

**Pregabalina (Lyrica)  
w leczeniu neuralgii popółpaścowej**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa, 2015

**Autorzy raportu:**

██ - HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.

**Wkład pracy:**

- ██: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- ██: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- ██: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

██  
██

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34,  
kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
02-676 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

██  
██  
██  
██  
██  
██  
██  
██

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>10</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Perspektywa analizy .....	10
2.3 Horyzont czasowy.....	10
2.4 Model .....	10
2.5 Dane wejściowe .....	12
2.5.1 Populacja pacjentów.....	12
2.5.2 Satysfakcjonująca poprawa .....	12
2.5.3 Zaprzeszanie terapii.....	13
2.5.4 Terapia II linii.....	14
2.5.5 Dawki pregabaliny i amitryptyliny .....	16
2.5.6 Koszty leków .....	17
2.5.6.1 Pregabalina .....	17
2.5.6.2 Amitryptylina.....	20
2.5.6.3 Opioidy.....	20
2.5.6.4 Koszty pozalekowe .....	28
2.5.7 Użyteczności .....	29
2.5.8 Działania niepożądane .....	31
2.6 Analiza wrażliwości .....	31
2.7 Analiza progowa.....	35
2.8 Dyskontowanie .....	35
2.9 Walidacja.....	35
<b>3 WYNIKI</b> .....	<b>37</b>
3.1 Scenariusz podstawowy.....	37
3.2 Analiza wrażliwości .....	38

<b>4</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>51</b>
7.1	Przegląd analiz ekonomicznych .....	52
7.2	Przegląd użyteczności.....	57
7.3	Wyniki ankiety wśród ekspertów.....	64
7.4	Zestawienie danych wejściowych do modelu dla scenariusza podstawowego..	65
7.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	69
<b>8</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>74</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

95%CI	95% przedział ufności
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PHN	neuralgia popółpaścowa (ang. <i>postherpetic neuralgia</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
TLPD	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

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

### Metody

Porównanie pregabaliny z amitryptyliną obejmowało analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR). Na potrzeby analizy zbudowano model w oparciu o dane pochodzące z badania Achar 2012/2013<sup>4,5</sup>. Analizę przeprowadzono w 6 miesięcznym horyzoncie czasowym. Dane kosztowe określono na podstawie informacji opublikowanych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (tj. pacjent + NFZ). Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. W celu oszacowania wpływu niepewnych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Przeprowadzono również przegląd analiz ekonomicznych dotyczących pregabaliny stosowanej we wskazaniu neuralgia popółpaścowa, którego wyniki posłużyły do przeprowadzenia walidacji konwergencji. Model poddano walidacji wewnętrznej i zewnętrznej. Wykonano analizę progową, tj. wyznaczono ceny zbytu netto, przy których wartość ICUR nie przekracza progu efektywności kosztów określonego ustawą.

### Wyniki

Terapia pregabalina jest związana z dodatkowymi efektami zdrowotnymi, ale również z większym kosztem w porównaniu z terapią amitryptyliną. Dodatkowe efekty zdrowotne to [REDACTED]. Z perspektywy NFZ współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł [REDACTED] po uwzględnieniu RSS i [REDACTED] bez uwzględnienia RSS. Wartości ICUR z perspektywy wspólnej były większe niż z perspektywy NFZ i wyniosły [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio z uwzględnieniem RSS i bez RSS.

Wykonana analiza progowa dla scenariusza podstawowego wykazała, że ceny zbytu netto preparatów Lyrica powinny być większe niż zadeklarowane przez zleceniodawcę raportu.

Zmiana testowanych parametrów w ramach analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie wpływa na zmianę wniosków z analizy tj. terapia pregabaliną jest terapią efektywną kosztowo. Analiza progowa wykazuje konieczność zwiększenia ceny zbytu netto preparatu dla wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości z wyjątkiem scenariusza 2 z RSS. Powyższe wnioski odnoszą się zarówno do perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej.

### **Wnioski**

Stosowanie pregabaliny wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w porównaniu do obecnie refundowanej amitryptyliny.

