Należy mieć na uwadze, że pomimo wskazania w kryteriach selekcji, że do AKL wnioskodawcy nie włączano opracowań wtórnych opublikowanych po 2008 r., uwzględniono w niej przegląd systematyczny Hempenstall 2005. Niniejsze postępowanie nie jest zgodne z kryteriami włączenia/wyłączenia badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

## 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań RCT: 1 badanie, w którym porównywano pregabalinę z amitryptyliną (Achar 2013, Achar 2012) oraz 4 badania, w których porównywano pregabalinę z placebo (Stacey 2008, Seventer 2006, Sabatowski 2004, Dworkin 2003) w grupie pacjentów z neuralgią popółpaścową (populacja szersza niż wnioskowane wskazanie). W tabeli poniżej opisano charakterystykę tych badań. Brak dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 5, 6, 7, 10 AKL wnioskodawcy oraz Achar 2012/2013, Stacey 2008, Seventer 2006, Sabatowski 2004, Dworkin 2003]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Porównanie z amitryptyliną</b>				
<b>Achar 2012/2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u> bd	Narodowe (Indie), jednoosrodkowe, randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą próby otwartej, 2/5 pkt w skali Jadad. <b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy. <b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i> <b>Typ analizy:</b> PP, ITT. <b>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</b> po 8 tyg. badania: 4 osoby (16%) w grupie AMI oraz 3 (12%) osoby w grupie PGB; bd. po 6 miesiącach badania.	✓ pregabalina (PGB); podawana rano i wieczorem, początkowo dawka 75 mg/d OD, po 5 dniach zwiększona do 75 mg BID (150 mg/dz.); ✓ amitryptylina (AMI); podawana wieczorem, początkowo dawka 10 mg/dz., w ciągu 5 dni zwiększana do 25 mg/dz. OD.  Pacjenci nie mogli przyjmować innych leków analgetycznych przez cały okres badania.	Pacjenci z neuralgią popółpaścową <u>Kryteria włączenia:</u> ✓ pacjenci powyżej 40 r.ż.; ✓ PHN trwająca dłużej niż 1 msc; ✓ ból przynajmniej o umiarkowanym nasileniu; <u>Kryteria wykluczenia:</u> ✓ stwierdzone choroby serca; ✓ epilepsja; ✓ ciężka depresja z tendencją do samobójstwa; ✓ uszkodzenie mózgu spowodowane udarem lub urazem głowy; ✓ inne poważne dolegliwości bólowe.  <u>Liczebność grup:</u> AMI N=25; PGB N= 25.	Brak rozróżnienia punktów pierwszo- i drugorzędowych:  ✓ Natężenie bólu oceniane w skali VAS oraz skali nominalnej z zastosowaniem określeń: "brak bólu", "łagodny" (obecny, ale nie uciążliwy), "średni" (uciążliwy, nieprzyjemny), "silny" (nie do zniesienia), "bardzo silny" (wymagający leżenia w łóżku);  ✓ Redukcja nasilenia bólu oceniana w skali słownej, poprzez określenie przez pacjenta o ile % zmalało natężenie bólu (0-100%). Jako satysfakcjonującą poprawę uznawano wynik 50%, 75%, 80%, 90%, 100%, odpowiednio po 1, 2, 2,4 i 6 miesiącach terapii.  ✓ Zdarzenia niepożądane.
<b>Porównanie z placebo</b>				

<p><b>Stacey 2008</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Międzynarodowe (USA, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania), wieloośrodkowe (42), randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 4/5 pkt w skali Jadad.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1-tydz. faza wstępna; 4-tyg. faza randomizowana.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT</p> <p><b>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 (16,7%) w gr. PLC;</li> <li>- 5 (5,5%) gr. PGB 150-600 mg/dz.;</li> <li>- 18 (20,5%) gr. PGB 300 mg/dz.</li> </ul>	<p>✓ PGD zmienna dawka: 150-600 mg/dz., podawana BID, przez pierwsze 3 dni leczenia, do końca 2. tyg. leczenia dawka mogła być zwiększona do 600 mg/d (w zależności od stopnia redukcji bólu);</p> <p>✓ PGB 150 mg/dz. BID (300 mg), jakkolwiek zmiana dawkowania była rejestrowana przez badacza;</p> <p>✓ Placebo.</p>	<p>Dorośli z neuralgią popółpaścowa</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &gt; 18 r.ż.;</li> <li>✓ PHN definiowana jako ból utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych;</li> <li>✓ intensywność bólu w skali VAS wyznaczona w oparciu o formularz SF-MPQ (<math>\geq 40/100</math> mm) w fazie wstępnej i przy randomizacji;</li> <li>✓ w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona co najmniej 4 razy poprzez wypełnienie dzienniczek <math>\geq 4/11</math> punktów;</li> <li>✓ do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy przyjmowali stałą dawkę towarzyszących leków przeciwbólowych przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>✓ negatywny wynik testu ciężowego;</li> <li>✓ przyjmowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ inne poważne dolegliwości bólowe, które mogły zaburzać ocenę bólu;</li> <li>✓ wcześniejsze neurologiczne lub neurochirurgiczne leczenie PHN;</li> <li>✓ klirens kreatyniny <math>&lt; 60</math> ml/min;</li> <li>✓ towarzyszące terapie przeciwbólowe (gabapentyna, oksykodon, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, potencjalne retinotoksyny, akupunktura, miejscowe anestetyki, blokowanie nerwów);</li> <li>✓ ciąża, karmienie piersią.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Placebo N= 90; PGB zmienna dawka N= 91; PGB 300 mg/dz. N= 88</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Redukcja nasilenia bólu, określana codziennie przy użyciu dzienniczka elektronicznego (skala NRS), a także w pierwszym dniu w 1., 6. i 12. godzinie po podaniu pierwszej dawki leku.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zaburzenia snu codziennie po przebudzeniu za pomocą punktacji zaburzeń snu na skali NRS (dzienniczek elektroniczny wypełniany przez pacjenta);</li> <li>✓ Poprawa ogólnego stanu zdrowia wg 7-punktowej skali PGIC w 4. tygodniu badania;</li> <li>✓ Natężenie bólu oceniane w skali VAS w oparciu o formularz SF-MPQ w fazie wstępnej oraz w 1. i 4. tygodniu badania;</li> <li>✓ Niepokój oceniany w skali VAS w 1. i 4. tygodniu badania jako miara niepokoju towarzyszącego pacjentowi przez cały tydzień;</li> <li>✓ Allodynia określana poprzez dotknięcie piankowym pędzlem zdrowego obszaru skóry oraz obszaru z najsilniejszym bólem spowodowanym PHN. Pacjent ocenia intensywność bólu w skali VAS w fazie wstępnej oraz w 1. i 4. tygodniu badania;</li> <li>✓ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Seventer 2006</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Międzynarodowe (Europa, w tym Polska oraz Australia), wieloośrodkowe (76), randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; 3/5 pkt w skali Jadad.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1-tyg. faza wstępna; 13-tyg. faza randomizowana oraz 1 tydzień okresu obserwacji (pacjenci, którzy nie weszli do fazy</p>	<p>✓ PGB 150 (75 mg/dz. BID);</p> <p>✓ PGB 300 (150 mg/dz. BID);</p> <p>✓ PGB 600 (300 mg/dz. BID) u pacjentów z klirensiem kreatyniny <math>&gt; 60</math> ml/min, natomiast pacjenci z klirensiem 30-60 ml/min przyjmowali 150 mg/dz. pregabaliny BID, co zapewniało to taką samą ekspozycję na lek jak dawka 600 mg/dz. (dawkowanie</p>	<p>Dorośli z neuralgią popółpaścowa</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &gt; 18 r.ż.;</li> <li>✓ ból utrzymujący się ponad 3 miesiące od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych;</li> <li>✓ intensywność bólu w skali VAS <math>\geq 40/100</math> mm w fazie wstępnej i przy randomizacji;</li> <li>✓ w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona co najmniej 4 razy wyniosła min. 4/11 punktów;</li> <li>✓ stałe przyjmowanie stałych dawek nienarkotycznych leków przeciwbólowych, noramidopyriny, paracetamolu, opioidów, leków przeciwzapalnych i antydepresyjnych (przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Średnie natężenie bólu na końcu terapii (na podstawie 7-dniowego dziennika pacjenta –średnia końcowa punktacja bólu z ostatnich 7 dni przyjmowania leku, w skali NRS);</li> <li>✓ Redukcja nasilenia bólu (proporcje pacjentów, którzy uzyskali <math>&gt; 50\%</math> i <math>&gt; 30\%</math> ulgę w bólu w średniej punktacji bólu) w porównaniu z wynikiem w fazie wstępnej badania;</li> <li>✓ Średnie tygodniowe natężenie bólu - średnia tygodniowa punktacja bólu w skali NRS.</li> </ul>

	<p><i>open label</i></p> <p><b>Typ analizy:</b> mITT (randomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i mieli przynajmniej jeden wynik);</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 34 (36,6%) gr. PLC;</li> <li>- 26 (29,9%) gr. PGB 150 mg/dz.;</li> <li>- 36 (36,7%) w gr. PGB 300 mg/dz.;</li> <li>- 34 (36,6%) gr. PGB 600 mg/dz.</li> </ul>	<p>oparte na modelowaniu farmakokinetycznym);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ klirens kreatyniny &lt;30 ml/min;</li> <li>✓ liczba leukocytów &lt;2500/mm<sup>3</sup>; neutrofilii &lt;1500/mm<sup>3</sup>; płytek krwi &lt;100x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>;</li> <li>✓ wcześniejsze chirurgiczne leczenie PHN;</li> <li>✓ inne poważne dolegliwości bólowe lub skórne w obrębie dermatomów zajętych półpaścem;</li> <li>✓ przyjmowanie niedozwolonych leków (benzodiazepin, leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, steroidów, kapsaicyny, meksyletyny, dekstrometorfanu, amantadyny, kwasu alfaliponowego, hydroksychlorochiny, tiorydazyny, deferoksaminy, leków przeciwdrgawkowych (karbamazepina, klonazepam, fenytoina, kwas walproinowy, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, gabapentyna), jeżeli nie zostały odstawione przynajmniej 7 dni przed fazą wstępną;</li> <li>✓ uczestnictwo w innych badaniach klinicznych dot. pregabaliny lub innych leków 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>✓ stwierdzony proces nowotworowy w ciągu 2 ostatnich lat (z wyjątkiem raka podstawno-komórkowego);</li> <li>✓ klinicznie istotne choroby (hematologiczne, wątroby, układu oddechowego, psychologiczne, sercowo-naczyniowe);</li> <li>✓ nieprawidłowe EKG;</li> <li>✓ chroniczne WZW B/C; WZW B/C zdiagnozowane w ciągu ostatnich 3 msc,</li> <li>✓ infekcja HIV;</li> <li>✓ zaburzenia odporności;</li> <li>✓ uzależnienie od alkoholu lub leków w ciągu ostatnich 2 lat.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>PLC N= 93; PGB 150 mg/dz. N= 87; PGB 300 mg/dz. N= 98; PGB 600 mg/dz. N= 90.</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zaburzenia snu określane co tydzień oraz w dniu ostatniej wizyty (średnia) określane za pomocą dziennego dzienniczka zaburzenia snu (punktacja zaburzeń snu za pomocą 11-punktowej skali NRS);</li> <li>✓ Poprawa ogólnego stanu zdrowia oceniana przez pacjenta wg 7-punktowej skali PGIC;</li> <li>✓ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Sabatowski 2004</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Międzynarodowe (Europa i Australia), wielośrodkowe (53), randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 5/5 pkt w skali Jadad.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1-tyg. faza wstępna; 8-tyg. faza randomizowana.</p> <p><b>Typ analizy:</b> PP, ITT.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PGB 150 (50 mg/dz., TID);</li> <li>✓ PGB 300 (100 mg/dz. TID)</li> <li>✓ Placebo.</li> </ul> <p>Podczas badanie nie można było rozpocząć przyjmowania nowych analgetyków. Benzodiazepiny oraz przeciwdrgawkowe leczenie powinno zostać</p>	<p>Dorośli z neuralgią popółpaścową</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &gt; 18 r.ż.;</li> <li>✓ ból utrzymujący się ponad 6 miesięcy od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych;</li> <li>✓ intensywność bólu w skali VAS wyznaczona w oparciu o formularz SF-MPQ ≥ 40/100 mm w fazie wstępnej i przy randomizacji;</li> <li>✓ w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona co najmniej 4 razy wyniosła ≥ 4/11 punktów w skali NRS;</li> <li>✓ kobiety w wieku postmenopauzalnym lub poddane chirurgicznemu zabiegowi sterylizacji lub stosujące odpowiednie metody antykoncepcji;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Średnie natężenie bólu na końcu terapii -średnia końcowa punktacja bólu z ostatnich 7 dni przyjmowania leku i jednego dnia po zakończeniu terapii, w skali NRS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zaburzenia snu określane co tydzień oraz w dniu ostatniej wizyty za pomocą punktacji zaburzeń snu;</li> <li>✓ Poprawa ogólnego stanu zdrowia oceniana wg skali PGIC i CGIC</li> </ul>

	<p><b>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 (24,7%) gr. PLC;</li> <li>- 10 (12,3%) gr. PGB 100 mg/dz.;</li> <li>- 16 (21,1%) gr. PGB 300 mg/dz.</li> </ul>	<p>zakończone 14 dni przed otrzymaniem badanego leku.</p>	<p>✓ dozwolone stosowanie acetaminofenu (do 3 g/dz.), NLPZ, opioidów, nieopiodowych leków przeciwbólowych, antydepresantów w stałych dawkach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub neurologiczne PHN;</li> <li>✓ pacjenci, którzy nie odpowiadali na leczenie gabapentyną w dawce <math>\geq</math> 1200 mg/dz.;</li> <li>✓ pacjenci z chorobami skóry i innymi poważnymi dolegliwościami bólowymi mogącymi zakłócać ocenę podczas badania;</li> <li>✓ klirens kreatyniny <math>\leq</math> 30 ml/min;</li> <li>✓ przyjmowanie benzodiazepin, leków przeciwdrgawkowych, jeżeli nie zostały odstawione przynajmniej 14 dni przed fazą wstępną</li> <li>✓ ciąża, karmienie piersią;</li> <li>✓ pacjenci, u których wykryto aktywne procesy nowotworowe;</li> <li>✓ pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami hematologicznymi, sercowo-naczyniowymi, chorobami wątroby, układu oddechowego.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Placebo N= 81; PGB 150 mg/dz. N= 81; PGB 300 mg/dz. N= 76.</p>	<p>(kliniczna 7-punktowa skala Liekert'a);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF-36;</li> <li>✓ Depresja - diagnoza depresji i stanów depresyjnych za pomocą skali samoceniającej depresję Zunga;</li> <li>✓ Natężenie bólu oceniane w skali VAS w oparciu o formularz SF-MPQ;</li> <li>✓ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Dworkin 2003</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe (29) randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 5/5 pkt w skali Jadad.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 7-dniowa faza wstępna; 8-tyg. faza randomizowana</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT</p> <p><b>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 (11,9%) gr. PLC;</li> <li>31 (34,8%) gr. PGB.</li> </ul>	<p>✓ Pregabalina 150: Wszyscy pacjenci przez pierwsze 3 dni otrzymywali 50 mg TID, a przez kolejne 4 dni PGB 300 (100 mg TID). W 2 tyg. badania w przypadku pacjentów o wysokim klirensie kreatyniny (<math>&gt;60</math> ml/min) zwiększano dawkę do 200 mg TID (PGB 600); U pozostałych pacjentów kontynuowano podawanie 100 mg TID (PGB 300);</p> <p>✓ Placebo.</p>	<p>Dorośli z neuralgią popółpaścową</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <math>&gt; 18</math> r.ż.;</li> <li>✓ PHN definiowana jako ból utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące od wyleczenia zmian skórnych;</li> <li>✓ intensywność bólu w skali VAS w oparciu o kwestionariusz SF-MPQ <math>\geq</math> 40/100 mm na początku leczenia;</li> <li>✓ w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona przez kolejne 4 dni (<math>\geq</math> 4/11 punktów w skali NRS);</li> <li>✓ do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy przyjmowali inne leki (nienarkotyczne leki przeciwbólowe, paracetamol (max. 4g/d), NLPZ, aspirynę, antydepresanty, SSRI) jeśli podawanie było stałe przez przynajmniej 30 dni przed przystąpieniem do badania i pozostało stałe do zakończenia leczenia;</li> <li>✓ negatywny wynik testu ciążyowego, przyjmowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>✓ normalny wynik RTG w ciągu ostatnich 2 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub neurologiczne PHN;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Redukcja nasilenia bólu oceniana codziennie w 11-punktowej skali NRS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zaburzenia snu określane codziennie oraz w dniu ostatniej wizyty za pomocą punktacji zaburzeń snu (skala NRS);</li> <li>✓ Natężenie i charakterystyka bólu oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza SF-MPQ;</li> <li>✓ Zaburzenia snu określane codziennie za pomocą punktacji zaburzeń snu oraz przy randomizacji i w czasie ostatniej wizyty w skali snu MOS;</li> <li>✓ Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF-36;</li> <li>✓ Poprawa ogólnego stanu zdrowia oceniana wg 7-punktowych skal PGIC oraz CGIC na zakończenie wizyt;</li> <li>✓ Poprawa samopoczucia oceniana wg skali POMS na zakończenie wizyt;</li> <li>✓ Działania niepożądane.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pacjenci nieodpowiadający na leczenie gabapentyną w dawce <math>\geq 1200</math> mg/dz.;</li> <li>✓ klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> ml/min;</li> <li>✓ liczba leukocytów <math>&lt; 2500/\text{mm}^3</math>; neutrofilii <math>&lt; 1500/\text{mm}^3</math>; płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^3/\text{mm}^3</math>;</li> <li>✓ uczestnictwo w innych badaniach klinicznych z pregabalina lub innymi lekami 30 dni przed skринingiem;</li> <li>✓ przyjmowanie niedozwolonych leków, jeżeli nie zastosowano 7-dniowego czasu wypłukiwania leków przed włączeniem do badania: benzodiazepiny, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, podawane doustnie steroidy, leki stosowane miejscowo w PHN, leki przeciwdrgawkowe, gabapentyną, leki miejscowo znieczulające lub sterydy we wstrzyknięciu w ciągu miesiąca od początku badania;</li> <li>✓ inne, poważne dolegliwości bólowe;</li> <li>✓ ciąża, karmienie piersią</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u>          PLC N= 84;          PGB 100 mg/dz. N= 30; PGB 600 mg/dz. N= 59.</p>	
--	--	--	---	--

OD – jeden raz dziennie; BID – dwa razy dziennie; TID – trzy razy dziennie.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 9 AKL wnioskodawcy].

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza
<b>NRS</b> (ang. <i>numeric rating scale</i> )	11-punktowa numeryczna skala oceny bólu - zawiera 11 stopni nasilenia bólu (od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy wyobrażalny ból).
<b>VAS</b> (ang. <i>visual analogue scale</i> )	Skala wzrokowo-analogowa umożliwiająca określenie nasilenia bólu. Ma postać linii o długości 100 mm, na której pacjent wskazuje wartość odpowiadającą nasileniu bólu.
Kwestionariusz SF-MPQ (ang. <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i> )	Kwestionariusz składa się z 3 części: ✓ Charakterystyka bólu - sumaryczna punktacja oceniająca ból sensoryczny dla 11 określeń: „pulsujący”, „strzelający”, „kłujący”, „ostry”, „skurczowy”, „gryzący”, „gorący/palący”, „swędzący”, „ciężki”, „rozsadzający”, „pojawiający się przy dotknięciu chorego miejsca”. Sumaryczna punktacja oceniająca ból afektywny dla 4 określeń: „wyczerpujący/męczący”, „powodujący mdłości”, „straszliwy”, „bezlitosny/okrutny”. Określeniom przyznaje się od 0 do 3 punktów (0 - brak, 1 - łagodny, 2 - średni, 3 - ciężki), a następnie wyniki sumuje się; ✓ Oceny natężenia bólu w skali VAS; ✓ Oceny obecnego natężenia bólu (PP1) w 6 punktowej skali: 0 - brak, 1 - łagodny, 2 - wywołujący dyskomfort, 3 - dręczący, 4 - straszny, 5 - nieznosny/rozpaczlwy.
Dobowa punktacja zaburzeń snu	Określa stopień, w jakim ból wpływa na sen w 11-stopniowej skali numerycznej (0 - nie wpływa na sen, 10 - całkowicie zaburza sen).
Skala snu <b>MOS</b> (ang. <i>Medical Outcomes Study</i> )	Kwestionariusz określający kluczowe aspekty snu, zawiera 12 pytań, na które odpowiada pacjent. Im wyższy uzyskany wynik, tym gorsza jakość snu. Pacjent może uzyskać od 12 do 71 punktów.
Kwestionariusz <b>SF-36</b> (ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> )	Skala składa się z 36 pytań. Analizie poddawany jest stan zdrowia pacjenta w 8 domenach: sprawność fizyczna, fizyczne ograniczenia, funkcjonowanie społeczne, ból fizyczny, zdrowie psychiczne, ograniczenia emocjonalne, witalność, ogólna percepcja zdrowia. Dla każdej domeny wyższe wyniki odpowiadają lepszej jakości życia.
<b>Skala POMS</b> (ang. <i>Profile of Mood States</i> )	Skala opisująca samopoczucie pacjenta. Składa się z 64 określeń, które oceniane są przez respondenta w 5-punktowej skali (0 - nie dotyczy, 4 - zdecydowanie tak). Wyniki przedstawione są w postaci 6 skal: napięcie-lęk, depresja-przygnębienie, gniew-wrogość, wigor-aktywność, zmęczenie-znużenie, zakłopotanie-zmieszanie. Niższe wyniki odzwierciedlają lepsze samopoczucie, z wyjątkiem skali wigor-aktywność.
<b>Skala PGIC</b> (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> )	7-punktowa skala określana przez pacjenta dot. oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (1 - bardzo duża poprawa, 2 - duża poprawa, 3 - minimalna poprawa, 4 - brak zmian, 5 - minimalne pogorszenie, 6 - duże pogorszenie, 7 - bardzo duże pogorszenie).
<b>CGIC</b> (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i> )	7-punktowa skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu, określana przez lekarza (na tej samej zasadzie, co PGIC).
<b>Skala oceny depresji Zunga</b>	Skala oceniająca fizyczne i psychologiczne objawy depresji. Składa się z 20 określeń dotyczących uczuć i stanu psychologicznego pacjenta. Za jej pomocą określa się jak często wymienione określenia odnoszą się do jego samopoczucia. Pacjent może uzyskać od 20 do 80 punktów: 20-44 - brak objawów depresji; 45-59 - łagodna depresja; 60-69 - umiarkowana depresja; >70 - ciężka depresja.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono 5 badań RCT, w tym jedno badanie dotyczące skuteczności pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną [Achar 2012/2013] oraz 4 badania, w których komparatorem dla pregabaliny było placebo [Stacey 2008, Seventer 2006, Sabatowski 2004, Dworkin 2003]. W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali.