Wyniki analizy wskazują na opłacalność kosztową pregabaliny we wskazaniu neuralgia popółpaścowa po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii w porównaniu z amitryptyliną zgodnie z kryteriami ustawy refundacyjnej.

Biorąc pod uwagę powyższe refundacja preparatu Lyrica we wnioskowanej populacji jest uzasadniona ekonomicznie.

**Słowa kluczowe**

Pregabalina, Lyrica, neuralgia popółpaścowa, amitryptylina, analiza kosztów-użyteczności



## 1 CEL ANALIZY

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

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z neuralgią popółpaścową;* w miarę dostępności – subpopulacja z brakiem skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii
<b>Interwencja</b>	Pregabalina (Lyrica), stosowana zgodnie z ChPL
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amitryptylina</li><li>• Placebo</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li><li>• Koszt leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).</li></ul>

\* W raporcie uwzględniono pacjentów z neuralgią popółpaścową nie kwalifikujących się obecnie do leczenia refundowaną pregabalina, tj. wykluczono pacjentów z nowotworem i współwystępującą neuralgią popółpaścową, którzy mogą stosować refundowaną pregabalina z uwagi na rozpoznaną u nich chorobę nowotworową. Takie podejście pozwala ustalić efektywność kosztową w grupie docelowej, w której obecnie lek nie jest refundowany. Założenie ma wpływ na oszacowanie kosztu terapii II linii (opiodów).

## 2 METODY

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Porównanie pregabaliny z amitryptyliną obejmowało analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami<sup>1</sup> analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

### 2.3 Horyzont czasowy

Okres obserwacji w badaniu Achar 2012/2013 wynosił 6 miesięcy. W odnalezionej publikacji Gauthier 2009 dotyczącej danych epidemiologicznych z Wielkiej Brytanii średni czas trwania choroby wynosi ok. 7-9 miesięcy.<sup>2</sup> Dodatkowo w przeprowadzonej ankiecie wśród ekspertów klinicznych wykazano, że średni czas trwania leczenia pregabalina to ██████████.<sup>3</sup>

W oparciu o powyższe dane przyjęto, że horyzont czasowy analizy będzie zgodny z czasem trwania badania Achar 2012/2013, wynoszącym 6 miesięcy. Dzięki takiemu podejściu nie ma konieczności ekstrapolacji danych z badania poza okres obserwacyjny RCT.

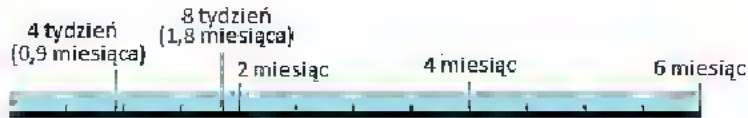
W modelu umożliwiono zmianę czasu leczenia w zakresie od 6 do 12 miesięcy. Wpływ zmiany czasu leczenia na wyniki testowano w ramach analizy wrażliwości. Zwiększenie horyzontu czasowego modelu wiąże się z koniecznością wykonania założenia dotyczącego efektów zdrowotnych pacjentów w okresie wykraczającym poza okres obserwacyjny badania Achar 2012/2013.<sup>4,5</sup> Założono zatem utrzymanie efektu leczenia u pacjentów. Utrzymanie efektu leczenia oznacza, że pacjenci pozostają w stanie zdrowia z 6 miesięcy leczenia w pozostałym horyzoncie czasowym analizy.

### 2.4 Model

Analizę wykonano wykorzystując zbudowany w tym celu model. Model zbudowano tak by uwzględniał punkty końcowe badania Achar 2012/2013,<sup>4,5</sup> gdyż badanie to było jedynym RCT, które pozwoliło porównać pregabalina z amitryptyliną.

Zbudowany model jest modelem decyzyjnym, w którym czas leczenia podzielono na etapy zgodne z punktami czasowymi oceny w badaniu Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> (Ryc. 1).