Jednośrodkowe badanie (Indie) porównujące pregabalinę z amitryptyliną [Achar 2012/2013] było niskiej jakości (2/5 pkt w skali Jadad) badaniem przeprowadzonym metodą próby otwartej. Obniżona ocena wynikała z braku zaślepienia w badaniu oraz braku poprawnego opisu metody randomizacji. Wszystkie badania z placebo były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Jakość tych badań była lepsza niż jakość badania z amitryptyliną jako komparatorem (3-5/5 pkt w skali Jadad). Niższe oceny

wynikały z braku opisu metody randomizacji [Seventer 2006] i/lub zaślepienia [Stacey 2008, Seventer 2006].

Stopień utraty pacjentów z poszczególnych badań był różny i jego zakres wyniósł odpowiednio dla pregabaliny w dawce: 150 mg/dz. od 12,3% [Sabtowski 2004] do 29,9% [Seventer 2006]; 300 mg/dz. od 21% [Stacey 2008, Sabatowski 2004] do 36,7% [Seventer 2006]; 600 mg/dz. 36,6% [Seventer 2006]; 150-600 mg/dz. łącznie od 5,5% [Stacey 2008] do 34,8% [Dworkin 2003] a dla placebo od 11,9% [Dworkin 2003] do 36,6% [Seventer 2004]. Wycofania w grupie pregabaliny w większości były spowodowane występowaniem AEs (wraz ze wzrostem dawki wzrastał odsetek wycofań z powodu AEs a malał z powodu braku skuteczności leczenia), natomiast w grupie placebo związany był z brakiem skuteczności leczenia.

**Tabela 14. Ocena w skali Jadad przeprowadzona przez wnioskodawcę [wg tab. 6 w AKL wnioskodawcy].**

Badania	Skala Jadad			
	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad
<b>PHN u dorosłych</b>				
Achar 2012/2013	1	-	1	2/5
Stacey 2008	2 (stosunek pacjentów - 1:1:1)	1	1	4/5
Seventer 2006	1	1	1	3/5
Sabatowski 2004	2 (randomizacja blokowa z komputerowo wygenerowanym kodem)	2	1	5/5
Dworkin 2003	2 (randomizacja blokowa)	2	1	5/5

W badaniach analizę skuteczności przeprowadzono na populacji ITT, wyjątkiem było badanie Seventer 2006 gdzie zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden wynik dotyczący skuteczności). Dodatkowo w badaniu Sabatowski 2004 oraz Achar 2012/2013 wykonano analizę PP (*per protocole*).

Do badania Achar 2012/2013 kwalifikowano dorosłych chorych (powyżej 40 roku życia) ze zdiagnozowaną PHN, trwającą więcej niż 1 miesiąc. Uwzględniono w nim jedynie 50 pacjentów, po 25 chorych w każdej grupie. W większości byli to mężczyźni (64% w każdej z grup), a średnia wieku pacjentów wynosiła ok. 55 lat. W grupie pregabaliny w porównaniu z grupą amitryptyliny było dużo więcej pacjentów z PHN 4 stopnia (20% vs. 8%) oraz bardzo silnym bólem (16% vs 8%), natomiast w grupie amitryptyliny było więcej chorych z PHN 3 stopnia (92% vs 80%).

Natomiast badania, w których komparatorem było placebo miały charakter wieloośrodkowy gdzie włączono łącznie 1048 chorych (powyżej 18 roku życia). Badania te różniły się okresem obserwacji, który wynosił od 4 do 13 tygodni. We wszystkich tych badaniach charakterystyka pacjentów w grupach była porównywalna, choć występowały różnice odnośnie rozkładu płci (w większości badań było więcej kobiety niż mężczyźni: 53-55 vs 45-47%, natomiast w badaniu Stacey 2008 było więcej mężczyzn: 44% vs 56%). Średnia wieku w poszczególnych grupach w badaniach wyniosła 66-72 lat, a zdecydowaną większość pacjentów w przeprowadzonych badaniach stanowili pacjenci rasy białej (95-100%). Początkowa średnia punktacja bólu była podobna i wynosiła średnio 6,6, a średni czas trwania PHN u tych pacjentów w poszczególnych grupach wyniósł 25-49 miesięcy. W badaniach tych kryteria włączenia odnośnie intensywności bólu (>40/100 mm w skali VAS w fazie wstępnej) oraz średniej punktacji bólu (>4/11 w skali NRS mierzona przez kolejne 4 dni w tygodniu poprzedzającym randomizację) były takie same. W większości badań PHN definiowano jako ból obecny po co najmniej 3 miesiącach od wyleczenia zmian skórnych po półpaścu, a w badaniu Sabatowski 2004 był to ból utrzymujący się dłużej niż 6 miesięcy od wyleczenia tych zmian.

W badaniu Dworkin 2003 i Sabatowski 2004 wykluczano pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie PHN gabapentyną 1200 mg/dz. Natomiast w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2004 od chorych przyjmujących, np. leki przeciwdrgawkowe czy miejscowo łagodzące PHN wymagano przerwania leczenia i co najmniej 7 lub 14 dniowego okresu wyciszenia przed włączeniem do badania. Podobnie w badaniu Stacey 2008 gabapentyna musiała być



odstawiona na 3 dni przed randomizacją. W badaniu tym podano, że wcześniejsze leczenie najczęściej obejmowało: gabapentynę (36%), kwas acetylosalicylowy (23,4%), paracetamol (13,7%), tramadol (13%).

We wszystkich badaniach, w których komparatorem dla pregabaliny było placebo, pacjenci mogli kontynuować stabilne leczenie: paracetamolem, NLPZ, opioidami, analgetykami nieopioidowymi lub lekami przeciwdepresyjnymi. Odsetki pacjentów z jednoczesnym leczeniem przeciwbólowym wynosiły: 53% pacjentów, głównie paracetamol, amitryptylina i tramadol [Seventer 2006], 68% pacjentów, szczególnie kwas acetylosalicylowy, paracetamol [Dworkin 2003], 70% chorych, głównie paracetamol, amitryptylina, aspiryna, tramadol [Sabatowski 2004], nie podano dokładnych danych [Stacey 2008]. Natomiast w badaniu Achar 2012/2013 pacjenci nie mogli przyjmować innych leków analgetycznych przez cały okres trwania badania.

Ponadto w badaniu Seventer 2006, badaną populację stanowiła częściowo populacja polska (badanie przeprowadzone w wielu europejskich ośrodkach (76), w tym także w Polsce), jednak nie przedstawiono dla niej oddzielnych wyników.

We wszystkich badaniach pregabalinę podawano doustnie, a dawkowanie było zgodne z ChPL Lyrica i mieściło się w zakresie 150-600 mg/dz.

#### **Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy, na podstawie ograniczeń wymienionych w analizie wnioskodawcy:**

„We włączonych badaniach nie uwzględniono subpopulacji z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia, dlatego była to szersza populacja.”

Badanie porównujące skuteczność pregabaliny z amitryptyliną [Achar 2012/2013] w 2-6 miesiącu trwania terapii, przeprowadzone było metodą próby otwartej w jednym ośrodku (Indie). Badanie to było niskiej jakości (2/5 punkty w skali Jadad) z powodu braku zaślepienia i zastosowania metody próby otwartej oraz mało klarownego opisu metody randomizacji. Dodatkowym ograniczeniem analizy była mała populacja włączona do badania (50 osób), która charakteryzowała się nierównomiernym rozkładem płci (64% stanowili mężczyźni). Zbyt mała liczebność próby mogła być powodem nie uzyskania istotności statystycznej dla: całkowite ustąpienie objawów PHN po 6 miesiącach terapii. Ponadto do badania kwalifikowani byli jedynie pacjenci z PHN powyżej 40 r.ż. W badaniu przedstawiono ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa pregabaliny oraz amitryptyliny w PHN (brak informacji o rodzajach oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych).

Badania RCT z placebo jako komparatorem, otrzymały od 3 do 5 punktów (średnio 4,25 punktu) w skali Jadad, co wynikało z braku opisu metody randomizacji i/lub braku opisu metody zaślepienia. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Charakteryzowały się liczną populacją (łącznie N= 1048) pacjentów z PHN w wieku powyżej 18 lat. Grupy w poszczególnych badaniach wykazywały podobieństwo w momencie randomizacji. W większości badań PHN definiowana była jako ból utrzymujący się co najmniej przez 3 miesiące od wyleczenia zmian skórnych (wyjątek: badanie Sabatowski 2004 – kryterium włączenia była neuralgia popółpaścowa definiowana jako ból utrzymujący się co najmniej przez 6 miesięcy od wyleczenia pólpaścowych zmian skórnych).

Długość fazy randomizowanej była różna dla poszczególnych badań i wynosiła od 4 tyg. [Stacey 2008] przez 8 tyg. [Dworkin 2003 i Sabatowski 2004] do 13 tyg. [Seventer 2006]. Ponadto dawkowanie pregabaliny nie było identyczne, wyniki przedstawiano łącznie dla 300 mg/dz. i 600 mg/dz. [Dworkin 2003], dla dawki 150 mg/dz. i 300 mg/dz. [Sabatowski 2004], a także 600 mg/dz. [Seventer 2006] lub dla dawki 300 mg/dz. i w zakresie 150-600 mg/dz. (w zależności od uzyskiwanego efektu dla poszczególnego pacjenta) [Stacey 2008]. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiano oddzielnie dla każdej z dawek pregabaliny (wyjątek: Dworkin 2003, gdzie przedstawiano wyniki dla obu dawek łącznie).

#### **3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy**

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny i amitryptyliny/placebo w leczeniu neuralgii popółpaścowej po przynajmniej jednym niepowodzeniu wcześniejszą opcją leczenia, jednakże ze względu na charakter dostępnych badań klinicznych, przedstawione wyniki dotyczyły szerszej populacji (pacjentów z PHN ogólnie).

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Dodatkowo dla 4 badań z placebo przeprowadzono metaanalizę wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa

pregabaliny, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*), a w przypadku dużej heterogeniczności wyników stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem programu RevMan wersja 5.0.21 oraz StatsDirect ver. 2.7.7. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej.

Według opinii Agencji nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badań, które wpłynęłyby na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy. Jednak należy wspomnieć, że głównie w analizie bezpieczeństwa nie podano danych dla wszystkich zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniach (patrz informacje pod tabelami w roz. 3.3.2. i 3.3.3. AWA). W związku z czym w niniejszej AWA uzupełniono brakujące dane i przeprowadzono stosowne obliczenia w programie RevMan wersja 5.2.

### Ograniczenia jakości wyników w analizie klinicznej wg wnioskodawcy:

W odnalezionych badaniach nie uwzględniono subpopulacji i wyników dla populacji pacjentów z PHN z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania porównującego skuteczność pregabaliny z amitryptyliną [Achar 2012/2013], co uniemożliwiło wykonanie metaanalizy danych dotyczących skuteczności.

Dla badań RCT z placebo, pomimo ww. różnic dotyczących dawkowania czy długości fazy randomizowanej, przeprowadzono metaanalizy wyników otrzymanych przy różnych okresach obserwacji (jeżeli dany punkt końcowy występował przynajmniej w 2 badaniach). Wyniki skumulowano w metaanalizie dla wszystkich zastosowanych dawek pregabaliny, a także oddzielnie dla dawek 150 mg/dz., 300 mg/dz. i 600 mg/dz.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

#### pregabalina vs amitryptylina

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności pregabaliny vs amitryptylina - zmienne dyskretne [wg tab. 23-27 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Okres leczenia	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		PGB 150 mg/dz.	AMI 25 mg/dz.		
> 50% redukcja nasilenia bólu	po miesiącu	15/25 (60)	16/25 (64)	0,94 (0,61; 1,45)	-
≤ 50% redukcja nasilenia bólu		10/25 (40)	9/25 (36)	1,11 (0,55; 2,26)	-
> 75% redukcja nasilenia bólu	po 2 miesiącach	16/25 (64)	4/25 (16)	<b>4,0 (1,55; 10,29)</b>	<b>2,08 (1,40; 4,11)</b>
≤ 75% redukcja nasilenia bólu		9/25 (36)	21/25 (84)	<b>0,43 (0,25; 0,74)</b>	nd
≥ 80% redukcja nasilenia bólu		9/25 (36)	2/25 (8)	<b>4,50 (1,08; 18,77)</b>	<b>3,57 (2,02; 15,66)</b>
< 80% redukcja nasilenia bólu		16/25 (64)	23/25 (92)	<b>0,70 (0,51; 0,95)</b>	nd
≥ 90% redukcja nasilenia bólu	po 4 miesiącach	13/21 (62)	5/18 (28)	2,23 (0,98; 5,04)	-
< 90% redukcja nasilenia bólu		8/21 (38)	13/18 (72)	<b>0,53 (0,28; 0,98)</b>	nd
100% redukcja nasilenia bólu	po 6 miesiącach	11/21 (52)	7/19 (37)	1,42 (0,69; 2,91)	-
< 100% redukcja nasilenia bólu		10/21 (48)	12/19 (63)	0,75 (0,43; 1,33)	-

nd – nie dotyczy.

W badaniu Achar 2012 i 2013 pomiędzy pregabalina (150 mg/dz.) w porównaniu z amitryptyliną (25 mg/dz.) wykazano **istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia redukcji nasilenia bólu**: ponad 75% i co najmniej 75%, ponad 80% i co najmniej 80% po 2 miesiącach terapii oraz co najmniej 90% po 4 miesiącach terapii.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamienych statystycznie w prawdopodobieństwie osiągnięcia redukcji nasilenia bólu: ponad 50%, co najmniej 50% po 1 miesiącu leczenia, ponad 90% po 4 miesiącach leczenia, co najmniej 100% po 6 miesiącach terapii.

**pregabalina vs placebo****Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności pregabaliny (wszystkie dawki) vs placebo – zmienne dyskretne [wg tab. 13-14, 18, 22 i ryc. 5, 7, 11, 13 AKL wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	Metaanaliza	
		PGB	PLC		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Redukcja nasilenia bólu $\geq 30\%$	Dworkin 2003	55 <sup>B</sup> /88 (63)	21 <sup>B</sup> /84 (25)	<b>2,50 (1,67; 3,75)</b>	<b>2,32 (1,85; 2,91)</b>	<b>3,41 (2,78; 4,40)</b>
	Seventer 2006	121/275 (44,2)	16/93 (17,2)	<b>2,56 (1,61; 4,07)</b>		
	Stacey 2008	115/179 (64,25)	28/90 (31)	<b>2,07 (1,49; 2,86)</b>		
Redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$	Dworkin 2003	44 <sup>B</sup> /88 (50)	17 <sup>B</sup> /84 (20)	<b>2,47 (1,54; 3,97)</b>	<b>2,70 (2,04; 3,59)</b>	<b>4,74 (3,82; 6,24)</b>
	Sabatowski 2004	42/157 (26,75)	8/81 (10)	<b>2,71 (1,34; 5,49)</b>		
	Seventer 2006	83/275 (30,18)	7/93 (7,5)	<b>4,01 (1,92; 8,36)</b>		
	Stacey 2008	77/179 (43,02)	17/90 (18,4)	<b>2,28 (1,44; 3,61)</b>		
Przynajmniej minimalna poprawa ogólnego stanu zdrowia	Dworkin 2003	71/85 (84)	22/84 (26)	<b>3,19 (2,2; 4,62)<sup>E</sup></b>	<b>2,21 (1,10; 4,45)<sup>C</sup></b>	<b>3,23 (2,54; 4,45)</b>
	Seventer 2006	151/273 (55,31)	33/93 (35,6)	<b>1,56 (1,16; 2,09)<sup>E</sup></b>		
Duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia	Sabatowski 2004	54/157 (34,39)	11/81 (14)	<b>2,53 (1,40; 4,57)</b>	<b>2,08 (1,43; 3,05)</b>	<b>6,25 (4,38; 10,96)</b>
	Seventer 2006	79 <sup>B</sup> /273 (28,94)	15 <sup>B</sup> /93 (16,2 <sup>A</sup> )	<b>1,79 (1,09; 2,96)</b>		
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii	Dworkin 2003	0/89 (0)	6/84 (7,1)	0,07 (0,00; 1,27)	<b>0,19 (0,05; 0,73)<sup>D</sup></b>	nd
	Sabatowski 2004	1/157 (0,60)	7/81 (8,6)	<b>0,07 (0,01; 0,59)</b>		
	Seventer 2006	35/275 (12,7)	22/93 (23,7)	<b>0,54 (0,33; 0,87)</b>		
	Stacey 2008	1/179 (0,6)	4/90 (4,4)	0,13 (0,01; 1,11)		

<sup>A</sup> zgodnie z publikacją, <sup>B</sup> obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych z publikacji. <sup>C</sup>  $I^2=89\%$ . <sup>D</sup>  $I^2=57\%$ . <sup>E</sup> obliczenia analityka Agencji (RevMan 5.2.), nd – nie dotyczy.

Zarówno wyniki z poszczególnych RCT, jak i ich metaanaliza wykazały w grupie pregabaliny (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo **istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo: redukcji nasilenia bólu  $\geq 30\%$  (3 RCT), redukcji nasilenia bólu  $\geq 50\%$  (4 RCT), dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia (2 RCT)**. Metaanaliza 4 RCT wykazała w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo **znamiennie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii**. W analizie wyników z poszczególnych badań, w 2 na 4 RCT wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii na korzyść pregabaliny w porównaniu z placebo, natomiast w 2 pozostałych badaniach nie wykazano takich różnic. Wyniki 2 RCT wskazały na **istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej minimalnej poprawy ogólnego stanu zdrowia**, natomiast ich kumulacja charakteryzowała się znaczną heterogenicznością ( $I^2>75\%$ ). Autorzy AKL wnioskodawcy uzasadnili to prawdopodobnie różnym czasem trwania badań (8 i 13 tygodni).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy podano wyniki dla poszczególnych dawek pregabaliny, tj.: 150 mg/dz., 300 mg/dz., 600 mg/dz. w porównaniu z placebo, które były zgodne z powyższymi wynikami odnośnie  $>30\%$  redukcji nasilenia bólu<sup>1</sup>,  $>50\%$  redukcji nasilenia bólu<sup>2</sup>, dużej lub bardzo dużej

<sup>1</sup> odpowiednio RR=2,27 [95% CI: 1,35; 3,81] z 1 RCT: Seventer 2006; RR=2,05 [95% CI: 1,53; 2,75] z metaanalizy 2 RCT: Seventer 2006 i Stacey 2008; RR=3,04 [95% CI: 1,86; 4,94] z 1 RCT: Seventer 2006.

poprawy ogólnego stanu zdrowia<sup>3</sup>. Natomiast wyniki dla odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii były zgodne w stosunku do pregabaliny w dawce 300 mg/dz. i 600 mg/dz. w porównaniu do placebo<sup>4</sup>, natomiast dla dawki 150 mg/dz. nie wykazano różnic znamienych statystycznie w porównaniu do placebo<sup>5</sup>.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności pregabaliny vs placebo – zmienne ciągle [wg tab. 11-12, 15-16, 19-21 i ryc. 2, 4, 9 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].**

Punkt końcowy	Badanie	PGB		AMI		MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)	
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)			
Natężenie bólu w skali NRS [pkt.]	Dworkin 2003	88	3,60 (2,25)	84	5,29 (2,20)	<b>-1,69 (-2,36; 1,02)</b>	<b>-1,4 (-1,72; -1,07)</b>	
	Sabatowski 2004	157	4,96 <sup>A</sup> (2,00)	81	6,33 (1,98)	<b>-1,37 (-1,90; -0,84)</b>		
	Seventer 2006	273	4,90 <sup>A</sup> (2,29)	93	6,14 (2,22)	<b>-1,24 (-1,77; -0,71)</b>		
Natężenie bólu w skali VAS [mm]	Dworkin 2003	89	38,68 (27,36)	84	56,3 (26,85)	<b>-17,62 (-25,70; -9,54)</b>	<b>-13,94 (-18,84; -9,03)<sup>B</sup></b>	
	Sabatowski 2004	156	50,27 <sup>A</sup> (22,98)	80	62,05 (22,09)	<b>-11,78 (-17,96; -5,60)</b>		
	Stacey 2008 <sup>C</sup>	179	-35,41 <sup>A</sup> (bd)	90	-21,22 (bd)	-		
Zaburzenia snu [pkt.]	Dworkin 2003	88	1,93 (2,16)	84	3,51 (2,11)	<b>-1,58 (-2,22; -0,94)</b>	<b>-1,39 (-1,70; -1,08)</b>	
	Sabatowski 2004	157	2,98 <sup>A</sup> (1,91)	81	4,24 (1,89)	<b>-1,26 (-1,77; -0,75)</b>		
	Seventer 2006	273	2,70 <sup>A</sup> (2,10)	93	4,1 (2,03)	<b>-1,40 (-1,88; -0,92)</b>		
Zaburzenia snu w skali MOS [pkt.]	Dworkin 2003	85	26,63 (16,3)	82	36,43 (15,5)	<b>-9,8 (-14,49; -5,11)</b>	-	
Jakość życia (domeny) wg kwestionariusza SF-36	Sprawność fizyczna	Dworkin 2003	85	62,25 (18,07)	83	61,41 (17,31)	0,84 (-4,25; 5,93)	-
	Fizyczne ograniczenia		86	47,04 (38,21)	83	44,43 (37,26)	2,60 (-8,27; 13,48)	-
	Funkcjonowanie społeczne		86	78,15 (22,63)	83	74,68 (22,23)	3,47 (-3,02; 9,96)	-
	Ból fizyczny		86	55,14 (19,75)	83	46,14 (19,41)	<b>9,00 (3,33; 14,66)</b>	-
	Zdrowie psychiczne		86	77,53 (14,28)	83	73,73 (14,03)	3,81 (-0,28; 7,89)	-
	Ograniczenia emocjonalne		86	73,55 (36,82)	83	64,62 (36,17)	8,93 (-1,60; 19,46)	-
	Witalność		86	49,99 (17,53)	83	48,94 (17,13)	1,05 (-3,96; 6,05)	-
	Ogólna percepcja zdrowia		85	67,61 (14,57)	81	63,40 (14,22)	<b>4,21 (0,02; 8,40)</b>	-

<sup>2</sup> odpowiednio RR=3,03 [95% CI: 1,76; 5,23] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=2,60 [95% CI: 1,80; 3,75] z metaanalizy 3 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2006; RR=5,02 [95% CI: 2,35; 10,73] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>3</sup> odpowiednio RR=1,79 [95% CI: 1,16; 2,77] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006 (wyniki były różne: w publikacji Sabatowski 2004 dla niniejszego punktu końcowego podano  $p=0,064$ , natomiast wg obliczeń autorów AKL wnioskodawcy RR=2,27 [95% CI: 1,20; 4,30], w publikacji Seventer 2006 podano  $p=0,02$ , a wg wycień autorów AKL wnioskodawcy RR=1,43 [95% CI: 0,78; 2,60]); RR=2,16 [95% CI: 1,43; 3,27] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006 (w publikacji Seventer 2006 nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla tego punktu końcowego –  $p=0,08$ ); RR=2,25 [95% CI: 1,31; 3,87], Seventer 2006.

<sup>4</sup> odpowiednio RR=0,42 [95% CI: 0,24; 0,75] z metaanalizy 3 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008 (wyniki z poszczególnych badań nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami); RR=0,28 [95% CI: 0,12; 0,66] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>5</sup> RR=0,33 [95% CI: 0,03; 3,80] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006 (dla wyników z publikacji Sabatowski 2004 wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść pregabaliny  $p=0,014$ ).

Ból wg kwestionariusza SF-MPQ	Ból sensoryczny	Dworkin 2003	89	8,15 (6,89)	84	11,90 (6,78)	<b>-3,75 (-5,71; -1,79)</b>	-
	Ból afektywny		89	1,75 (2,55)	84	2,82 (2,57)	<b>-1,07 (-1,81; -0,33)</b>	-
	Całkowita liczba punktów		89	9,85 (8,96)	84	14,72 (8,80)	<b>-4,87 (-7,41; -2,34)</b>	-
	Natężenie obecnego bólu		89	1,58 (1,13)	84	1,98 (1,10)	<b>-0,40 (-0,71; -0,09)</b>	-
Depresja wg skali Zunga	Sabatowski 2004	151	47,16 (9,70)	77	50,64 (9,65)	<b>-3,48 (-6,13; -0,83)</b>	-	
Depresja-przygnębienie wg skali POMS <sup>D</sup>	Dworkin 2003	bd	6,70 (bd)	bd	8,47 (bd)	bd, p=0,051	-	

<sup>A</sup> średnia ważona, <sup>B</sup> I<sup>2</sup>=21%, <sup>C</sup> zmiana średniego natężenia bólu w skali VAS. <sup>D</sup> podano w AWA za publikacją źródłową.

Zarówno wyniki z poszczególnych RCT, jak i ich metaanaliza wykazały w grupie pregabaliny (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo **istotnie statystycznie: mniejsze średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali NRS (3 RCT), mniejsze średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali VAS (2 RCT), niższy wynik w średniej dobowej punktacji zaburzeń snu na końcu terapii (3 RCT)**. Dodatkowo na podstawie 1 RCT (Stacey 2008) podano, że w grupie pregabaliny zmiana średniego natężenia bólu wynosiła -35,41 mm, a w grupie placebo średnio -21,22 mm, jednak nie poinformowano o istotności statystycznej wyniku<sup>6</sup>.

Wyniki z 1 RCT (Dworkin 2003) wskazały, że pacjenci w grupie pregabaliny w porównaniu do placebo uzyskiwali **istotnie statystycznie niższy wynik dotyczący zaburzeń snu w skali MOS, lepsze wyniki mierzące jakość życia (kwestionariusz SF-36) w domenie: ból fizyczny i ogólna percepcja zdrowia, a także niższe wyniki w komponentach określających ból (kwestionariusz SF-MPQ), tj.: ból sensoryczny, ból afektywny, wynik ogólnie i natężenie obecnego bólu**. W badaniu tym pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie jakości życia w następujących domenach: sprawność fizyczna, fizyczne graniczenia, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, ograniczenia emocjonalne, witalność, a także w ocenie depresji-przygnębienia w skali POMS. W innym RCT (Sabatowski 2004) w grupie pregabaliny w porównaniu z grupą placebo pacjenci uzyskiwali istotnie statystycznie **niższe wyniki w ocenie depresji (skala Zunga)**.

Ponadto w AKL wnioskodawcy podano wyniki dla poszczególnych dawek pregabaliny, tj.: 150 mg/dz., 300 mg/dz., 600 mg/dz. w porównaniu z placebo, które były zgodne z powyższymi wynikami odnośnie zmniejszania średniego natężenia bólu na końcu terapii<sup>7</sup> oraz zaburzeń snu<sup>8</sup>. Dodatkowo w publikacji Sabatowski 2004 podano informacje o jakości życia, która była istotnie statystycznie lepsza w domenie zdrowie psychiczne w grupie pregabaliny 150 mg i 300 mg/dz. niż placebo (odpowiednio średnie różnice: 5,72 i 6,06; p=0,043 dla obu) oraz w domenie ból cielesny i witalność w grupie pregabaliny 300 mg/d w porównaniu z placebo (odpowiednio średnie różnice: 9,58; p=0,005 i 7,11, p=0,044).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki istotnie statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

#### **pregabalina vs amitryptylina**

W badaniu Achar 2012 i 2013 poinformowano, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie amitryptyliny była suchość w ustach (48%), a w grupie pregabaliny zawroty głowy (36%). Stwierdzono, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych była 1,6 razy wyższa w grupie amitryptyliny w porównaniu do pregabaliny (OR=1,64 [95% CI: 0,46; 5,97]). Zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W publikacji Achar 2012 podano, że żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w publikacji Achar 2013, że większość pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i w większości były to osoby z grupy amitryptyliny.

<sup>6</sup> W publikacji źródłowej podano, że poprawa w natężeniu bólu w skali VAS na zakończenie leczenia była większa w grupie pregabaliny w zmiennych dawkach (-37,55 mm; p<0,0001) i w stałych dawkach (-33,19 mm; p=0,0008) w porównaniu z grupą placebo (-21,22 mm).

<sup>7</sup> odpowiednio: RR=-1,05 [95% CI: -1,49; -0,60] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=-1,33 [95% CI: -1,77; -0,88] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=1,79 [95% CI: -2,43; -1,15] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>8</sup> odpowiednio: RR=-1,07 [95% CI: -1,49; -0,65] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006; RR=-1,34 [95% CI: -1,76; -0,93] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006; RR=-1,93 [95% CI: -2,53; -1,33] z 1 RCT: Seventer 2006.

## pregabalina vs placebo

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa pregabaliny (wszystkie dawki) vs placebo – zmienne dyskretne [wg tab. 28-46 i ryc. 17-46 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	Metaanaliza	
		PRE	PLC		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
≥1 zdarzenie niepożądane	Dworkin 2003	77 <sup>A</sup> /89 (87)	53 <sup>A</sup> /84 (63)	<b>1,37 (1,14; 1,65)</b>	<b>1,46 (1,25; 1,71)</b>	<b>5 (4; 7)<sup>F</sup></b>
	Stacey 2008	121 <sup>A</sup> /179 (67,6)	39 <sup>A</sup> /90 (43,3)	<b>1,56 (1,21; 2,02)</b>		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Sabatowski 2004	5/157 (3 <sup>A</sup> )	3/81 (3,7 <sup>A</sup> )	0,86 (0,21; 3,51)	1,18 (0,46; 3,01)	-
	Seventer 2006	10 <sup>A</sup> /275 (3,6)	2 <sup>A</sup> /93 (2,2)	1,69 (0,38; 7,58)		
	Stacey 2008	2 <sup>A</sup> /179 (1,1)	1 <sup>A</sup> /90 (1,1)	1,01 (0,09; 10,94)		
Poważne zdarzenia niepożądane	Seventer 2006	44/275 (16)	12/93 (13)	1,24 (0,69; 2,24) <sup>F</sup>	1,16 (0,71; 1,89) <sup>F</sup>	-
	Stacey 2008	14/179 (7,9)	7/90 (7,8)	1,01 (0,42; 2,40) <sup>F</sup>		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Dworkin 2003	28/89 (31,5)	4/84 (4,8)	<b>6,61 (2,42; 18,04)</b>	<b>2,57 (1,34; 4,93)<sup>B</sup></b>	<b>10 (6; 39)<sup>F</sup></b>
	Sabatowski 2004	21/157 (13,4)	8/81 (9,9)	1,35 (0,63; 2,92)		
	Seventer 2006	41/275 (14,9)	5/93 (5,4)	<b>2,77 (1,13; 6,81)</b>		
	Stacey 2008	21/179 (11,7)	5/90 (5,6)	2,11 (0,82; 5,42)		
Zawroty głowy	Dworkin 2003	25/89 (28,1)	10/84 (11,9)	<b>2,36 (1,21; 4,61)</b>	<b>2,48 (1,77; 3,47)<sup>C</sup></b>	
	Sabatowski 2004	31/157 (19,7)	12/81 (15)	1,33 (0,72; 2,45)		
	Seventer 2006	79/275 (28,7)	9/93 (9,7)	<b>2,97 (1,55; 5,68)</b>		
	Stacey 2008	49/179 (27,4)	6/90 (6,7)	<b>4,11 (1,83; 9,22)</b>		
Senność	Dworkin 2003	22/89 (24,7)	6/84 (7,1)	<b>3,46 (1,48; 8,11)</b>	<b>3,57 (2,20; 5,79)</b>	<b>8 (7; 11)<sup>F</sup></b>
	Sabatowski 2004	30/157 (19,1)	6/81 (7,7)	<b>2,58 (1,12; 5,94)</b>		
	Seventer 2006	42/275 (15,3)	4/93 (4,3)	<b>3,55 (1,31; 9,64)</b>		
	Stacey 2008	27/179 (15,1)	2/90 (2,2)	<b>6,79 (1,65; 27,91)</b>		
Obrzęki obwodowe	Dworkin 2003	17/89 (19,1)	2/84 (2,4)	<b>8,02 (1,91; 33,67)</b>	3,46 (0,96; 12,40) <sup>D</sup>	-
	Sabatowski 2004	12/157 (7,6)	0/81 (0)	12,97 (0,78; 216,39)		
	Seventer 2006	37/275 (13,5)	10/93 (10,8)	1,25 (0,65; 2,42)		
	Stacey 2008	6/179 (3,4)	1/90 (1,1)	3,02 (0,37; 24,68)		
Suchość w ustach	Dworkin 2003	10/89 (11,2)	2/84 (2,4)	<b>4,72 (1,07; 20,91)</b>	<b>4,39 (1,79; 10,74)</b>	<b>15 (10; 26)<sup>F</sup></b>
	Sabatowski 2004	14/157 (8,9)	3/81 (4)	2,41 (0,71; 8,14)		
	Seventer 2006	20/275 (7,3)	0/93 (0)	13,96 (0,85; 228,63)		
Ból głowy	Dworkin 2003	7/89 (7,9)	7/84 (8,3)	0,94 (0,35; 2,58)	1,46 (0,77; 2,79) <sup>E</sup>	-
	Sabatowski 2004	17/157 (10,8)	3/81 (4)	2,92 (0,88; 9,68)		
	Seventer 2006	9/275 (3,3)	3/93 (3,2)	1,01 (0,28; 3,67)		
Dezorientacja	Dworkin 2003	6/89 (6,7)	0/84 (0)	12,28 (0,70; 214,63)	<b>5,19 (1,29; 20,96)</b>	<b>30 (19; 80)<sup>F</sup></b>
	Seventer 2006	9/275 (3,3)	1/93 (1,1)	3,04 (0,39; 23,70)		
	Stacey 2008	4/179 (2,2)	0/90 (0)	4,55 (0,25; 83,59)		
Biegunka	Dworkin 2003	6/89 (6,7)	4/84 (4,8)	1,42 (0,41; 4,84)	1,27 (0,58; 2,78)	-
	Sabatowski 2004	8/157 (5,1)	4/81 (5)	1,03 (0,32; 3,32)		
	Seventer 2006	5/275 (1,8)	1/93 (1,1)	1,69 (0,20; 14,29)		
Astenia	Sabatowski 2004	7/157 (4,5)	4/81 (5)	0,90 (0,27; 2,99)	0,85 (0,39; 1,84)	-
	Seventer 2006	12/275 (4,4)	5/93 (5,4)	0,81 (0,29; 2,24)		
Przyrost masy ciała	Seventer 2006	19/275 (6,9)	0/93 (0)	13,28 (0,81; 217,85)	<b>12,98 (1,78; 94,79)</b>	-
	Stacey 2008	12/179 (6,7)	0/90 (0)	12,64 (0,76; 211,08)		
Ataksja	Dworkin 2003	6/89 (6,7)	0/84 (0)	12,28 (0,70; 214,63)	<b>13,28 (1,73; 101,58)</b>	-
	Seventer 2006	20/275 (7,3)	0/93 (0)	13,96 (0,85; 228,63)		
Niedowidzenie	Dworkin 2003	10/89 (11,2)	1/84 (1,2)	<b>9,44 (1,23; 72,14)</b>	<b>5,85 (1,45; 23,68)</b>	<b>19 (12; 47)<sup>F</sup></b>
	Seventer 2006	10/275 (3,6)	1/93 (1,1)	3,38 (0,44; 26,06)		
Podwójne widzenie	Seventer 2006	3/275 (1,1)	0/93 (0)	2,38 (0,12; 45,73)	3,40 (0,44; 26,57)	-
	Stacey 2008	4/179 (2,2)	0/90 (0)	4,55 (0,25; 83,59)		
Zaburzenia widzenia	Seventer 2006	6/275 (2,2)	0/93 (0)	4,43 (0,25; 77,85)	4,49 (0,58; 34,63)	-
	Stacey 2008	4/179 (2,2)	0/90 (0)	4,55 (0,25; 83,59)		
Ból	Seventer 2006	5/275 (1,8)	2/93 (2,2)	0,85 (0,17; 4,28)	1,15 (0,28; 4,67)	-

	Stacey 2008	2/179 (1,1)	0/90 (0)	2,53 (0,12; 52,10)		
Potliwość	Seventer 2006	1/275 (0,4)	3/93 (3,2)	0,11 (0,01; 1,07)	0,32 (0,04; 2,77) <sup>F, G</sup>	-
	Stacey 2008	2/179 (1,1)	1/90 (1,1)	1,01 (0,09; 10,94) <sup>F</sup>		
Zaburzenie chodu	Dworkin 2003	7/89 (7,9)	1/84 (1,2)	6,61 (0,83; 52,57)	<b>5,98 (1,11; 32,11)</b>	<b>25 (15; 73)<sup>F</sup></b>
	Seventer 2006	7/275 (2,5)	0/93 (0)	5,11 (0,29; 88,59)		
Zaburzenia koordynacji	Stacey 2008	2/179 (1,1)	0/90 (0)	2,53 (0,12; 52,11)	3,40 (0,42; 27,22) <sup>F</sup>	-
	Seventer 2006	6/275 (2,2)	0/93 (0)	4,43 (0,25; 77,85) <sup>F</sup>		
Amnezja	Stacey 2008	2/179 (1,1)	0/90 (0)	2,53 (0,12; 52,10) <sup>F</sup>	-	-
Drżenie	Stacey 2008	4/179 (2,2)	0/90 (0)	4,55 (0,25; 83,59) <sup>F</sup>	-	-
Nudności	Seventer 2006	3/275 (1,1)	5/93 (5,4)	<b>0,20 (0,05; 0,83)<sup>F</sup></b>	-	-
Obrzęk	Seventer 2006	11/275 (4,0)	3/93 (3,2)	1,24 (0,35; 4,35)	-	-
Obrzęk stawów	Stacey 2008	2/179 (1,1)	1/90 (1,1)	1,01 (0,09; 10,94)	-	-
Obrzęk twarzy	Seventer 2006	8/275 (2,9)	2/93 (2,2)	1,35 (0,29; 6,26)	-	-
Ospałość	Stacey 2008	2/179 (1,1)	0/90 (0)	2,53 (0,12; 52,11)	-	-
Splątanie	Stacey 2008	6/179 (3,4)	0/90 (0)	6,57 (0,37; 115,38) <sup>F</sup>	-	-
Stan euforyczny	Stacey 2008	4/179 (2,2)	0/90 (0)	4,55 (0,25; 83,60)	-	-
Stłuczenie	Stacey 2008	2/179 (1,1)	0/90 (0)	2,53 (0,12; 52,11)	-	-
Upadek	Stacey 2008	3/179 (1,7)	0/90 (0)	3,54 (0,18; 67,78)	-	-
Vertigo	Stacey 2008	6/179 (3,4)	0/90 (0)	6,57 (0,37; 115,39)	-	-
Wzdęcia	Seventer 2006	4/275 (1,5)	2/93 (2,2)	0,68 (0,13; 3,63)	-	-
Wzmożony apetyt	Stacey 2008	4/1799 (2,2)	1/90 (1,1)	2,01 (0,23; 17,73)	-	-
Zaburzenia mowy	Dworkin 2003	5/89 (5,6)	0/84 (0)	10,39 (0,58; 185,05)	-	-
Zaburzenia myślenia	Seventer 2006	8/275 (2,9)	1/93 (1,1)	2,71 (0,34; 21,35)	-	-
Zaburzenia pamięci	Stacey 2008	3/179 (1,7)	0/90 (0)	3,54 (0,18; 67,78)	-	-
Zaburzenia równowagi	Stacey 2008	7/179 (3,9)	0/90 (0)	7,58 (0,44; 131,31)	-	-
Zakażenia	Sabatowski 2004	7/157 (4,5)	0/81 (0)	7,78 (0,45; 134,62) <sup>F</sup>	-	-
Zaparcia	Seventer 2006	17/275 (6,2)	2/93 (2,2)	2,87 (0,68; 12,21)	-	-
Złe samopoczucie	Stacey 2008	6/179 (3,4)	0/90 (0)	6,57 (0,37; 115,39)	-	-
Zmęczenie	Stacey 2008	13/179 (7,3)	1/90 (1,1)	6,54 (0,87; 49,18)	-	-
Zmniejszenie stopnia świadomości	Stacey 2008	3/179 (1,7)	1/90 (1,1)	1,51 (0,16; 14,30)	-	-

<sup>A</sup> obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych z publikacji. <sup>B</sup> I<sup>2</sup>=53%. <sup>C</sup> I<sup>2</sup>=48%. <sup>D</sup> I<sup>2</sup>=63%. <sup>E</sup> I<sup>2</sup>=14%. <sup>F</sup> obliczenia analityka Agencji na podstawie dostępnych danych z publikacji (RevMan 5.2.). <sup>G</sup> I<sup>2</sup>=41%.

Zarówno wyniki z poszczególnych RCT, jak i ich metaanaliza wykazały w grupie pregabaliny (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo **istotnie statystycznie większe ryzyko** wystąpienia: **co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego i senności**. Wyniki metaanaliz wskazały w grupie pregabaliny w porównaniu do placebo także **znamienny statystycznie wzrost: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawrotów głowy, suchości w ustach, dezorientacji, przyrostu masy ciała, ataksji, niedowidzenia, zaburzenia chodu**. Natomiast wyniki z poszczególnych badań dla ww. zdarzeń niepożądanych były rozbieżne między sobą (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawroty głowy, suchość w ustach, niedowidzenie) lub wskazały na brak różnic istotnych statystycznie między technologiami (dezorientacja, przyrost masy ciała, ataksja, zaburzenia chodu).

W 1 z 4 RCT w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo wykazano **znamienny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych**, a w pozostałych badaniach nie wykazano takich różnic, natomiast metaanaliza tych wyników charakteryzowała się znaczną heterogenicznością (I<sup>2</sup>=63%). W 1 RCT w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo wykazano **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nudności**.

W poszczególnych badaniach, jak i kumulacji ich wyników pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, biegunki, astenii, podwójnego widzenia, zaburzenia widzenia, bólu, potliwości, zaburzenia koordynacji. W pojedynczych badaniach pomiędzy pregabalina a placebo nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie ryzyka wystąpienia: amnezji, drżenia, obrzęku, obrzęku stawów, obrzęku twarzy, ospałości, splątania, stanu euforycznego, stłuczenia, upadku, vertigo, wzdęć, zaparc, wzmożonego apetytu, zaburzenia mowy, zaburzenia myślenia,

zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, zakażenia, złego samopoczucia, zmęczenia, zmniejszenia stopnia świadomości.

Ponadto w AKL wnioskodawcy podano wyniki dla poszczególnych dawek pregabaliny, tj.: 150 mg/dz., 300 mg/dz., 600 mg/dz. w porównaniu z placebo, które były zgodne z ww. wynikami z metaanaliz. W grupie pregabaliny w porównaniu do placebo wykazano znamienne statystycznie wzrost ryzyka: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych<sup>9</sup> dla dawki 300 mg/dz. i 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 mg/dz.), zawrotów głowy<sup>10</sup> dla 300 mg/dz. i 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 mg/dz.), suchości w ustach<sup>11</sup> dla 150 mg/dz. i 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 300 mg/dz.), przyrostu masy ciała<sup>12</sup> dla 300 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 i 600 mg/dz.), ataksji<sup>13</sup> dla 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 i 300 mg/dz.). Pomiędzy pregabaliną w dawce 150, 300 i 600 mg/dz. a placebo nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: bólu głowy<sup>14</sup>, biegunki<sup>15</sup>, astenii<sup>16</sup>, podwójnego widzenia<sup>17</sup>, zaburzeń widzenia<sup>18</sup>, bólu<sup>19</sup>.

Natomiast wyniki dla pregabaliny w poszczególnych dawkach w porównaniu do placebo były inne niż te otrzymane z metaanaliz dla interwencji we wszystkich dawkach łącznie w porównaniu z placebo w stosunku do niektórych punktów końcowych. Wykazano znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia senności<sup>20</sup> w grupie pregabaliny w dawce 150 i 600 mg/dz. w porównaniu z placebo, natomiast nie wykazano takich różnic dla 300 mg/dz. W stosunku do obrzęków obwodowych<sup>21</sup>, dezorientacji<sup>22</sup>, niedowidzenia<sup>23</sup>, zaburzeń chodu<sup>24</sup> nie wykazano różnic istotne statystycznie dla żadnej dawki pregabaliny w porównaniu z placebo.

<sup>9</sup> odpowiednio: RR=1,26 [95% CI: 0,63; 2,54] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006; RR=2,48 [95% CI: 1,47; 4,18] z metaanalizy 3 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008 (w badaniach Seventer 2006 i Stacey 2008 wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść pregabaliny, a w Sabatowski 2004 – nieistotne statystycznie); RR=3,93 [1,53; 10,07] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>10</sup> odpowiednio: RR=1,18 [95% CI: 0,69; 2,04] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=2,99 [95% CI: 2,99 [2,00; 4,48] z metaanalizy 3 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008 (w publikacji Sabatowski wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej, natomiast w pozostałych – wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść pregabaliny); RR=3,79 [95% CI: 1,92; 7,46] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>11</sup> odpowiednio: RR=4,21 [95% CI: 1,35; 13,16] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006 (w badaniu Sabatowski 2004 nie wykazano różnic znamienych statystycznie, a w Seventer 2004 – wykazano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść pregabaliny); RR=2,79 [95% CI: 0,83; 9,42] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=23,76 [95% CI: 1,42; 397,28] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>12</sup> odpowiednio: RR=7,48 [95% CI: 0,39; 142,70] z 1 RCT: Seventer 2006; RR=12,74 [95% CI: 1,67; 96,90] z metaanalizy 2 RCT: Seventer 2006, Stacey 2008 (w badaniu Stacey 2008 nie wykazano różnic znamienych statystycznie, a w badaniu Seventer 2006 wyniki były istotne statystycznie); RR=17,56 [95% CI: 1,03; 299,83] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>13</sup> odpowiednio: RR=7,48 [95% CI: 0,39; 142,70] z 1 RCT: Seventer 2006; RR=12,34 [95% CI: 0,71; 216,09] z 1 RCT: Seventer 2006; RR=23,76 [95% CI: 1,42; 397,28] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>14</sup> odpowiednio: RR=2,23 [95% CI: 0,86; 5,73] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006; RR=1,16 [95% CI: 0,14; 9,65] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006; RR=1,16 [95% CI: 0,14; 9,65] z metaanalizy 2 RCT (I<sup>2</sup>=64%): Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=1,38 [95% CI: 0,32; 5,98] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>15</sup> odpowiednio: RR=1,85 [95% CI: 0,64; 5,36] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=0,58 [95% CI: 0,25; 2,87] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=0,34 [95% CI: 0,01; 8,34] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>16</sup> odpowiednio: RR=1,03 [95% CI: 0,42; 2,55] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=0,55 [95% CI: 0,19; 1,62] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=1,03 [95% CI: 0,31; 3,45] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>17</sup> odpowiednio: nie raportowano dla 150 mg/d; RR=7,16 [95% CI: 0,38; 138,58] z 1 RCT: Stacey 2008; RR=7,23 [95% CI: 0,38; 138,03] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>18</sup> odpowiednio: nie raportowano dla 150 mg/d; RR=4,75 [95% CI: 0,23; 97,60] z 1 RCT: Seventer 2006; RR=9,30 [0,51; 170,24] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>19</sup> odpowiednio (wyniki z 1 RCT: Seventer 2006): RR=1,07 [95% CI: 0,15; 7,42]; RR=1,42 [95% CI: 0,24; 8,33]; RR=0,19 [95% CI: 0,01; 3,90].

<sup>20</sup> odpowiednio: RR=4,21 [95% CI: 1,35; 13,16] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006 (wyniki z poszczególnych badań nie były istotne statystycznie); RR=2,79 [95% CI: 0,83; 9,42] z metaanalizy 3 RCT: Sabatowski 2004, Seventer 2006 i Stacey 2008 (w badaniach Stacey 2008 i Sabatowski 2004 wyniki były istotne statystycznie a w badaniu Seventer 2006 – nieistotne statystycznie); RR=23,76 [95% CI: 1,42; 397,28] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>21</sup> odpowiednio RR=1,36 [95% CI: 0,63; 2,93] z metaanalizy 2 RCT: Sabatowski 2004 i Seventer 2006; RR=3,05 [95% CI: 0,59; 15,64] z metaanalizy 3 RCT (I<sup>2</sup>=57%): Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008 (w badaniu Sabatowski 2004 wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść pregabaliny, w pozostałych nie wykazano takich różnic); RR=1,24 [95% CI: 0,56; 2,73] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>22</sup> odpowiednio: RR=3,21 [95% CI: 0,34; 30,25] z 1 RCT: Seventer 2006; RR=3,58 [95% CI: 0,60; 21,45] z metaanalizy 2 RCT: Seventer 2006 i Stacey 2008; RR=3,10 [95% CI: 0,33; 29,25] z 1 RCT: Seventer 2006.

<sup>23</sup> odpowiednio (wyniki z 1 RCT: Seventer): RR=2,14 [95% CI: 0,20; 23,16]; RR=2,85 [95% CI: 0,30; 26,89]; RR=5,17 [95% CI: 0,62; 43,36].

<sup>24</sup> odpowiednio: (wyniki z 1 RCT: Seventer 2006) RR=3,20 [95% CI: 0,13; 77,63]; RR=4,75 [0,23; 97,60]; RR=9,30 [95% CI: 0,51; 170,24].



### Informacje z ChPL Lyrica

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) podczas stosowania pregabaliny należą senność, zawroty głowy, bóle głowy.

Natomiast do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należą:

- ✓ Zapalenie jamy nosowo-gardłowej;
- ✓ Zwiększenie apetytu;
- ✓ Nastroj euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido;
- ✓ Ataksja, zaburzenia koncentracji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zanurzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parastezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenie równowagi, letarg;
- ✓ Nieostre widzenie, podwójne widzenie;
- ✓ Zawroty głowy;
- ✓ Wymioty, nudności\*, zaparcie, biegunka\*, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej;
- ✓ Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi;
- ✓ Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występujące po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
- ✓ Zwiększenie masy ciała.

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów. Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabalina, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

\* dodatkowe reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy w celu pełnej oceny bezpieczeństwa pregabaliny (Lyrica) przeszukano strony EMA, URPL i FDA. W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania na stronie FDA odnaleziono 5 komunikatów, natomiast na stronach URPL oraz EMA nie odnaleziono dodatkowych informacji dla omawianej technologii. Jednak wnioskodawca nie odnalazł 2 ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na stronie EMA, w tym jeden zawiera istotne, nieodnalezione wcześniej zalecenia dot. stosowania pregabaliny i został opublikowany przed datą zakończenia raportu [EMA 2014]. Natomiast drugi dokument [EMA 2008] zawiera identyczne informacje jak te odnalezione przez wnioskodawcę na stronie FDA [FAD 2009]. Odnalezione przez analityka Agencji informacje na niniejszych stronach (do dn. 17.04.2015 r.) zostały opisane poniżej.

#### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opracowane na podstawie komunikatów odnalezionych na stronach URPL, EMA, FDA:**

FDA oraz EMA zaleca wprowadzenie zmian do ChPL (rozdział: ostrzeżenia oraz informacje dla pacjenta) o informacje nt. możliwego ryzyka występowania myśli oraz zachowań samobójczych w wyniku stosowania leków przeciwpadaczkowych i przeciwdrgawkowych, w tym produktu Lyrica [FDA 2014, FDA 2009, FDA 2009a, FDA 2008, EMA 2008]. Pracownikom służby zdrowia zaleca się również monitorowanie tych pacjentów w tym kierunku oraz informowania pacjentów o zwiększonym ryzyku występowania myśli oraz zachowań samobójczych [EMA 2008, FDA 2009]. FDA wskazuje także, iż wymaga od producentów leków przeciwpadaczkowych i przeciwdrgawkowych opracowania przewodnika skierowanego do pacjentów, dotyczącego bezpieczeństwa i stosowania tych leków [FDA 2014, FDA 2011, FDA 2009].

Z powodu wpływu pregabaliny na macicę pacjentkom powinno udzielać się informacji nt. skutków działanie produktu Lyrica [FDA 2009a]. Wobec matek karmiących zaleca się, aby lekarze rekomendowali ciężarnym pacjentkom przyjmującym lek zarejestrowanie się w rejestrze NAAED (ang. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register*) [FDA 2009a]. Dla tej grupy pacjentek od niedawna dostępne są nowe dane wskazujące, że pregabalina wydzielana jest do mleka, dlatego CHMP zaleca zaktualizowanie ChPL o te informacje. W tym przypadku należy podjąć decyzję by zaprzestać karmienia piersią w trakcie terapii pregabalina lub zaprzestać podawania pregabaliny, biorąc pod uwagę odpowiednio korzyść dla kobiety otrzymującej terapię tym lekiem oraz korzyść dla

dziecka karmionego piersią [EMA 2014]. FDA informuje także o działaniach niepożądanych raportowanych po wprowadzeniu pregabaliny (Lyrica) do obrotu - ginekomastii i powiększeniu piersi [FDA 2011].

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do AKL wnioskodawcy włączono 1 RCT, słabej jakości, porównujące pregabalinę z amitryptyliną w populacji pacjentów z PHN trwającą co najmniej miesiąc. Ponadto w AKL wnioskodawcy uwzględniono 4 RCT, porównujące pregabalinę do placebo wśród pacjentów z PHN.

Pregabalina (150 mg/dz.) w porównaniu z amitryptyliną (25 mg/dz.) była związana z istotnie statystycznie **większym prawdopodobieństwem osiągnięcia redukcji nasilenia bólu: >75% i ≤75%, >80% i ≤80%** po 2 miesiącach terapii oraz **≤90%** po 4 miesiącach terapii (1 RCT). Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w prawdopodobieństwie osiągnięcia redukcji nasilenia bólu: >50%, ≤50% po 1 miesiącu leczenia, ≥90% po 4 miesiącach leczenia, ≤100% po 6 miesiącach terapii (1 RCT).

Pregabalina (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo była związana z istotnie statystycznie **większym prawdopodobieństwem: redukcji nasilenia bólu ≥30%** (metaanaliza 3 RCT), **redukcji nasilenia bólu ≥50%** (metaanaliza 4 RCT), **dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia** (metaanaliza 2 RCT), **przynajmniej minimalnej poprawy ogólnego stanu zdrowia** (2 RCT), a także ze znamiennej statystycznie **mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii** (metaanaliza 4 RCT). Dla pregabaliny (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo wykazano również istotnie statystycznie **mniejsze: średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali NRS** (metaanaliza 3 RCT), **średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali VAS** (metaanaliza 2 RCT), **średnie dobowe zaburzenia snu na końcu terapii** (metaanaliza 3 RCT), **średnie zaburzenia snu w skali MOS** (1 RCT), **średnie wyniki w ocenie depresji w skali Zung** (1 RCT), **średnie wyniki w czterech komponentach oceniających ból wg SF-MPQ - ból sensoryczny, ból afektywny, wynik ogólnie i natężenie obecnego bólu** (1 RCT) oraz **znamienne statystycznie lepsze wyniki** w dwóch domenach jakości życia wg SF-36 – **ból fizyczny i ogólna percepcja zdrowia** (1 RCT). Pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w ocenie jakości życia w domenach, tj.: sprawność fizyczna, fizyczne graniczenia, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, ograniczenia emocjonalne, witalność, a także w ocenie depresji-przygnębienia w skali POMS (1 RCT).

Wyniki z poszczególnych badań były zgodne z wynikami metaanaliz dla ww. punktów końcowych. Wyjątkiem było przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii, dla którego w 2 z 4 RCT nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami.

Pregabalina związana była najczęściej z występowaniem zawrotów głowy (36%), natomiast amitryptylina z suchością w ustach (48%) (1 RCT). Leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerywało więcej pacjentów z grupy amitryptyliny, jednak w badaniu nie podano konkretnych wartości.

Pregabalina (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo związana była z istotnie statystycznie **większym ryzykiem wystąpienia: senności, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawrotów głowy** (metaanaliza 4 RCT), **suchości w ustach, dezorientacji** (metaanaliza 3 RCT), **co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, przyrostu masy ciała, ataksji, niedowidzenia, zaburzenia chodu** (metaanaliza 2 RCT), **obrzęków obwodowych** (1 RCT), a także znamiennej statystycznie **mniejszym ryzykiem wystąpienia nudności** (1 RCT). Wnioski z ww. metaanaliz były zgodne z wnioskami z wszystkich badań oceniających ≥ 1 zdarzenie niepożądane i senność oraz z niektórymi RCT oceniającymi: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawroty głowy, suchość w ustach, niedowidzenie (w pozostałych RCT nie wykazano różnic). Natomiast dla pozostałych ww. punktów końcowych wnioski z poszczególnych badań (nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami) nie były zgodne z wnioskami z metaanaliz.

Pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w stosunku do: ciężkich zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, biegunki (metaanaliza 3 RCT), poważnych zdarzeń niepożądanych, astenii, podwójnego widzenia, zaburzenia widzenia, bólu, potliwości, zaburzenia koordynacji (metaanaliza 2 RCT), obrzęków obwodowych (3 RCT), amnezji, drżenia, obrzęku, obrzęku stawów, obrzęku twarzy, ospałości, splątania, stanu euforycznego, słuczenia, upadku, vertigo, wzdęć, zaparc, wzmożonego apetytu, zaburzenia mowy, zaburzenia myślenia, zaburzenia pamięci,

zaburzenia równowagi, zakażenia, złego samopoczucia, zmęczenia, zmniejszenia stopnia świadomości (pojedyncze RCT).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy wykonano walidację konwergencji. Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pregabaliny we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 19.01.2015,
- Cochrane Library: do 19.01.2015. Korzystano także z referencji odnalezionych publikacji.

Do przeglądu włączano analizy ekonomiczne (pełne teksty w języku angielskim, niemieckim, francuskim, polskim) uwzględniające koszty i efekty zdrowotne dla porównania pregabaliny z amitryptyliną u pacjentów z neuralgią popółpaścową. Ze względu na brak analiz ekonomicznych, które spełniałyby powyższe kryteria selekcji, rozszerzono je w obrębie komparatora o leki stosowane w ww. wskazaniu.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 7 analiz ekonomicznych, z których w ocenie Agencji jedna nie spełniała kryteriów włączenia ze względu na zbyt szeroką populację (pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym). W większości analiz ekonomicznych dane dotyczące skuteczności pochodzą z różnych badań dla większości porównań, co obniża wiarygodność analiz ekonomicznych.

W dniu 13.04.2015 r. w Agencji przeprowadzono kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie w ww. bazach danych, w wyniku którego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, spełniających kryteria włączenia określone przez wnioskodawcę.

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg tab. 33 AE wnioskodawcy].

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Armstrong 2011 (abstrakt)	USA	plastry z kapsaicyną (8%), pregabalina, TLPD (z wyjątkiem amitryptyliny), plastry z lidokainą, duloksetyna, gabapentyna	Model: ze stanami Markowa Perspektywa: płatnika Horizont: 1 rok	Liczba zyskanych QALY dla pregabaliny była większa niż dla gabapentyny, duloksetyny, ale mniejsza niż dla pozostałych komparatorów. Koszt stosowania pregabaliny był mniejszy niż koszt plastrów, natomiast większy niż pozostałych komparatorów. Iloraz kosztów i efektów zdrowotnych dla pregabaliny był mniejszy niż dla plastrów, natomiast większy w porównaniu z pozostałymi komparatorami.
Liedgens 2008	Niemcy	plastry z lidokainą (5%), pregabalina (300 lub 600 mg), gabapentyna	Model: ze stanami Markowa Perspektywa: płatnika Horizont: 6 miesięcy	Liczba zyskanych QALY dla pregabaliny była większa niż dla gabapentyny, ale mniejsza niż dla plastrów. Koszty stosowania pregabaliny w dawce 300 mg były mniejsze niż koszt plastrów, natomiast większe w porównaniu z gabapentyną. Stosowanie pregabaliny w dawce 600 mg było najdroższe spośród ocenianych interwencji. Wartość ICUR dla plastrów względem pregabaliny w dawce 300 mg wyniosła 766 euro/QALY. Terapia plastrami dominowała nad terapią pregabalina w dawce 600 mg. W publikacji nie podano wartości ICUR dla porównania pregabaliny z gabapentyną. Próg efektywności kosztowej przyjęty przez autorów analizy to 20 000 euro/QALY.
O'Connor 2007	USA	dezypramina, pregabalina (450 mg), gabapentyna	Model: decyzyjny Perspektywa: płatnika Horizont: 3 miesiące	Dezypramina dominowała nad pregabalina i gabapentyną. Gabapentyna była bardziej efektywna, ale droższa niż pregabalina. ICUR dla gabapentyny względem pregabaliny wyniósł 216 000 dolarów/QALY (określone przez autorów jako brak efektywności kosztowej gabapentyny).
Ritchie 2010	Wielka Brytania	plastry z lidokainą (5%), pregabalina (ok. 63% stosowało dawkę 600 mg)	Model: ze stanami Markowa Perspektywa: płatnika Horizont: 6 miesięcy	Terapia plastrami to większy zysk QALY z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa terapii (brak różnic w skuteczności w badaniu będącym źródłem danych o skuteczności). Koszt terapii pregabalina jest mniejszy niż koszt terapii plastrami. ICUR dla plastrów wyniósł 2925 funtów/QALY w porównaniu do

				pregabaliny. Próg opłacalności określono na poziomie 20 000-30 000 funtów/QALY.
Smith 2007	USA	Oceniano sekwencje terapii z użyciem TLPD, pregabaliny, gabapentyny, tramadolu i opioidów	Model: decyzyjny ze stanami Markowa Perspektywa: społeczna Horyzont: dożywotni	W analizie badano kosztową efektywność rekomendowanej sekwencji leczenia. W grupie pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej najefektywniejsze jest rozpoczęcie terapii od TLPD, następnie zastosowanie gabapentyny. W grupie pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (brak stosowania w tej grupie TLPD) najefektywniejsze jest rozpoczęcie terapii gabapentyną. Pregabalina, tramadol i opioidy powinny być stosowane w dalszej kolejności.
Tarride 2006	Kanada	pregabalina (średnio: 430 mg, zakres: 150-600 mg), gabapentyna (średnio: 2400 mg, zakres 900-3600 mg)	Model: ze stanami Markowa Perspektywa: płatnika Horyzont: 12 tygodni	Terapia pregabalina dominuje nad terapią gabapentyną.

W jednej analizie horyzont czasowy był dożywotni, a w pozostałych był co najwyżej roczny. W analizach korzystano z modelu decyzyjnego, modelu ze stanami Markowa lub modelu decyzyjnego ze stanami Markowa. Technologiami porównywanymi do pregabaliny były: gabapentyna, plastry z lidokainą (5%), tramadol, plastry z kapsaicyną (8%), dezypramina, TLPD, duloksetyna lub terapia standardowa. W dwóch analizach (Liedgens 2008, Ritchie 2010) pregabalina była nieopłacalna względem plastrów. W jednej analizie (O'Connor 2007) pregabalina została zdominowana przez dezypraminę. W dwóch analizach (O'Connor 2007, Tarride 2006) pregabalina była opłacalna w porównaniu do gabapentyny). W 1 analizie (Smith 2007) uznano, że efektywne jest podanie pregabaliny po gabapentynie. W 1 analizie CER dla pregabaliny był niższy niż dla plastrów, natomiast wyższy niż dla duloksetyny, gabapentyny oraz TLPD.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem AE wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej pregabaliny stosowanej w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową (PHN) po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii w porównaniu z amitryptyliną.

##### Technika analityczna

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

Porównywanymi interwencjami były pregabalina i amitryptylina.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym.

##### Dyskontowanie

Wyników nie dyskontowano ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku.

##### Koszty

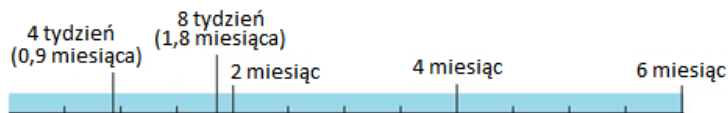
W modelu wzięto pod uwagę następujące kategorie kosztów:

- koszty leków
  - pregabalina,
  - amitryptylina,
  - opioidy;
- koszty pozalekowe
  - porady ambulatoryjne,
  - hospitalizacja.

## Model

Model zbudowano tak by uwzględnić punkty końcowe badania Achar 2012/2013, gdyż badanie to było jedynym RCT, które pozwoliło porównać pregabalinę z amitryptyliną. Zbudowany model jest modelem decyzyjnym, w którym czas leczenia podzielono na etapy zgodne z punktami czasowymi oceny w badaniu Achar 2012/2013 (Ryc. 1).

Ryc. 1. Punkty czasowe oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z badaniem Achar 2012/2013



W modelu pacjenci po rozpoczęciu terapii pregabalina lub amitryptylina kontynuują leczenie, gdy obserwowana jest korzyść z leczenia, tj. odpowiedź satysfakcjonująca lub nie dochodzi do przerwania leczenia (z powodu braku skuteczności). Pacjenci przerywający leczenie rozpoczynają leczenie II linią, którą stanowią opioidy. Przerwanie leczenia opioidami powoduje zakończenie leczenia. Możliwe zmiany terapii przedstawiono graficznie (Ryc. 2).

Ryc. 2. Możliwe zmiany stosowanej terapii w modelu



Model został stworzony w programie MS Excel. Dane dotyczące efektu klinicznego dla porównania pregabaliny z amitryptylina pochodzą z badania Achar 2012/2013, a dla opioidów z badania Snedecor 2014. W analizie podstawowej wartości użyteczności pochodzą z badania Serpell 2014, które dotyczyło chorych na neuralgię popółpaścowa od 50 roku życia z populacji Zjednoczonego Królestwa. Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe oraz walidacji konwergencji. Nie przeprowadzili walidacji zewnętrznej ze względu, że „horyzont analizy w scenariuszu podstawowym odpowiada okresowi obserwacyjnemu w badaniu i tym samym nie było konieczności ekstrapolacji danych”. W AE wnioskodawcy znalazła się również deterministyczna analiza wrażliwości, która została przedstawiona w rozdziale 4.5.3 niniejszej AWA.

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podstawie tab. 41 AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość					Źródło	
Horyzont czasowy	6 miesięcy					Achar 2012/2013, ankieta wnioskodawcy	
Odsetek pacjentów z ciężkim/umiarkowanym bólem w chwili rozpoczęcia leczenia	0,86/0,14					Achar 2012/2013	
Odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą	Punkt czasowy oceny [miesiące]	0,9	1,8	2	4	6	Achar 2012/2013
	Poziom redukcji bólu zdefiniowany jako satysfakcjonująca odpowiedź na leczenie	>50%	>75%	>80%	>90%	100%	
	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią:	60%	64%	36%	61,91%	52,38%	

## neuralgia popółpaścowa w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii

	pregabalina						
	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: amitryptylina	64%	16%	8%	27,78%	36,84%	
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia (stan na moment oceny)	Punkt czasowy oceny [miesiąc]	0,9	1,8	2	4	6	Achar 2012/2013
	pregabalina	6,19%	12,00%	12,00%	16,00%	16,00%	
	amitryptylina	8,35%	16,00%	16,00%	24,00%	24,00%	
RR versus placebo dla >50% zmniejszenia bólu	pregabalina 150 mg					2,24	Snedecor 2014
	tramadol					2	
Zaprzestanie leczenia opioidem	36,5 %					Oszacowanie autorów analizy wnioskodawcy na podstawie Snedecor 2014 oraz Achar 2012/2013	
Użyteczność		Łagodny		Umiarkowany		Ciężki	Serpell 2014
	Wartość użyteczności	0,73		0,65		0,38	
Dawka pregabaliny	150 mg					Achar 2012/2013	
Dawka amitryptyliny	25 mg					Achar 2012/2013	
Koszt mg leku	Substancja czynna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna			MZ 2015a i dane wnioskodawcy
	pregabalina (z RSS)						
	pregabalina (bez RSS)						
	amitryptylina	0,001		0,006			
Udział morfiny we wlewie w sprzedaży DDD wg WHO	24,60%					Dane NFZ o refundacji z okresu styczeń-październik 2014	
Udział morfiny w leczeniu neuralgii popółpaścowej						ankieta wnioskodawcy	
Dawki opioidów	Substancja czynna			Dawka [mg]*			
	fentanyl (plastry)			1			ChPL Durogesic, Fenta MX, Fentanyl Actavis, Matrifen
	morfina w tabletkach			91			Raja 2002
	morfina we wlewie			30			DDD wg WHO
	oksykodon			45			Watson 1998
	tramadol			275,5			Boureau 2003
	tramadol z paracetamolem			275,5			jak dla tramadolu (założenie)
	buprenofiryna (tabletki)			1,2			DDD wg WHO
	buprenofiryna (plastry)			1			ChPL Bunondol, Transtec
dihydrokodeina			150			WHO	
Koszt mg opioidu	Substancja czynna		Koszt mg dla NFZ [zł]*	Koszt mg dla perspektywy wspólnej [zł]*			MZ 2015a
	fentanyl (plastry)		5,22	5,713			
	morfina w tabletkach		0,039	0,044			
	morfina we wlewie		0,0648	0,088			
	oksykodon		0,109	0,123			
	tramadol		0,005	0,008			
	tramadol z paracetamolem		0,005	0,007			
	buprenofiryna (tabletki)		2,07	2,957			
	buprenofiryna (plastry)		4,307	4,779			
dihydrokodeina		0,009	0,013				
Udział w terapii	Substancja czynna			Udział wg ekspertów			ankieta wnioskodawcy
	fentanyl (plastry)						
	oksykodon						
	tramadol						
	tramadol z paracetamolem						
	buprenofiryna (tabletki)						
	buprenofiryna (plastry)						
dihydrokodeina							
Koszt hospitalizacji	1511,49					JGP A31	
Koszt porady	30,31					Zarządzenia Prezesa NFZ nr 79/2014/DSOZ	

		(W11 Świadczenie specjalistyczne I-go typu)
Odsetek pacjentów hospitalizowanych w roku	■	ankieta wnioskodawcy
Średnia liczba porad w roku	■	ankieta wnioskodawcy

\* 1 dzień terapii zamiast mg dla leków w postaci plastrów.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Główne ograniczenia analizy ekonomicznej są związane z wykorzystanym źródłem danych o skuteczności terapii. Dane pochodziły z jednego badania - Achar 2012/2013 które otrzymało 2 punkty w skali Jadad. Niższa ocena wynikała z braku zaślepienia w badaniu oraz mało klarownego opisu metody randomizacji. Problem słabej jakości w badaniach w bólu neuropatycznym podkreślono w kilku przeglądach Cochrane. Przykładowo w przeglądzie Cochrane dla amitryptyliny podkreślano, że zalecenia dotyczące stosowania tego leku w bólu neuropatycznym są oparte na dowodach słabej jakości. Dodatkowo większość badań porównuje interwencje z placebo a nie z aktywnym komparatorem, co utrudnia wykonanie analiz ekonomicznych. Z uwagi na powyższe w odnalezionych analizach ekonomicznych dla neuralgii popółpaścowej wykorzystywano dane z badań RCT nie porównujących bezpośrednio ocenianych interwencji. Dane te nie są korygowane o efekt placebo, co zmniejsza wiarygodność takich analiz. Choć badanie Achar 2012/2013 jest badaniem o niskiej ocenie w skali Jadad, to jako jedyne pozwala odpowiedzieć na zadane pytanie kliniczne o różnice w skuteczności pomiędzy pregabalina a amitryptylina. Porównanie bezpośrednie zapewnia, że przyjęto takie same kryteria włączenia oraz kryteria oceny punktów końcowych. Korzystanie z danych z różnych badań dla porównywanych interwencji zgodnie z gradacją dowodów naukowych byłoby korzystaniem z mniej wiarygodnych danych w sytuacji dostępności badania RCT porównującego bezpośrednio interwencje. W związku z powyższym zbudowanie modelu na podstawie informacji z badania Achar 2012/2013 mimo niskiej oceny w skali Jadad, jest najlepszym z dostępnych rozwiązań.

Nie odnaleziono użyteczności w pełni odpowiadających punktowi końcowemu badania Achar 2012/2013. W badaniu tym oceniono odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą, która została zdefiniowana przez autorów badania jako redukcja nasilenia bólu w określonym punkcie obserwacyjnym badania. Biorąc pod uwagę powiązanie tego punktu końcowego z nasileniem bólu uznano, że użyteczności uzależnione od nasilenia bólu będą mogły właściwie określić jakość życia modelowanej populacji. Do badania Achar 2012/2013 włączono pacjentów z ciężkim (86%) lub umiarkowanym nasileniem bólu. Z uwagi na szerszy zakres skali w publikacji Serpell 2014 (niż w pozostałych odnalezionych zestawach użyteczności) dla stanu z łagodnym nasileniem bólu (do 4) praktycznie wszyscy pacjenci z >50% redukcją nasilenia bólu kwalifikują się do stanu „łagodny ból”.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populację określono zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Jednak w badaniu Achar 2012/2013, które stanowi podstawę analizy ekonomicznej, nie doprecyzowano, w której linii leczenia leki podawane były pacjentom.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano	TAK	-

<b>z właściwym komparatorem?</b>		
<b>Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?</b>	TAK	-
<b>Czy określono perspektywę analizy?</b>	TAK	-
<b>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</b>	TAK	-
<b>Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?</b>	TAK	W badaniu Achar 2012/2013 wykazano wyższość pregabaliny nad amitryptyliną w kontekście odsetka pacjentów uzyskujących powyżej 75-procentową poprawę po 8 tygodniach leczenia, 80-procentową po 2 miesiącach i 90-procentową po 4 miesiącach.
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	TAK	Horyzont czasowy jest zgodny z badaniem Achar 2012/2013 i wynosi 6 miesięcy. Zgodnie z opiniami ekspertów zapytanych przez wnioskodawcę średni czas trwania terapii pregabalina wynosi [redacted]. Również eksperci zapytani przez Agencję wskazali, że neuralgia popółpaścowa trwa zwykle do 6 miesięcy.
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	TAK	-
<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	TAK	W analizie nie uwzględniono działań niepożądanych leków, co zostało opisane w rozdziale 4.4. niniejszej AWA.
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	TAK	-
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	TAK/?	Uwagi odnośnie użyteczności stanów zdrowia umieszczono w rozdziale 4.4 niniejszej AWA.
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	NIE	-

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji); \*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu nie odnaleziono błędów.

Podstawowym ograniczeniem AE wnioskodawcy było zaczerpnięcie większości danych do modelu z badania Achar 2012/2013, które otrzymało 2/5 punktów w skali Jadad. Badanie to zostało przeprowadzone na niewielkiej populacji (25 osób w każdym z ramion), a co za tym idzie możliwość wyciągania definitywnych wniosków na podstawie tego badania jest ograniczone.

Należy zwrócić również uwagę na punkty końcowe badania Achar 2012/2013, w którym satysfakcjonująca redukcja bólu zależała od czasu rozpoczęcia badania, a użyteczności wzięte pod uwagę w analizie dotyczyły stopnia nasilenia bólu, a nie redukcji bólu. Z informacji podanych w badaniu Achar 2012/2013 dotyczącej populacji wyjściowej wynika, że już 50-procentowa redukcja bólu oznacza dla większości pacjentów łagodny ból zgodnie z badaniem dotyczącym użyteczności Serpell 2014. Podczas gdy w modelu osoby, u których wystąpiła 50-procentowa redukcja bólu w pierwszym punkcie czasowym, a nie wystąpiła 75-procentowa redukcja bólu w drugim punkcie czasowym przypisani są w drugim cyklu do stanu użyteczności odpowiadającemu umiarkowanemu bólowi, które przy wykorzystanych dowodach naukowych działa na korzyść interwencji.



Ograniczeniem analizy jest również brak rozważenia działań niepożądanych. Co prawda według badania Achar 2012/2013, więcej zdarzeń niepożądanych ogółem występowało u pacjentów leczonych amitryptyliną, ale w tym badaniu nie podano dokładnych danych na temat rodzajów zdarzeń niepożądanych. W badaniu Achar 2012/2013 podano jedynie informację o najczęstszych zdarzeniach niepożądanych w obu grupach (suchość ust u 48 % pacjentów leczonych amitryptyliną i zawroty głowy u 36 % pacjentów leczonych pregabalina).

Innym ograniczeniem analizy jest brak przetestowania w analizie wrażliwości parametrów dotyczących rezygnacji z leczenia, które również zostały zaczerpnięte z badania Achar 2012/2013, a które nie są istotne statystycznie. Innym parametrem, który nie został dostatecznie dobrze przetestowany w analizie wrażliwości jest dawka leku Lyrica. Maksymalne dzienne dawkowanie zgodnie z ChPL wynosi 600 mg, podczas gdy w analizie wrażliwości przetestowano jedynie 300 mg. Należy jednak zwrócić uwagę na brak danych porównujących pregabalina w dawce większej niż 150 mg z amitryptyliną.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania pregabaliny z amitryptyliną w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym [wg modelu wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	Pregabalina	Amitryptylina
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,340	0,328

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania pregabaliny z amitryptyliną w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym (PLN, bez RSS/z RSS) [wg modelu wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Pregabalina	Amitryptylina
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszt leku		5,58
Koszt leków II linii	42,63	61,31
Koszt pozalekowy	183,28	183,28
<b>Koszty łączne</b>		250,17
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Koszt leku		22,32
Koszt leków II linii	52,33	75,27
Koszt pozalekowy	183,28	183,28
<b>Koszty łączne</b>		280,86

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (PLN, bez RSS/z RSS) [wg modelu wnioskodawcy].

Parametr	Pregabalina vs Amitryptylina
Różnica wyników zdrowotnych	<b>QALYG: 0,012</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>69 691,29 /</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>74 671,57 /</b>

W analizie podstawowej ICUR wyniósł 69 691,29 PLN bez RSS i [ ] z RSS z perspektywy NFZ oraz 74 671,57 PLN bez RSS i [ ] z RSS z perspektywy wspólnej.

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, ceny progowe zbytu netto produktów leczniczego Lyrica podano w poniższej tabeli.

Tabela 25. Progowe ceny zbytu netto (PLN, bez RSS/z RSS) [wg modelu wnioskodawcy].

Opakowanie [PLN]	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Lyrica 75 mg x 14 kaps	63,68 / [ ]	59,70 / [ ]
Lyrica 75 mg x 56 kaps	254,73 / [ ]	238,78 / [ ]
Lyrica 150 mg x 14 kaps	110,32 / [ ]	103,41 / [ ]
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	441,26 / [ ]	413,62 / [ ]

\* podstawa limitu

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [wg modelu wnioskodawcy].

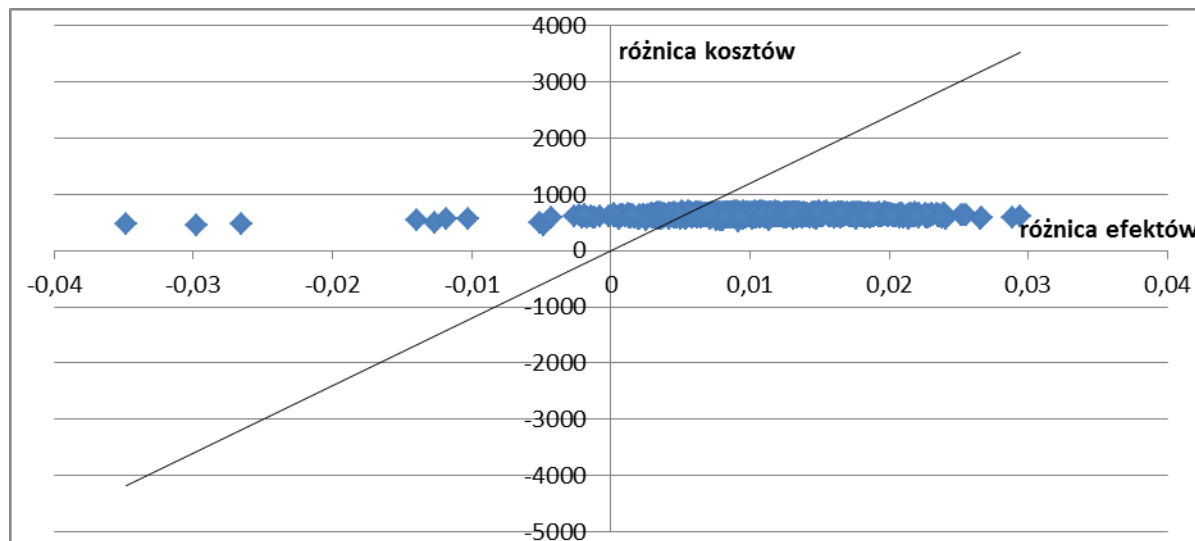
Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]			
				Lyrica 75 mg x 14 kaps	Lyrica 75 mg x 56 kaps	Lyrica 150 mg x 14 kaps	Lyrica 150 mg x 56 kaps*
Perspektywa NFZ (bez RSS/z RSS)							
Skuteczność taka sama dla każdego punktu czasowego	Pregabalina: 0,55 Amitryptylina: 0,31	69 916,99 /	0,32 /	63,48 /	253,92 /	109,96 /	439,85 /
Koszt dawki pregabaliny 300 mg / skuteczność dawki 150 mg	Dawka pregabaliny: 300 mg Skuteczność: jak w analizie podstawowej Koszt jednego podania: 4,08 / 5,47	141 329,39 /	102,79 /	32,25 /	128,98 /	55,86 /	223,43 /
Horyzont czasowy	1 rok	88 318,31 /	26,73 /	50,24 /	200,94 /	87,02 /	348,08 /
Brak II linii leczenia		53 153,56 /	-23,73 /	84,43 /	337,72 /	146,25 /	585,01 /
Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005	Brak bólu, ból łagodny: 0,69, ból umiarkowany: 0,58, ból ciężki: 0,25	52 583,44 /	-24,55 /	84,34 /	337,35 /	146,09 /	584,37 /
Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006	Brak bólu, ból łagodny: 0,72, ból umiarkowany: 0,63, ból ciężki: 0,27	58 431,09 /	-16,16 /	75,92 /	303,67 /	131,51 /	526,04 /
Perspektywa wspólna (bez RSS/z RSS)							
Skuteczność	Pregabalina: 0,55 Amitryptylina: 0,31	74 913,4 /	0,32 /	59,5 /	238,01 /	103,07 /	412,29 /
Koszt dawki pregabaliny 300 mg / skuteczność dawki 150 mg	Dawka pregabaliny: 300 mg Skuteczność: jak w analizie podstawowej Koszt jednego podania: 4,59 / 5,98	152 973,67 /	104,86 /	28,91 /	115,64 /	50,08 /	200,32 /
Horyzont czasowy	1 rok	94 604,24 /	26,69 /	47,01 /	188,02 /	81,43 /	325,7 /
Brak II linii leczenia		57 126,79 /	-23,5 /	79,13 /	316,53 /	137,08 /	548,31 /
Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005	Brak bólu, ból łagodny: 0,69, ból umiarkowany: 0,58, ból ciężki: 0,25	56 341,16 /	-24,55 /	79,22 /	316,86 /	137,22 /	548,88 /
Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006	Brak bólu, ból łagodny: 0,72, ból umiarkowany: 0,63, ból ciężki: 0,27	62 606,69 /	-16,16 /	71,26 /	285,03 /	123,44 /	493,74 /

W analizie wrażliwości zmiana wnioskowania na brak efektywności kosztowej następowała jedynie w przypadku wzięcia pod uwagę kosztu pregabaliny w dawce 300 mg i skuteczności dawki 150 mg w wariancie bez RSS z obu rozpatrywanych perspektyw. W pozostałych scenariuszach wnioskowana interwencja pozostała efektywna kosztowo.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niepewność dotyczącą odsetka pacjentów z satysfakcjonującą odpowiedzią oraz odsetka pacjentów przerywających leczenie związanego z niewielką próbą w badaniu Achar 2012/2013 analityk Agencji przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości, która została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [oszacowanie własne].



Na osi rzędnych została przedstawiona różnica kosztów, a na osi odciętych różnica efektów. Prosta przebiegająca przez punkt (0,0) oznacza próg opłacalności. Sytuacje, w których wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo są reprezentowane przez punkty znajdujące się poniżej tej linii. Zgodnie z ww. analizą prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii wynosi 89,3 %. Ograniczeniem tej analizy, podobnie jak w przypadku analizy podstawowej, jest rozbieżność między punktami końcowymi badania Achar 2012/2013, a zestawem wartości użyteczności z badania Serpell 2014.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej pregabaliny stosowanej w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową (PHN) po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii w porównaniu z amitryptyliną. Analizę wykonano techniką kosztów użyteczności w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie podstawowej ICUR wyniósł 69 691,29 PLN bez RSS i [ ] z RSS z perspektywy NFZ oraz 74 671,57 PLN bez RSS i [ ] z RSS z perspektywy wspólnej, a co za tym idzie jest to technologia kosztowo-efektywna. W analizie wrażliwości zmiana wnioskowania na brak efektywności kosztowej następowała jedynie w przypadku wzięcia pod uwagę kosztu pregabaliny w dawce 300 mg i skuteczności dawki 150 mg w wariancie bez RSS z obu perspektyw. W ocenie Agencji duże ograniczenia stanowi fakt, że analiza ekonomiczna została w większości oparta o jedno badanie niskiej jakości (2/5 punktów w skali Jadad) przeprowadzone na niewielkiej populacji (po 25 osób w każdym ramieniu). To jest jednak jedyne badanie porównujące bezpośrednio pregabalinę z amitryptyliną. Odnalezione przez autorów AE wnioskodawcy badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnoszą się do oceny nasilenia bólu, a nie do redukcji bólu jak ma to miejsce w badaniu klinicznym, na którym oparta jest analiza ekonomiczna. Te ograniczenia mogą mieć wpływ na zmianę jakościowych wniosków z analizy.

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, związana z finansowaniem ze środków publicznych pregabaliny (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej (PHN) w perspektywie 2 kolejnych lat.

## Populacja i wielkość sprzedaży

W związku z brakiem wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących PHN, oceny wielkości populacji docelowej (dorośli pacjenci z PHN z brakiem skuteczności co najmniej 1 wcześniej zastosowanej terapii) dokonano na podstawie:

- danych z Rocznika Demograficznego 2014 r. (stan na 31.12.2013 r.) oszacowano wielkość populacji polskiej (ok. 38,5 mln osób). Wnioskodawca uwzględnił ujemny przyrost naturalny (-1,0/1000/rok) w kolejnych latach analizy, stąd wielkość populacji docelowej będzie maleć.
- analizy danych epidemiologicznych (wg opinii polskich ekspertów, ankietowanych podczas oceny produktu leczniczego Versatis oraz wartości odnalezionych w publikacji Malec-Milewska 2011): przyjęto zapadalność na półpaśca (4/1000/rok) oraz częstość występowania nowych przypadków PHN (12%) wśród chorych na półpaśca w ciągu roku w Polsce. Założono również, że przyjęte dane epidemiologiczne odnoszą się do populacji pacjentów ze zdiagnozowaną neuralgią popółpaścową.
- wyników ankiety (pyt. 2) przeprowadzonej wśród 17 polskich ekspertów na zlecenie wnioskodawcy, w której określono odsetek pacjentów z PHN poddawanych leczeniu (średnia [redacted]) w Polsce.

W szacowaniu populacji docelowej wnioskodawca nie uwzględnił chorobowości PHN. Argumentował to brakiem takich danych w warunkach polskich oraz trudnościami w oszacowaniu odsetka pacjentów, u których PHN mogłaby trwać ponad 12 miesięcy. Dodatkowo wyniki badania epidemiologicznego w warunkach brytyjskich [Gauthier 2009] informują, że średni czas trwania neuralgii popółpaścowej wynosi mniej niż 1 rok (ok. 9 miesięcy), co ma tłumaczyć sposób oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę, polegający jedynie na uwzględnieniu współczynnika zapadalności.

Populację pacjentów z PHN pomniejszono o liczbę pacjentów, którzy aktualnie są uprawnieni do otrzymania refundowanej pregabaliny, czyli chorzy z PHN w przebiegu procesu nowotworowego (założono niezmienną liczbę 871 osób w latach analizy). Oszacowań tych dokonano na podstawie średnich wartości odsetków zapadalności na półpaśca oraz PHN w przebiegu procesu nowotworowego (PTBBitN 2014, PUO 2010).

## Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz osobno z perspektywy pacjenta.

## Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2017.

## Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym pregabalina oraz gabapentyna, plastry z kapsaicyną lub lidokainą, wenlafaksyna, duloksetyna nie są refundowane, ale są stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Uwzględniono także leki aktualnie stosowane w PHN, tj.: amitryptylina, karbamazepina oraz opioidy, które są finansowane ze środków publicznych. Na podstawie ankiety eksperckiej odnośnie średniego odsetka pacjentów z PHN aktualnie stosujących poszczególne leki refundowane i nier refundowane oraz średniego czasu ich stosowania (patrz tabela poniżej), oszacowano aktualne ich zużycie oraz koszt w populacji pacjentów z PHN.
- scenariusz nowy, w którym wnioskowana technologia lekowa zostanie objęta refundacją oraz nadal będą stosowane w ocenianym wskazaniu leki dotychczas nier refundowane i finansowane ze środków publicznych. Założono, że produkt leczniczy Lyrica będzie refundowany w ramach refundacji aptecznej, za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej 242.0: Leki działające na układ nerwowy - pregabalina. Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w ramach którego [redacted]

W BIA wnioskodawcy uwzględniono, że zmiana statusu refundacyjnego ocenianego produktu leczniczego nie wpłynie na wielkość populacji docelowej. Na podstawie ankiety eksperckiej (pyt. 6) założono, że odsetek pacjentów, którzy skorzystaliby z leczenia pregabalina w populacji wnioskowanej po otrzymaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosłaby [redacted] (mediana).

Według założenia wnioskodawcy, dla 80% pacjentów pregabalina będzie stanowiła dodatkową opcję terapeutyczną (co implikuje brak zmiany udziału rynku po stronie płatnika publicznego po objęciu refundacją pregabaliny), natomiast u pozostałych 20% pacjentów pregabalina zastąpi dotychczas stosowane leki nier refundowane (proporcjonalnie do ich aktualnego udziału w terapii pacjentów z PHN).

Według kolejnego założenia wnioskodawcy dynamikę osiągnięcia poziomu docelowego leczonych refundowaną pregabalina w 1. roku refundacji przyjęto na 75%, natomiast w 2. roku – na 100%.

Tabela 27 Wyniki ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych [wg tab. 13 BIA wnioskodawcy].

Stosowane substancje czynne	Średnia odsetka pacjentów z PHN stosujących obecnie dany lek [%]	Średni czas stosowania leku [miesiąc]
Amitryptylina		
Karbamazepina		
Gabapentyna		
Plastry z 5% lidokainą		
Plastry z 8% kapsaicyną		
Wenlafaksyna		
Duloksetyna		
Opioidy		
Pregabalina		

\* bd z ankiety, wynik dla plastrów z 8% kapsaicyną przyjęto taki sam jak dla plastrów z 5% lidokainą; \*\* średni czas dla tych substancji przyjęto jako średnią arytmetyczną ze średnich czasów stosowania: amitryptyliny, karbamazepiny, gabapentyny oraz pregabaliny.

### Koszty

W modelu analizy BIA wnioskodawcy uwzględniono i oceniano jedynie koszty leków podawanych w pierwszym i w kolejnych etapach leczenia:

- koszty leku Lyrica (na podstawie danych od wnioskodawcy);
- koszty leków refundowanych, stosowanych w PHN (obwieszczenie MZ z dn. 19.12.2014 r.);
- koszty leków nierefundowanych w PHN (<http://www.bartoszmowi.pl/>).

Koszty blokad zewnątrzoponowych/układu współczulnego, wizyt ambulatoryjnych w poradni leczenia bólu oraz hospitalizacji uznano za koszty nieróżnicujące.

Koszty leków refundowanych oszacowano jako średnie ważone udziałem poszczególnych opakowań w refundacji wg danych NFZ z okresu I-X.2014 r., a leków nierefundowanych jako średnie arytmetyczne.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Ze względu na brak danych epidemiologicznych dla Polski dotyczących zapadalności i chorobowości PHN oszacowanie populacji docelowej wynikało z połączenia odnalezionych danych epidemiologicznych, opinii ekspertów klinicznych dot. oceny technologii Versatis oraz na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Kompilacja tych danych otrzymanych z różnych źródeł może powodować niedokładne oszacowanie populacji docelowej.
- W analizie skupiono się na populacji pacjentów dotychczas nieuprawnionych do stosowania refundowanej pregabaliny, czyli do pacjentów z PHN bez współistniejącego nowotworu, dlatego populacja została zawężona. Powodem takiego podejścia jest obecna refundacja pregabaliny w subpopulacji pacjentów z PHN i nowotworem (od 1 stycznia 2014 r.). Jednak w związku z brakiem odpowiednich danych na temat liczby pacjentów z PHN w przebiegu procesu nowotworowego, by ją oszacować skompilowano dane literaturowe dotyczące PHN oraz dane z rejestrów nowotworowych (m.in. KRN) dotyczące odsetka nowych pacjentów nowotworowych, co także może wpływać na dokładność oszacowania.
- Przyjęte założenie o zastąpieniu przez refundowaną pregabalinę terapii lekiem nierefundowanym u 20% pacjentów z PHN, natomiast u pozostałych 80% pacjentów będzie dodatkową, kolejną opcją terapeutyczną, jest jedynie założeniem własnym wnioskodawcy, niepopartym żadnym źródłem danych, które potwierdzałoby zasadność tego założenia. W związku z tym założenie to może być mało wiarygodne.

### Analiza scenariuszy skrajnych

W wariantach skrajnych rozpatrywanymi parametrami zmiennymi były: odsetek pacjentów leczonych na PHN w Polsce oraz odsetek pacjentów z PHN, którzy mogliby skorzystać z leczenia refundowaną pregabaliną (ankieta wnioskodawcy, odpowiednio: pyt. 2 oraz 6). W wariancie minimalnym analizy parametry te wynoszą odpowiednio [ ] (mediana z wyników ankiety) oraz [ ] (średnia z wyników ankiety), natomiast w wariancie maksymalnym przyjęto – [ ] (górna granica 95% przedziału ufności dla oszacowanej średniej) oraz [ ] (mediana z wyników ankiety).

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze	TAK	Liczebność populacji została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych i od ekspertów klinicznych.

<b>uzasadnione?</b>		
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata. Zdaniem autorów BIA wnioskodawcy „jest to czas wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.” Niniejszego założenia nie poparto jednak żadnym źródłem danych, w związku z czym nie wiadomo czy w tym czasie nastąpi stabilizacja w rynku.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Ceny i limity finansowania produktów leczniczych w stosunku do obowiązującego obwieszczenia MZ uległy zmianie. Dotyczy to leków z grupy limitowej 153.1/2/3/4, 159.1, 165.0, 187.0. Niniejsze zmiany wpływają jednak w minimalnym stopniu na wyniki analizy z perspektywy pacjenta (różnica 0,06% oraz 0,09% w kolejnych latach analizy) oraz nie wpływają na wyniki z perspektywy NFZ. Z tego względu odstąpiono od wykonania obliczeń własnych Agencji.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oparł zmiany w rynku leków na swoich założeniach. Nie oparł tego żadnym źródłem danych. Mimo to niniejsze założenia są częściowo zgodne z niektórymi opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Uważają oni, że wprowadzenie pregabaliny nie spowoduje zastąpienia innych technologii (1 ekspert) lub też zastąpi gabapentynę (3 ekspertów), wenlafaksynę, duloksetynę, plastry z lidokainą (1 ekspert). Ponadto eksperci wskazywali, że pregabalina zastąpi w niewielkim stopniu karbamazepinę i amitryptylinę (2 ekspertów) oraz wpłynie na mniejsze zapotrzebowanie pacjentów na opioidy (1 ekspert). Podejście wnioskodawcy jest konserwatywne z perspektywy NFZ, ponieważ przejmowanie przez pregabalinę technologii aktualnie refundowanych, spowodowałoby mniejsze koszty inkrementalne. Podobnie z perspektywy pacjenta takie rozwiązanie spowodowałoby mniejsze oszczędności niż te przedstawione w analizie wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i w AE wnioskodawcy komparatorem była amitryptylina. Natomiast w BIA wnioskodawcy rozpatrywano wszystkie leki, które mogą być zastosowane w PHN (refundowane i nier refundowane w PHN). Jednak przyjęto, że pregabalina nie będzie zastępować amitryptyliny, ty ko leki aktualnie nier refundowane.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych na podstawie, których można byłoby się odnieść do niniejszego pytania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Lyrica z odpłatnością ryczałtową, argumentując to faktem, że lek „wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania przekroczyłby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (87,50 zł)”. Jest to zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 2a ustawy o objęciu refundacją.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Lek znajduje się już w grupie limitowej (242.0 – leki działające na układ nerwowy – pregabalina), a przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Wszystkie istotne kategorie kosztów zostały wzięte pod uwagę w analizie.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Wnioskodawca nie odniósł się do tej kwestii.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu nie odnaleziono błędów.

Pomiędzy BIA wnioskodawcy a modelem finansowym istnieją niewielkie rozbieżności odnośnie wartości danych, np. dotyczących kosztu DDD dla oksykodonu (tab. 27 BIA wnioskodawcy) oraz fentanylu (tab. 28 BIA wnioskodawcy, dot. leku Matrifen 50), jednak nie wpływają one na wyniki, gdyż w modelu wnioskodawcy wpisano je prawidłowo.

Należy zwrócić uwagę, że jeśli koszt pregabaliny zostanie zważony udziałem poszczególnych opakowań preparatu Lyrica wg poziomów zaopatrzenia zadeklarowanych we wnioskach refundacyjnych, to zmiana ta wpłynie w minimalnym stopniu na wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy NFZ (wzrost wydatków o [ ] w kolejnych latach analizy) oraz w większym stopniu na wyniki z perspektywy pacjenta (wzrost oszczędności o [ ] w 2016 r. oraz o [ ] w 2017 r.).

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	4 136 000
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 9 211 Rok 2: 9 202
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	2 434
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 737 Rok 2: 736
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 4 874 Rok 2: 6 491

Liczba pacjentów wymagających leczenia w PHN określona przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, jest niższa niż ta oszacowana przez wnioskodawcę. Mimo to liczba pacjentów, którzy będą wymagać leczenia refundowaną pregabalina jest zgodna z daną obliczoną przez wnioskodawcę dla 2. roku analizy.

Chorobowość PHN określono na poziomie 3/10 000, co daje ok 11,5 tys. osób w Polsce (prof. Danuta Ryglewicz). „Chorobowość w neuralgii popółpaścowej wynosi 300 000 osób w populacji Polski”, z czego 1-2% ma silne i bardzo silne dolegliwości, w związku z czym liczbę chorych wymagających leczenia szacuje się na 3-6 tysiące osób ([ ]). W Polsce liczba chorych na PHN wyniesie 15 tys. osób (dr [ ], [ ]), z czego leczenia będzie wymagało poniżej 7 tys. chorych (po odliczeniu pacjentów z PHN i chorobą nowotworową, u których jest aktualnie refundowana pregabalina). Natomiast liczba leczonych pregabalina, w przypadku jej refundacji, nie powinna przekroczyć „6-6,5 tys. chorych, a w porę włączony lek bardzo skróci czas terapii, nawet do 4-8 tygodni” ([ ]). Nowe przypadki choroby w ciągu roku oszacowano na 2 550-36 000 (10-20% z półpaścem) lub 18 000 ([ ]) lub też na ok 10% pacjentów, którzy przeszli zakażenie wirusem półpaśca ([ ]). Jeden z ekspertów, który przekazał opinię Agencji, nie odniósł się do niniejszego zagadnienia ([ ]).

Prezentowane poniżej wyniki oparto na liczbie nowych chorych na PHN, oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii eksperckich (pomniejszonych o szacowaną liczbę pacjentów uprawnionych obecnie do refundowanej pregabaliny) oraz na wynikach ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez wnioskodawcę (odsetek pacjentów z PHN aktualnie stosujących poszczególne leki refundowane i nierefundowane oraz ich średniego czasu stosowania).

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 41 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>Koszty leków [zł]</b>				
Amitryptylina	27 353	27 325	81 992	81 910
Karbamazepina	264 373	264 109	152 007	151 855
Gabapentyna	0	0	1 096 238	1 095 142
Plastry z 5% lidokainą	0	0	1 005 266	1 004 261
Plastry z 8% kapsaicyną	0	0	170 423	170 253
Wenlafaksyna	0	0	23 023	23 000
Duloksetyna	0	0	117 760	117 643
Opioidy	1 094 896	1 093 801	220 224	220 004
Pregabalina	0	0	1 500 860	1 499 359
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>1 386 622</b>	<b>1 385 235</b>	<b>4 367 794</b>	<b>4 363 426</b>

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 46, 48 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>Koszty leków [zł]</b>				
Amitryptylina	27 353	27 325	81 992	81 910
Karbamazepina	264 373	264 109	152 007	151 855
Gabapentyna	0	0	840 168	754 102
Plastry z 5% lidokainą	0	0	770 446	691 522
Plastry z 8% kapsaicyną	0	0	130 614	117 234
Wenlafaksyna	0	0	17 645	15 837
Duloksetyna	0	0	90 253	81 007
Opioidy	1 094 896	1 093 801	220 224	220 004
Pregabalina				
<b>ŁĄCZNIE</b>				

\* z RSS / bez RSS.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+)/oszczędności [-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 47, 49 BIA wnioskodawcy]

	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Koszty leków [zł]</b>				
	Amitryptylina	0	0	0	0
	Karbamazepina	0	0	0	0
	Gabapentyna	0	0	- 256 070	- 341 040
	Plastry z 5% lidokainą	0	0	- 234 820	- 312 739
	Plastry z 8% kapsaicyną	0	0	- 39 809	- 53 019
	Wenlafaksyna	0	0	- 5 378	- 7 162
	Duloksetyna	0	0	- 27 508	- 36 635
	Opioidy	0	0	0	0
	Pregabalina**				
<b>ŁĄCZNIE</b>					

\* z RSS / bez RSS; \*\* koszt oszacowany dla pacjentów nieuprawnionych dotychczas do stosowania refundowanej pregabaliny (bez współistniejącej choroby nowotworowej).

W analizie podstawowej w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lyrica roczne wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. [ ] lub [ ] w pierwszym roku i o [ ] lub [ ] w drugim roku. Wydatki z perspektywy pacjenta spadną o ok. [ ] w pierwszym roku i o [ ] w drugim roku. Oszczędności z perspektywy pacjenta wynikają z mniejszych kosztów stosowania pregabaliny (w porównaniu do dotychczas stosowanych leków nierefundowanych) oraz zmniejszenia sprzedaży leków nierefundowanych.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+)/oszczędności [-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 56, 58, 65, 67 BIA wnioskodawcy]

	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Koszty leków [zł]</b>				
	Amitryptylina	0	0	0	0
	Karbamazepina	0	0	0	0
	Gabapentyna	0	0	- 189 280	- 252 075
	Plastry z 5% lidokainą	0	0	- 173 572	- 231 156
	Plastry z 8% kapsaicyną	0	0	- 29 426	- 39 188



	Wenlafaksyna	0	0	- 3 975	- 5 294
	Duloksetyna	0	0	- 20 333	- 27 078
	Opioidy	0	0	0	0
	Pregabalina**				
	<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Koszty leków [zł]</b>				
	Amitryptylina	0	0	0	0
	Karbamazepina	0	0	0	0
	Gabapentyna	0	0	- 354 804	- 472 554
	Plastry z 5% lidokainą	0	0	- 325 361	- 433 339
	Plastry z 8% kapsaicyną	0	0	- 55 159	- 73 464
	Wenlafaksyna	0	0	- 7 451	- 9 924
	Duloksetyna	0	0	- 38 114	- 50 763
	Opioidy	0	0	0	0
	Pregabalina**				
<b>ŁĄCZNIE</b>					

\* z RSS / bez RSS; \*\* koszt oszacowany dla pacjentów nieuprawnionych dotychczas do stosowania refundowanej pregabaliny (bez współistniejącej choroby nowotworowej).

W analizie scenariuszy skrajnych według oszacowań w wariantcie minimalnym objęcie refundacją leku Lyrica wiązałyby się z dodatkowymi wydatkami w wysokości [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku i [redacted] lub [redacted] w drugim roku z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy pacjenta wiązałyby się to z oszczędnościami w wysokości ok. [redacted] w roku pierwszym oraz [redacted] w drugim roku. Według wariantu maksymalnego, po wprowadzeniu refundacji preparatu Lyrica wydatki NFZ wzrosną o ok. [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku i o ok. [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji. Jednocześnie z perspektywy pacjenta wykazano oszczędności w wysokości ok. [redacted] w pierwszym roku oraz ok. [redacted] w drugim roku analizy. Ze względu na przyjęte założenia analizy, koszt inkrementalny z perspektywy NFZ stanowi koszt refundacji preparatu Lyrica. Natomiast oszczędności ze strony pacjenta wynikają z mniejszych kosztów stosowania pregabaliny oraz zmniejszenia sprzedaży leków nierefundowanych. Oba warianty nie zmieniają wniosku analizy podstawowej.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

Dane dotyczące cen/ lub limitów finansowania kilku produktów leczniczych (grupa limitowa: 153.1/2/3/4, 159.1, 165.0, 187.0) uległy zmianie. Niniejsze zmiany wpływają jednak w minimalnym stopniu na wyniki analizy z perspektywy pacjenta (o 0,06% oraz 0,09% w kolejnych latach analizy) oraz nie wpływają w ogóle na wyniki z perspektywy NFZ. Z tego względu odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem BIA wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i pacjenta w 2 letnim horyzoncie czasowym. Porównano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, natomiast są finansowane lub niefinansowane leki aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu) oraz nowy (wnioskowana technologia lekowa będzie refundowana, ale nie będzie przejmowała rynku leków dotychczas finansowanych, a jedynie rynek leków nierefundowanych i stosowanych w ocenianym wskazaniu). Oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczbę nowych chorych PHN w ciągu roku, oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii eksperckich oraz na wynikach ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Według BIA wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ w wysokości: [redacted] w 2016 r. oraz [redacted]

w 2017 r. natomiast z perspektywy pacjenta z oszczędnościami w wysokości: ok. w 2016 r. oraz ok. w 2017 r.

W wariantach skrajnych wprowadzenie do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ w wysokości odpowiednio: od w 2016 r. oraz od w 2017 r. z perspektywy NFZ oraz z oszczędnościami z perspektywy pacjenta w wysokości: od w 2016 r. oraz od w 2017 r.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach.

Rozwiązanie polega na wprowadzeniu odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Lek ten stosowany jest w programie lekowym, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku Herceptin.

Wybór leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane<sup>25</sup>.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat, analogicznie jak dla horyzontu analizy BIA. Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach. Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leku, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia. Koszty refundacji trastuzumabu z perspektywy NFZ w ciągu roku przyjęto na podstawie komunikatów DGL 01.2012-10.2014 r. (styczeń 2012- październik 2014).

Tabela 34. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [wg AR wnioskodawcy].

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków* [PLN]	
	I rok	II rok
Lek oryginalny	170 694 830	182 606 795
Odpowiednik	113 796 553	121 737 863
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>58 898 277</b>	<b>60 868 932</b>

\* w analizie przeprowadzono korektę wydatków refundacyjnych na terapię trastuzumabem dla okresu 01.2012- 06.2014 r. uwzględniającą obniżkę ceny zbytu netto preparatu Herceptin o 0,80%, zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym od 01.07.2014 r. względem poprzednich obwieszczeń.

Wprowadzenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje uwolnienie ok 58,9 mln zł w pierwszym roku analizy oraz 60,1 mln zł w drugim roku analizy, co kompensuje wydatki NFZ spowodowane wprowadzeniem refundacji pregabaliny.

<sup>25</sup> <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> [dn. 22.04.2015 r.]

Wyniki autorów AR wnioskodawcy zweryfikowano i nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych czy w ich obliczeniach.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W Agencji w dniu 19.04.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w latach 2004-2015, opublikowane w j. polskim lub angielskim.

W dniu 20.04.2015 r. wyszukiwano także rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) we wnioskowanym wskazaniu na stronach agencji HTA.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 35. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTBBitN, Polska, 2014 Źródło finansowania: brak danych	Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego	Przegląd piśmiennictwa	Pregabalina jest jednym z leków I rzutu rekomendowanych do stosowania w PHN. Leczenie powinno się rozpoczynać od jednego wybranego leku, a w przypadku jego nieskuteczności należy podjąć leczenie kolejnym lekiem.
EFNS, Europa, 2010 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)	Wytyczne EFNS farmakologicznego leczenia bólu neuropatycznego	Przegląd systematyczny	Pregabalina rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia PHN. W przypadku braku oczekiwanego efektu zaleca się, m.in.: zastąpienie innym lekiem I rzutu.
NICE, Wielka Brytania, 2014 Źródło finansowania: brak danych	Ból neuropatyczny – leczenie farmakologiczne	Rekomendacja oparta na dowodach naukowych	Pregabalina zalecana jest jako opcja terapeutyczna w I linii leczenia w bólu neuropatycznym* (oprócz neuralgii nerwu trójdzielnego). Przy braku skuteczności jednego z leków pierwszej linii zaleca się stosowanie innego z tych leków.
Grupa ekspertów, USA, Kanada, 2012 Źródło finansowania: Endo Pharmaceuticals Inc.	Diagnostyka i leczenie neuralgii popółpaścowej	Brak danych	Pregabalina zalecana jest w I linii leczenia PHN jako opcja terapeutyczna. Po niepowodzeniu monoterapii może być też stosowana jako terapia skojarzona z plastrzem z 5 % lidokainą.
AAN, USA, 2004 Źródło finansowania: brak danych	Leczenie neuralgii popółpaścowej	Przegląd systematyczny	Pregabalina jest opcją terapeutyczną w neuralgii popółpaścowej bez wyszczególnienia linii leczenia.
Panel ekspertów, Południowa Afryka, 2012 Źródło finansowania: Pfizer Inc.	Wytyczne praktyki klinicznej leczenia bólu neuropatycznego	Panel ekspertów na podstawie badań RCT i wytycznych.	Pregabalina rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna w I linii leczenia PHN. Przy niepowodzeniu leczenia jednym z leków I wyboru zaleca się wybranie innego lub terapię skojarzoną.
Grupa ekspertów, Singapur, 2013 Źródło finansowania: brak	Leczenie półpaśca i neuralgii popółpaścowej	Praktyczny przegląd metod leczenia	Pregabalina zalecana jest w leczeniu łagodnej neuralgii popółpaścowej w przypadku nieskuteczności lidokainy lub kapsaicyny, jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia. Pregabalina zalecana jest również jako opcja terapeutyczna w I linii leczenia w umiarkowanej do silnej neuralgii popółpaścowej.

\*szersze wskazanie obejmujące neuralgię popółpaścową

W 6 z 7 odnalezionych rekomendacjach klinicznych podano, że pregabalina może być stosowana w monoterapii lub skojarzeniu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia u pacjentów z PHN. Natomiast w 1 wytycznej zalecano pregabalinę do stosowania w PHN, bez wyszczególnienia linii leczenia.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja), 2009	pregabalina (Lyrica)	Pregabalina została przyjęta do ograniczonego stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u pacjentów, którzy byli nieskutecznie leczeni lekami pierwszego i drugiego wyboru. Dowody kliniczne efektywności u pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym opornym na leczenie bazują na otwartych badaniach bez grupy kontrolnej i randomizacji z małą liczbą pacjentów i zróżnicowaną metodologią.
PBAC	pregabalina	PBAC rekomenduje wpisanie leku na listę leków refundowanych we wskazaniu

(Australia), 2012	(Lyrica)	bólu neuropatycznego leczonego nieskutecznie innymi lekami ze względu na akceptowalną efektywność kosztową w porównaniu do placebo u pacjentów nieusatysfakcjonowanych ich obecną redukcją bólu.
-------------------	----------	--

W dwóch odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pregabalina jest rekomendowana do finansowania przy niepowodzeniu innych terapii w obwodowym bólu neuropatycznym (SMC 2009) lub bólu neuropatycznym (PBAC 2012). Ból neuropatyczny jest szerszym wskazaniem zawierającym w sobie neuralgię popółpaścową.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Lyrica w neuralgii popółpaścowej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTBBitN, 2014	+			Opcja terapeutyczna w I linii leczenia lub po nieskuteczności wcześniejszego leczenia
	Europa	EFNS, 2010	+			Opcja terapeutyczna w I linii leczenia lub po nieskuteczności wcześniejszego leczenia
	NICE	NICE, 2014	+			Opcja terapeutyczna w I linii leczenia lub po nieskuteczności wcześniejszego leczenia (bez neuralgii nerwu trójdzielnego)
	USA, Kanada	Grupa ekspertów, 2012	+			Opcja terapeutyczna w I linii leczenia lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w skojarzeniu)
	USA	AAN, 2004	+			Opcja terapeutyczna w PHN
	Południowa Afryka	Panel ekspertów, 2012	+			Opcja terapeutyczna w I linii leczenia lub po nieskuteczności wcześniejszego leczenia
	Singapur	Grupa ekspertów, 2013	+			Lek II rzutu przy łagodnej PHN, I rzutu w umiarkowanej do silnej PHN
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2009		+		Po niepowodzeniu leków pierwszego i drugiego rzutu – ból neuropatyczny
	Australia	PBAC, 2012	+			Po nieskuteczności innych leków – ból neuropatyczny

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – 75 mg x 14 szt.

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	100%	Lyrica w Austrii stosowana jest w II linii, oznacza to, iż potrzebna jest zgoda lekarza odnośnie każdej recepty. Warunkiem korzystania z leku Lyrica, jest przedstawienie historii leczenia gabapentyną plus jednym lekiem z "Green Box" - dużej części listy refundacyjnej, z tej listy lekarze mogą dowolnie przepisywać recepty na leki.	nie
Belgia	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	TAK	100%	Tylko w neuropatii cukrzycowej.	nie
<b>Chorwacja</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	100%	W leczeniu bólu neuropatycznego, padaczki, uogólnionych zaburzeń lękowych. Recepta wystawiana tylko przez lekarza specjalistę.	nie
Dania	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego.	nie
<b>Estonia</b>	TAK	50%	Prawo do preskrypcji recept mają neurologi, endokrynolodzy, lekarze specjalizujący się w bólu w przypadku gdy preferowane leczenie trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi jest przeciwwskazane, powoduje działania niepożądane które skutkują przerywaniem leczenia lub oczekiwany efekt terapeutycznych nie został osiągnięty po upływie 3 miesięcy terapii. W leczeniu padaczki, ośrodkowego i obwodowego bólu neuropatycznego i uogólnionych zaburzeń lękowych gdy inne leczenie nie przyniosło efektu.	tak
Finlandia	TAK	35%	brak	nie
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego.	nie
Liechtenstein	TAK	100%	brak	nie
<b>Litwa</b>	TAK	90%	Może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa oraz endokrynologa.	nie
Luksemburg	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	brak	nie
Norwegia	TAK	100%	Lek refundowany w lecznictwie szpitalnym po uzyskaniu indywidualnej zgody na leczenie.	nie
<b>Portugalia</b>	TAK	100%	brak	nie
Rumunia	TAK	50%/100%	50% - leczenie bólu neuropatycznego, 100% - leczenie epilepsji. Produkt może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa.	nie
<b>Słowacja</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	100%	brak	nie
Szwecja	TAK	100%	W bólu neuropatycznym w II linii po leczeniu gabapentyną lub amitryptyliną. W leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych w II linii po leczeniu inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).	nie
<b>Węgry</b>	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Włochy	TAK	100%	Tak. Istnieje "Nota 4" (kryteria refundacyjne), które ograniczają refundację do: padaczki, PHN, DPN, bólu nowotworowego, mono- i polineuropatycznych chorób oraz bólu centralnego.	nie
--------	-----	------	--	-----

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – 75 mg x 56 szt.

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	TAK	100%	Lyrica w Austrii stosowana jest w II linii, oznacza to, iż potrzebna jest zgoda lekarza odnośnie każdej recepty. Warunkiem korzystania z leku Lyrica, jest przedstawienie historii leczenia gabapentyną plus jednym lekiem z "Green Box" -dużej części listy refundacyjnej, z tej listy lekarze mogą dowolnie przepisywać recepty na leki.	nie
Belgia	TAK	75%	Pacjenci >18 lat z przewlekłym neuropatycznym bólem. II linia po TCA ≥ 1 miesiąca lub gabapentynie ≥ 6 tygodni Neuropatyczny ból związany z: cukrzycą, półpaścem, udarem, przemijającymi atakami niedokrwiennymi, stwardnieniem rozsianym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, mielopatią, urazowym lub chirurgicznym uszkodzeniem, wirusem HIV, neuropatią wywołaną narkotykami, popromienną neuropatią. Wniosek specjalistów poparty pisemnym sprawozdaniem z diagnozy zgodny z kryteriami IASP (Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu). Decyzja refundacyjna dla pacjenta ważna jest przez okres 3 miesięcy. Przedłużenie decyzji na okres 12 miesięcy po deklaracji specjalisty, iż leczenie Lyricą po 6 tygodniach jest skuteczne, występuje tolerancja i VAS na poziomie ≥ -2. Kolejne przedłużenie na okres 12 miesięcy na wniosek lekarza prowadzącego.	nie
Bułgaria	TAK	100%	Tylko w neuropatii cukrzycowej	nie
<b>Chorwacja</b>	TAK	100 %	brak	nie
Cypr	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	100%	W leczeniu bólu neuropatycznego, padaczki, uogólnionych zaburzeń lękowych. Recepta wystawiana ty ko przez lekarza specjalistę.	nie
Dania	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego.	nie
<b>Estonia</b>	TAK	50%	Prawo do preskrypcji recept mają neurologi, endokrynolodzy, lekarze specjalizujący się w bólu w przypadku gdy preferowane leczenie trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi jest przeciwwskazane, powoduje działania niepożądane które skutkują przerywaniem leczenia lub oczekiwany efekt terapeutycznych nie został osiągnięty po upływie 3 miesięcy terapii. W leczeniu padaczki, ośrodkowego i obwodowego bólu neuropatycznego i uogólnionych zaburzeń lękowych gdy inne leczenie nie przyniosło efektu.	tak
Finlandia	TAK	35%	brak	nie
Francja	TAK	65%	brak	tak
<b>Grecja</b>	TAK	75%	brak	nie
Hiszpania	TAK	100%	brak	nie
Holandia	TAK	100%	brak	nie
Irlandia	TAK	100%	brak	nie
Islandia	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego.	nie
Liechtenstein	TAK	100%	brak	nie
<b>Litwa</b>	TAK	90%	Może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa oraz endokrynologa.	nie
Luksemburg	TAK	75%	Pacjenci >18 lat z przewlekłym neuropatycznym bólem. II linia po TCA ≥ 1 miesiąca lub gabapentynie ≥ 6 tygodni Neuropatyczny ból związany z: cukrzycą, półpaścem, udarem, przemijającymi atakami niedokrwiennymi, stwardnieniem rozsianym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, mielopatią, urazowym lub chirurgicznym uszkodzeniem, wirusem HIV, neuropatią wywołaną narkotykami, popromienną neuropatią. Wniosek specjalistów poparty pisemnym sprawozdaniem z diagnozy zgodny z kryteriami IASP (Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu). Decyzja refundacyjna dla pacjenta ważna jest przez okres 3 miesięcy. Przedłużenie decyzji na okres 12 miesięcy po deklaracji specjalisty, iż leczenie Lyricą po 6 tygodniach jest skuteczne, występuje tolerancja i VAS na poziomie ≥ -2. Kolejne przedłużenie na okres 12 miesięcy na wniosek lekarza prowadzącego.	nie
<b>Łotwa</b>	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	TAK	100%	W leczeniu neuralgii trójdzielnej, w epilepsji jako terapia wspomagająca oraz w bólu nowotworowym.	nie

neuralgia popółpaścowa w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii

Niemcy	TAK	100%	brak	nie
Norwegia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	TAK	90%	brak	nie
Rumunia	TAK	50%/100%	50% - leczenie bólu neuropatycznego, 100% - leczenie epilepsji. Produkt może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa.	nie
<b>Słowacja</b>	TAK	100%	Przepisywane wyłącznie przez lekarza neurologa. Zwrot kosztów leczenia : a) u pacjentów, w których leczenie lekami przeciwpadaczkowymi nie jest skuteczne lub słabo skuteczne; b) w przypadku laboratoryjnego, bądź klinicznego udokumentowania występującego bólu neuropatycznego- tylko w przypadku niepowodzenia leczenia lekami przeciwbólowymi, które były podawane wystarczająco długo i w odpowiednich dawkach.	nie
Słowenia	TAK	100%	brak	nie
Szwajcaria	TAK	100%	brak	nie
Szwecja	TAK	100%	W bólu neuropatycznym w II linii po leczeniu gabapentyną lub amitryptyliną. W leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych w II linii po leczeniu inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).	nie
<b>Węgry</b>	TAK	90%	brak	nie
Wielka Brytania	TAK	100%	brak	nie
Włochy	TAK	100%	Tak. Istnieje "Nota 4" (kryteria refundacyjne), które ograniczają refundację do: padaczki, PHN, DPN, bólu nowotworowego, mono- i polineuropatycznych chorób oraz bólu centralnego.	nie

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – 150 mg x 14 szt.

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	TAK	100%	Lyrica w Austrii stosowana jest w II linii, oznacza to, iż potrzebna jest zgoda lekarza odnośnie każdej recepty. Warunkiem korzystania z leku Lyrica, jest przedstawienie historii leczenia gabapentyną plus jednym lekiem z "Green Box" - dużej części listy refundacyjnej, z tej listy lekarze mogą dowolnie przepisywać recepty na leki.	nie
Belgia	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	100%	W leczeniu bólu neuropatycznego, padaczki, uogólnionych zaburzeń lękowych. Recepta wystawiana tylko przez lekarza specjalistę.	nie
Dania	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego.	nie
<b>Estonia</b>	TAK	50%	Prawo do preskrypcji recept mają neurologi, endokrynolodzy, lekarze specjalizujący się w bólu w przypadku gdy preferowane leczenie trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi jest przeciwwskazane, powoduje działania niepożądane które skutkują przerwaniem leczenia lub oczekiwany efekt terapeutycznych nie został osiągnięty po upływie 3 miesięcy terapii. W leczeniu padaczki, ośrodkowego i obwodowego bólu neuropatycznego i uogólnionych zaburzeń lękowych gdy inne leczenie nie przyniosło efektu.	tak
Finlandia	TAK	35%	brak	nie
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego.	nie
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	TAK	90%	Może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa oraz endokrynologa.	nie

neuralgia popółpaścowa w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii

Luksemburg	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	TAK	100%	Lek refundowany w lecznictwie szpitalnym po uzyskaniu indywidualnej zgody na leczenie.	
<b>Portugalia</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	TAK	50%/100%	50% - leczenie bólu neuropatycznego, 100% - leczenie epilepsji. Produkt może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa.	
<b>Słowacja</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	TAK	100%	W bólu neuropatycznym w II linii po leczeniu gabapentyną lub amitryptyliną. W leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych w II linii po leczeniu inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywnym inh bitorem zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI).	
<b>Węgry</b>	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	TAK	100%	Tak. Istnieje "Nota 4" (kryteria refundacyjne), które ograniczają refundację do: padaczki, PHN, DPN, bólu nowotworowego, mono- i polineuropatycznych chorób oraz bólu centralnego.	

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – 150 mg x 56 szt.

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	TAK	100%	Lyrica w Austrii stosowana jest w II linii, oznacza to, iż potrzebna jest zgoda lekarza odnośnie każdej recepty. Warunkiem korzystania z leku Lyrica, jest przedstawienie historii leczenia gabapentyną plus jednym lekiem z "Green Box" -dużej części listy refundacyjnej, z tej listy lekarze mogą dowolnie przepisywać recepty na leki.	nie
Belgia	TAK	75%	Pacjenci >18 lat z przewlekłym neuropatycznym bólem. II linia po TCA ≥ 1 miesiąca lub gabapentynie ≥ 6 tygodni. Neuropatyczny ból związany z: cukrzycą, półpaścicem, udarem, przemijającymi atakami niedokrwiennymi, stwardnieniem rozsianym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, mielopatią, urazowym lub chirurgicznym uszkodzeniem, wirusem HIV, neuropatią wywołaną narkotykami, popromienną neuropatią. Wniosek specjalistów poparty pisemnym sprawozdaniem z diagnozy zgodny z kryteriami IASP (Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu). Decyzja refundacyjna dla pacjenta ważna jest przez okres 3 miesięcy. Przedłużenie decyzji na okres 12 miesięcy po deklaracji specjalisty, iż leczenie Lyricą po 6 tygodniach jest skuteczne, występuje tolerancja i VAS na poziomie ≥ -2. Kolejne przedłużenie na okres 12 miesięcy na wniosek lekarza prowadzącego.	nie
Bulgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	TAK	100 %	brak	nie
Cypr	NIE	Brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	TAK	100%	W leczeniu bólu neuropatycznego, padaczki, uogólnionych zaburzeń lękowych. Recepta wystawiana tylko przez lekarza specjalistę.	nie
Dania	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego	nie
<b>Estonia</b>	TAK	50%	Prawo do preskrypcji recept mają neurologi, endokrynolodzy, lekarze specjalizujący się w bólu w przypadku gdy preferowane leczenie trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi jest przeciwwskazane, powoduje działania niepożądane które skutkują przerwaniem leczenia lub oczekiwany efekt terapeutycznych nie został osiągnięty po upływie 3 miesięcy terapii. W leczeniu padaczki, ośrodkowego i obwodowego bólu neuropatycznego i uogólnionych zaburzeń lękowych gdy inne leczenie nie przyniosło efektu.	tak
Finlandia	TAK	35%	brak	nie
Francja	TAK	65%	brak	tak
<b>Grecja</b>	TAK	75%	brak	nie
Hiszpania	TAK	100%	brak	nie
Holandia	TAK	100%	brak	nie
Irlandia	TAK	100%	brak	nie



Islandia	TAK	100%	Ograniczenia refundacyjne dla wskazania uogólnione zaburzenia lękowe, leczenia wspomagającego napadów częściowych oraz ból neuropatyczny oraz ból pochodzenia ośrodkowego spowodowany pęknięciem rdzenia kręgowego	nie
Liechtenstein	TAK	100%	brak	nie
<b>Litwa</b>	TAK	90%	Może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa oraz endokrynologa.	nie
Luksemburg	TAK	75%	Pacjenci >18 lat z przewlekłym neuropatycznym bólem. II linia po TCA $\geq$ 1 miesiąca lub gabapentynie $\geq$ 6 tygodni. Neuropatyczny ból związany z: cukrzycą, półpaścicem, udarem, przemijającymi atakami niedokrwiennymi, stwardnieniem rozsianym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, mielopatią, urazowym lub chirurgicznym uszkodzeniem, wirusem HIV, neuropatią wywołaną narkotykami, popromienną neuropatią. Wniosek specjalistów poparty pisemnym sprawozdaniem z diagnozy zgodny z kryteriami IASP (Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu). Decyzja refundacyjna dla pacjenta ważna jest przez okres 3 miesięcy. Przedłużenie decyzji na okres 12 miesięcy po deklaracji specjalisty, iż leczenie Lyricą po 6 tygodniach jest skuteczne, występuje tolerancja i VAS na poziomie $\geq$ -2. Kolejne przedłużenie na okres 12 miesięcy na wniosek lekarza prowadzącego.	nie
<b>Łotwa</b>	NIE	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	TAK	100%	brak	nie
Niemcy	TAK	100%	brak	nie
Norwegia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	TAK	90%	brak	nie
Rumunia	TAK	50%/100%	50% - leczenie bólu neuropatycznego, 100% - leczenie epilepsji. Produkt może być przepisany wyłącznie przez lekarza neurologa.	nie
<b>Słowacja</b>	TAK	100%	Przepisywane wyłącznie przez lekarza neurologa. Zwrot kosztów leczenia: a) u pacjentów, w których leczenie lekami przeciwpadaczkowymi nie jest skuteczne lub słabo skuteczne; b) w przypadku laboratoryjnego, bądź klinicznego udokumentowania występującego bólu neuropatycznego- tylko w przypadku niepowodzenia leczenia lekami przeciwbólowymi, które były podawane wystarczająco długo i w odpowiednich dawkach.	nie
Słowenia	TAK	100%	brak	nie
Szwajcaria	TAK	100%	brak	nie
Szwecja	TAK	100%	W bólu neuropatycznym w II linii po leczeniu gabapentyną lub amitryptyliną. W leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych w II linii po leczeniu inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub selektywnym inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).	nie
<b>Węgry</b>	TAK	90%	brak	nie
Wielka Brytania	TAK	100%	brak	nie
Włochy	TAK	100%	Tak. Istnieje "Nota 4" (kryteria refundacyjne), które ograniczają refundację do: padaczki, PHN, DPN, bólu nowotworowego, mono- i polineuropatycznych chorób oraz bólu centralnego.	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lyrica 75 mg x 14 szt./75 mg x 56 szt./150 mg x 14 szt./150 mg x 56 szt. jest finansowany odpowiednio w 16 /28/11/27 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W zależności od opakowania, w 10-14 krajach występują ograniczenia co do linii leczenia (II linia), oraz lekarza mogącego przepisać lek. Jedynie w Estonii stosowany jest instrument podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek w opakowaniach 75 mg x 14 szt./75 mg x 56 szt./150 mg x 14 szt./150 mg x 56 szt. jest finansowany odpowiednio: w 3/6/2/6 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>26</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold) na 7, dla których przekazano informację (brak danych dla Chorwacji). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 50-100%. W 3 krajach finansowanie leku Lyrica jest ograniczone co do możliwości przepisywania przez określonych specjalistów. W Estonii stosowany jest instrument podziału ryzyka.


<sup>26</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

## Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 42. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Lyrica we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Ból neuropatyczny dotyczy około 10 % pacjentów po przebytych pólpaściu i jest zazwyczaj bardzo nasilony i oporny na leczenie. Pregabalina jest uważana za lek pierwszego wyboru w leczeniu tego zespołu bólowego, podobnie jak leki przeciwdepresyjne TLPD, SNRI, (amitryptylina, wenlafaksyna, duloksetyna). Zastosowanie amitryptyliny wiąże się z wieloma przeciwwskazaniami i ponad 20 % chorych przerywa leczenie ze względu na działania niepożądane. Pregabalina jest znacznie bardziej bezpiecznym lekiem i w przypadku braku skuteczności wcześniej zastosowanej terapii wskazane jest jej stosowanie. Neuralgia po pólpaściu dotyka w znaczącej większości osób starszych, emerytów.”	Ekspert nie podał odpowiedzi na to pytanie.	„Ból neuropatyczny dotyczy około 10 % pacjentów po przebytych pólpaściu i jest zazwyczaj bardzo nasilony i oporny na leczenie. Pregabalina jest uważana za lek pierwszego wyboru w leczeniu tego zespołu bólowego, podobnie jak leki przeciwdepresyjne TLPD, SNRI, (amitryptylina, wenlafaksyna, duloksetyna). Zastosowanie amitryptyliny wiąże się z wieloma przeciwwskazaniami i ponad 20 % chorych przerywa leczenie ze względu na działania niepożądane. Pregabalina jest znacznie bardziej bezpiecznym lekiem i w przypadku braku skuteczności wcześniej zastosowanej terapii wskazane jest jej stosowanie. Neuralgia po pólpaściu dotyka w znaczącej większości osób starszych, emerytów. Pregabalina powinna być refundowana ze środków publicznych.”
Prof. Danuta Ryglewicz	„Neuralgia popółpaścowa jest bólem neuropatycznym, dlatego też pregabalina, której głównym wskazaniem jest leczenie bólu neuropatycznego powinna być objęta refundacją zgodnie ze wskazaniem podanym na początku formularza. Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny została dobrze udokumentowane w badaniach klinicznych.”	„Nie ma żadnych merytorycznych przyczyn, które wskazywałyby, że pregabalina nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”	„Pregabalina bez wątplenia stanowi cenne uzupełnienie grupy leków stosowanych w leczeniu nerwoból popółpaścowego, wykazuje dużą skuteczność, jest dobrze tolerowana. Na pewno stanowi cenne uzupełnienie leków, które są aktualnie refundowane.”
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zgodnie z rekomendacjami należy do leków I wyboru w leczeniu neuralgii popółpaścowej.</li> <li>2. Należy do leków o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu (poziom dowodów A).</li> <li>3. Ze względu na niewielkie ryzyko interakcji lekowych oraz profil objawów niepożądanych – szczególnie korzystny lek dla chorych w wieku podeszłym, u których neuralgia popółpaścowa występuje częściej.</li> <li>4. Korzystne łączenie z opioidami (w przypadku nasilonego bólu w neuralgii popółpaścowej).”</li> </ol>	„-”	„Pregabalina powinna być finansowana ze środków publicznych w leczeniu neuralgii popółpaścowej u dorosłych pacjentów.”
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wysoka skuteczność w leczeniu PHN (NNT 3,2) – lek w terapii bólu uważany jest za bardzo dobry gdy ma NNT ok. 3.</li> <li>2. Lek obok amitryptyliny i gabapentyny należy do leków I wyboru w leczeniu PHN.</li> <li>3. W porównaniu z amitryptyliną ma znacznie mniej działań niepożądanych i nie wchodzi w interakcję z żadnymi lekami.</li> <li>4. W porównaniu z gabapentyną podobna ilość działań niepożądanych, ale całkowity</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nie ma powodów, bo lek jest b. skuteczny, u ponad 50 % chorych &gt;50 % ulga jest w I miesiącu terapii i szansa ma całkowite wyleczenie w czasie krótszym niż 6 miesięcy u ponad 50 % chorych</li> <li>2) Amitryptylina to ty ko ~30 % szanse na wyleczenie.”</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Lek o b. wysokiej skuteczności, małej ilości działań niepożądanych całkowitym braku interakcji z innymi lekami rekomendowany jako lek I rzutu przez wszystkie towarzystwa naukowe na świecie.</li> <li>2) B. szybki początek działania, mała dawka, krótki czas terapii .</li> <li>3) Poprawa jakości snu.”</li> </ol>

	brak interakcji z innymi lekami szybszy początek działania (7-10 dni) w porównaniu do 30 dni i wchłanianie liniowe warunkujące skuteczność przy niskiej dawce 150-600 mg w porównaniu do 2400-3600 mg. 5. Wysoka cena leku – uniemożliwienie stosowania u większości chorych.”		
	„Technologia jest skuteczna”	„Nie znam”	„Neuralgia popółpaścowa jest to zespół przewlekłego bólu neuropatycznego, który może rozwinąć się u pacjentów po przebytych zakażeniu wirusem półpaśca. Jest związana z dokuczliwymi objawami narażającymi pacjentów często na cierpienie trwające wiele lat, nieraz do końca życia. Częstość zakażenia wirusem półpaśca rośnie z wiekiem, dlatego większość pacjentów cierpiących z powodu neuralgii popółpaścowej to osoby w wieku podeszłym. Leczenie pacjentów z neuralgią popółpaścową jest trudne, a objawy niepożądane stosowanych leków często są powodem przerwania terapii. Moim zdaniem każdy nowy lek, który może pomóc w łagodzeniu tej przykłej dolegliwości powinien być dostępny dla pacjentów.”

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję uważają, że wnioskowany lek powinien być finansowany ze środków publicznych. Podkreślili jej skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz fakt, że należy do leków I wyboru.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282
- Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350
- Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. Wniosek dotyczył przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla ww. technologii lekowej na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

### Problem zdrowotny

Neuralgia popółpaścowa (PHN) to przewlekły zespół bólowy o charakterze neuropatycznym. Jest najczęstszym powikłaniem po infekcji wirusem *Herpes zoster*, który wywołuje u ludzi ospę wietrzną i półpasiec. Występują różne definicje PHN:: ból utrzymujący się lub ponownie pojawiający się po wygojeniu zmian skórnych (osutki) w okresie powyżej 3 miesięcy od chwili rozpoczęcia półpaśca lub ból utrzymujący/ujawniający się w ciągu 30-120 dni od zagojenia zmian skórnych. Odsetek występowania PHN w populacji ogólnej jest oceniany na 0,4 przypadki na 1 000 osób na rok. Schorzenie to dotyczy 10-15% wszystkich pacjentów wcześniej chorujących na półpasiec.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu wskazał amitryptylinę i placebo. Amitryptylina to technologia aktualnie refundowana i stosowana we wnioskowanym wskazaniu, a także zalecana do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej. Wnioskodawca mógł też rozważyć jako komparator karbamazepinę, która jest również refundowaną technologią.

## Skuteczność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej oparto o przegląd systematyczny, do którego włączono 1 RCT, porównujące pregabalinę z amitryptyliną w populacji pacjentów z PHN trwającą co najmniej miesiąc oraz 4 RCT, porównujące pregabalinę do placebo wśród pacjentów z PHN. Żadne z uwzględnionych badań nie dotyczyło pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia.

Pregabalina (150 mg/dz.) w porównaniu z amitryptyliną (25 mg/dz.) była związana z istotnie statystycznie **większym prawdopodobieństwem osiągnięcia redukcji nasilenia bólu: >75% i ≤75%, >80% i ≤80%** po 2 miesiącach terapii oraz **≤90%** po 4 miesiącach terapii (1 RCT). Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w prawdopodobieństwie osiągnięcia redukcji nasilenia bólu: >50%, ≤50% po 1 miesiącu leczenia, ≥90% po 4 miesiącach leczenia, ≤100% po 6 miesiącach terapii (1 RCT).

Pregabalina (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo była związana z istotnie statystycznie **większym prawdopodobieństwem: redukcji nasilenia bólu ≥30%** (metaanaliza 3 RCT), redukcji nasilenia bólu **≥50%** (metaanaliza 4 RCT), **dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia** (metaanaliza 2 RCT), **przynajmniej minimalnej poprawy ogólnego stanu zdrowia** (2 RCT), a także ze znamiennej statystycznie **mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii** (metaanaliza 4 RCT). Dla pregabaliny (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo wykazano również istotnie statystycznie **mniejsze: średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali NRS** (metaanaliza 3 RCT), **średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali VAS** (metaanaliza 2 RCT), **średnie dobowe zaburzenia snu na końcu terapii** (metaanaliza 3 RCT), **średnie zaburzenia snu w skali MOS** (1 RCT), **średnie wyniki w ocenie depresji w skali Zung**a (1 RCT), **średnie wyniki w czterech komponentach oceniających ból wg SF-MPQ - ból sensoryczny, ból afektywny, wynik ogólnie i natężenie obecnego bólu** (1 RCT) oraz **znamiennej statystycznie lepsze wyniki w dwóch domenach jakości życia wg SF-36 – ból fizyczny i ogólna percepcja zdrowia** (1 RCT). Pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w ocenie jakości życia w domenach, tj.: sprawność fizyczna, fizyczne graniczenia, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, ograniczenia emocjonalne, witalność, a także w ocenie depresji-przygnębienia w skali POMS (1 RCT).

Wyniki z poszczególnych badań były zgodne z wynikami metaanaliz dla ww. punktów końcowych. Wyjątkiem było przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii, dla którego w 2 z 4 RCT nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami.

## Skuteczność praktyczna

W AKL wnioskodawcy nie wyszukiwano badań dotyczących skuteczności praktycznej.

## Bezpieczeństwo stosowania

Pregabalina związana była najczęściej z występowaniem zawrotów głowy (36%), natomiast amitryptylina z suchością w ustach (48%) (1 RCT). Leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerywało więcej pacjentów z grupy amitryptyliny, jednak w badaniu nie podano konkretnych wartości.

Pregabalina (wszystkie zastosowane dawki) w porównaniu z placebo związana była z istotnie statystycznie **większym ryzykiem wystąpienia: senności, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawrotów głowy** (metaanaliza 4 RCT), **suchości w ustach, dezorientacji** (metaanaliza 3 RCT), **co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, przyrostu masy ciała, ataksji, niedowidzenia, zaburzenia chodu** (metaanaliza 2 RCT), **obrzęków obwodowych** (1 RCT), a także znamiennej statystycznie **mniejszym ryzykiem wystąpienia nudności** (1 RCT). Wnioski z ww. metaanaliz były zgodne z wnioskami z wszystkich badań oceniających ≥ 1 zdarzenie niepożądane i senność oraz z niektórymi RCT oceniającymi: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawroty głowy, suchość w ustach, niedowidzenie (w pozostałych RCT nie wykazano różnic). Natomiast dla pozostałych ww. punktów końcowych wnioski z poszczególnych badań (nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami) nie były zgodne z wnioskami z metaanaliz.

Pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w stosunku do: ciężkich zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, biegunki (metaanaliza 3 RCT), poważnych zdarzeń niepożądanych, astenii, podwójnego widzenia, zaburzenia widzenia, bólu, potliwości, zaburzenia koordynacji (metaanaliza 2 RCT), obrzęków obwodowych (3 RCT), amnezji, drżenia, obrzęku, obrzęku stawów, obrzęku twarzy, ospałości, splątania, stanu euforycznego, słuczenia, upadku, vertigo, wzdęć, zaparć, wzmożonego apetytu, zaburzenia mowy, zaburzenia myślenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, zakażenia, złego samopoczucia, zmęczenia, zmniejszenia stopnia świadomości (pojedyncze RCT).

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej pregabaliny stosowanej w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową (PHN) po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii w porównaniu z amitryptyliną. Analizę wykonano techniką kosztów użyteczności w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie podstawowej ICUR wyniósł 69 691,29 PLN bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy NFZ oraz 74 671,57 PLN bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy wspólnej, a co za tym idzie jest to technologia kosztowo-efektywna. W analizie wrażliwości zmiana wnioskowania na brak efektywności kosztowej następowała jedynie w przypadku wzięcia pod uwagę kosztu pregabaliny w dawce 300 mg i skuteczności dawki 150 mg w wariancie bez RSS z obu perspektyw. W ocenie Agencji duże ograniczenia stanowi fakt, że analiza ekonomiczna została w większości oparta o jedno badanie niskiej jakości (2/5 punktów w skali Jadad) przeprowadzone na niewielkiej populacji (po 25 osób w każdym ramieniu). To jest jednak jedyne badanie porównujące bezpośrednio pregabalinę z amitryptyliną. Odnalezione przez autorów AE wnioskodawcy badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnoszą się do oceny nasilenia bólu, a nie do redukcji bólu jak ma to miejsce w badaniu klinicznym, na którym oparta jest analiza ekonomiczna. Te ograniczenia mogą mieć wpływ na zmianę jakościowych wniosków z analizy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem BIA wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i pacjenta w 2 letnim horyzoncie czasowym. Porównano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, natomiast są finansowane lub niefinansowane leki aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu) oraz nowy (wnioskowana technologia lekowa będzie refundowana, ale nie będzie przejmowała rynku leków dotychczas finansowanych, a jedynie rynek leków nierefundowanych i stosowanych w ocenianym wskazaniu). Oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczbę nowych chorych PHN w ciągu roku, oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii eksperckich oraz na wynikach ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Według BIA wnioskodawcy w wariancie podstawowym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ w wysokości: [redacted] w 2016 r. oraz [redacted] w 2017 r. natomiast z perspektywy pacjenta z oszczędnościami w wysokości: ok. [redacted] w 2016 r. oraz ok. [redacted] w 2017 r.

W wariantach skrajnych wprowadzenie do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ w wysokości odpowiednio: od [redacted] w 2016 r. oraz od [redacted] w 2017 r. z perspektywy NFZ oraz z oszczędnościami z perspektywy pacjenta w wysokości: od [redacted] w 2016 r. oraz od [redacted] w 2017 r.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

We wszystkich siedmiu odnalezionych wytycznych klinicznych pregabalina jest zalecana do stosowania w PHN. W sześciu z nich zaleca się ją do stosowania w I linii leczenia lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w monoterapii lub w skojarzeniu), a w jednej z nich rekomenduje się ją ogólnie, bez wskazania linii leczenia.

W dwóch odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pregabalina jest rekomendowana do finansowania przy niepowodzeniu innych terapii w obwodowym bólu neuropatycznym (SMC 2009) lub bólu neuropatycznym (PBAC 2012). Ból neuropatyczny jest szerszym wskazaniem zawierającym w sobie neuralgię popółpaścową.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>A0081120 2008</b>	Anon. A 13-week, randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate efficacy and safety of pregabalin (CI-1008) in the treatment of PHN. PhRMA Clinical Study Synopsis 1- September-2008.
<b>A0081120 2008</b>	Anon. A 14-week, randomized double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin twice daily in patients with fibromyalgia. PhRMA Web Synopsis 7 – March-2008.
<b>Achar 2012/2013</b>	Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, Biswas A, Guharay T. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. Acta Dermatovenerologica Croatica 2012; 20: 89-94. Achar A, Bisai S, Biswas R, Besra M, Guharay T, Ghosh T. Amitriptyline versus pregabalin in post herpetic neuralgia: A randomized clinical trial. Turk Dermatoloji Dergisi 2013; 7: 145-149.
<b>Armstrong 2011 (abstrakt)</b>	Armstrong EP, Malone DC, McCarberg B, Panarites CJ, Pham SV. Cost-effectiveness analysis of a new 8% capsaicin patch compared to existing therapies for postherpetic neuralgia. , Curr Med Res Opin 2011; 27(5):939-950.
<b>Baron 2009</b>	Baron R, Mayoral V, Leijon G. et al. Amitriptyline but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 1988; 38: 1437-32.
<b>Boureau 2003</b>	Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2003 Jul;104(1-2):323-31.
<b>ChPL Lyrica</b>	ChPL Lyrica (pregabalina): <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf</a> [dn. 15.04.2015]
<b>Dangel 2007</b>	Dangel T., <i>Leczenie bólu neuropatycznego u dzieci</i> , Opieka paliatywna nad dziećmi, tom XV, 2007
<b>Dubinsky 2004</b>	Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004 Sep 28; 63(6): 959-65.
<b>Dworkin 2003</b>	Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60:1274-1283.
<b>Dworkin 2010</b>	Dworkin RH., O'Connor AB., Audette J., <i>Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update</i> , Mayo Clin Proc. 2010;85(3)(suppl): S3-S14
<b>Dzierżanowski 2010</b>	Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., <i>Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną</i> , Medycyna Paliatywna, 2010; 2: 57–66
<b>Edelsberg 2011</b>	Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. Ann Pharmacother. 2011 Dec;45(12):1483-90.
<b>El-Ansary 2010</b>	El-Ansary M., <i>Management of postherpetic neuralgia w: Guide to Pain Management in Low-Resource Settings</i> , IASP 2010, rozdział 24.
<b>Filipczak-Bryniarska 2010</b>	Filipczak-Bryniarska I, Bryniarski K., Woron J. i in., <i>Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu</i> , Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 500-509
<b>Gauthier 2009</b>	Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2009 Jan;137(1):38-47.
<b>Haanpää 2000</b>	Haanpää M., Laippala P., Nurminen T., <i>Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia</i> , J. Pain Symptom Manage. 2000 Jul;20(1):50-8.
<b>Hempenstall 2005</b>	Hempenstall K, Nurminen TJ, Johnson RW, A'Hern R P, Rice ASC. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Medicine 2005 July 2 (7), 0628-0644.
<b>Hope-Simpson 1975</b>	Hope-Simpson RE., Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract 1975; 25: 571-575.
<b>Jadad 1996</b>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
<b>Johnson 2002</b>	Johnson R.W., <i>Consequences and Management of Pain in Herpes Zoster</i> , The Journal of Infectious Diseases 2002;186(Suppl 1):S83–90; <a href="http://jid.oxfordjournals.org/content/186/Supplement_1/S83.full.pdf">http://jid.oxfordjournals.org/content/186/Supplement_1/S83.full.pdf</a>
<b>Khadem 2013</b>	Khadem T, Stevens V. Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013 Aug; 27(3):268-83.
<b>Liedgens 2008</b>	Liedgens H, Hertel N, Gabriel A, Nuijten M, Dakin H, Mitchell S et al. Cost-effectiveness analysis of a lidocaine 5% medicated plaster compared with gabapentin and pregabalin for treating postherpetic neuralgia: a german perspective. , Clin Drug Investig 2008; 28(9):583-601.
<b>Malec-Mielewska 1998</b>	Malec-Mielewska. Neuralgia popółpaścowa i jej leczenie. Postępy Psychiatrii i Neurologii, 1998, 7, 53-59.
<b>Malec-Mielewska</b>	Malec-Mielewska M., Kucia H. Sękowska A., <i>Oksykodon w leczeniu neuralgii popółpaścowej z</i>

<b>2012</b>	<i>uwzględnieniem pacjentów z chorobą nowotworową</i> , Medycyna Paliatywna, 2012; 4: 204–209.
<b>Moore 2009</b>	Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8; (3):CD007076.
<b>Moore 2009</b>	Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8; (3):CD007076.
<b>MZ 2015a</b>	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r.
<b>MZ 2015b</b>	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r.
<b>O'Connor 2007</b>	O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG. A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic neuralgia. J Am Geriatr Soc 2007; 55(8):1176-1184.
<b>Oster 2005</b>	Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Clcary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. J Pain 2005; 6(6):356-363.
<b>PTBBiTN 2014</b>	Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woron J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa izalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. Ból 2014,4 (3), 5-18
<b>PUO 2010</b>	Wojciechowska U. Didkowska J. Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. ISSN 0867-8251. Warszawa 2012.
<b>Raja 2002</b>	Raja SN, Haythornthwaite (A, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2002 Oct 8;59(7):1015-21.
<b>Rehm 2010</b>	Rehm S. Binder A. Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin or a combination of both. A randomized, open, clinical effectiveness study. Curr Med Res Opin 20120 26: 1607-19.
<b>Ritchie 2010</b>	Ritchie M, Liedgens H, Nuijten M. Cost effectiveness of a lidocaine 5% medicated plaster compared with pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia in the UK; a Markov model analysis. Clin Drug Investig 2010; 30(2):71-87.
<b>Sabatowski 2004</b>	Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain 2004; 109: 26-35.
<b>Serpell 2014</b>	Serpell M, Gater A, Carroll S, Abetz-Webb L, Mannan A, Johnson R. Burden of post-herpetic neuralgia in a sample of UK residents aged 50 years or older: findings from the Zoster Quality of Life (ZQOL) study. Health Qual Life Outcomes 2014; 12:92.
<b>Seventer 2006</b>	Seventer R, Feister HA, Young JP, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. Current Medical Research and Opinion 2006; 22:375-384.
<b>Smith 2007</b>	Smith K, Roberts MS. Sequential medication strategies for postherpetic neuralgia: a cost-effectiveness analysis. Pain 2007; 8(5):396-404.
<b>Snedecor 2014</b>	Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Desai P, Jalundhwala Y, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. Int J Clin Pract. 2014 Jul; 68(7):900-18.
<b>Stacey 2008</b>	Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for Postherpetic Neuralgia: Placebo-Controlled Trial of Fixed and Flexible Dosing Regimens on Allodynia and Time to Onset of Pain Relief. Journal of Pain 2008; 9:1006-1017
<b>Szczeklik 2014</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych (str. 2502-2503) Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
<b>Tarride 2006</b>	Tarride E, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. Clin Ther 2006; 28(11):1922-1934.
<b>van Seventer 2006</b>	van SR, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. Age Ageing 2006; 35(2):132-137.
<b>Watson 1998</b>	Watson C. P. N., <i>Postherpetic Neuralgia: The Importance of Preventing This Intractable End-Stage Disorder</i> , The Journal of Infectious Diseases 1998;178(Suppl 1):S91–4
<b>Weaver 2009</b>	Weaver B.A. DO. MPH. The burden of Herpes Zoster and postherpetic neuralgia in the United States. J Am Osteopath Assoc. 2007; 107 (suppl 1): S2-S7.
<b>Wieczorowska-Tobis 2011</b>	Wieczorowska-Tobis K., <i>Podstawowe pojęcia geriatry i gerontologii w: Fizjoterapia w geriatryi</i> red. nauk. Wieczorowska-Tobis K., Kostka T., Borowicz A. M., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2011, 18-27
<b>Wiffen 2013</b>	Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 11;11:CD010567.
<b>Wordliczek 2011</b>	Wordliczek J., Zajączkowska R., Dobrogowski J., <i>Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego</i> , Polski Przegląd Neurologiczny, 2011; 7 (1): 39–48
<b>Wordliczek</b>	Wordliczek J, Dobrogowski J. <i>Leczenie bólu</i> (str. 236-239), PZWL Warszawa 2007

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Pregabalina (Lyrice) w leczeniu neuralgii popółpałcowej. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa 2015.
- Zal. 2. [REDACTED] Pregabalina (Lyrice) w leczeniu neuralgii popółpałcowej. Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa 2015.
- Zal. 3. [REDACTED] Pregabalina (Lyrice) w leczeniu neuralgii popółpałcowej. Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2015.
- Zal. 4. [REDACTED] Niewada M., Pregabalina (Lyrice) w leczeniu neuralgii popółpałcowej. Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2015.
- Zal. 5. [REDACTED] Pregabalina (Lyrice) w leczeniu neuralgii popółpałcowej. Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa 2015.