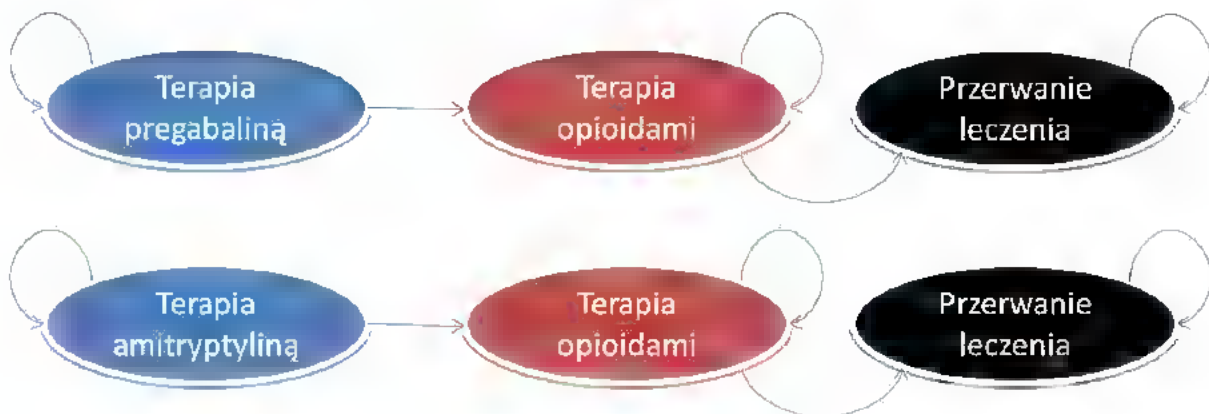
**Ryc. 1 Punkty czasowe oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z badaniem Achar 2012/2013<sup>4,5</sup>**



\* w badaniu Achar 2012/2013 oceniono punkt końcowy w 8 tygodniu i w 2 miesiącu po rozpoczęciu leczenia. Punkty te leżą blisko siebie na osi czasu. W celu uniknięcia arbitralnego wyboru jednego z nich, w modelu uwzględniono oba punkty czasowe.

W modelu pacjenci po rozpoczęciu terapii pregabalina lub amitryptylina kontynuują leczenie, gdy obserwowana jest korzyść z leczenia, tj. odpowiedź satysfakcjonująca lub nie dochodzi do przerywania leczenia (np. z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych). 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 zmian stosowanej terapii w modelu.**



W modelu wydzielono trzy stany zdrowia:

- pacjenci z satysfakcjonującą odpowiedzią na terapię wynikającą z redukcji nasilenia bólu;
- pacjenci bez satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, ale kontynuujący terapię;
- pacjenci przerywający terapię (np. z powodu braku skuteczności, działań niepożądanych).

Wydzielone stany zdrowia były konsekwencją raportowanych w badaniu Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> punktów końcowych. Dokładny opis i definicję punktów końcowych badania Achar 2012/2013 zamieszczono w kolejnych rozdziałach zawierających dane wejściowe do modelu, tj. w rozdziale 1.5.2 i 1.5.3.

Dodatkowo podjęto próbę uzupełnienia danych z publikacji poprzez skierowanie prośby do autorów badania Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> o udostępnienie bardziej szczegółowych wyników RCT niż opisane w publikacjach (prośba wysłana drogą elektroniczną na adres achararun@rediffmail.com w dniu 11.12.2014). Do chwili obecnej (16.02.2015) nie otrzymano odpowiedzi.

## 2.5 Dane wejściowe

### 2.5.1 Populacja pacjentów

Struktura nasilenia bólu została wykorzystana do określenia średniej użyteczności stanu zdrowia u pacjentów zaprzestających leczenia. Odsetek pacjentów z ciężkim bólem przyjęto na podstawie charakterystyki populacji z badania Achar 2012.<sup>4</sup> Pozwala to na zachowanie spójności źródła danych dla skuteczności i charakterystyki pacjentów.

Założono, że struktura nasilenia bólu u pacjentów zaprzestających terapii jest taka sama jak na początku leczenia. Takie założenie było konieczne z uwagi na brak danych mogących posłużyć na zróżnicowanie tej struktury.

**Tab. 2 Odsetek pacjentów odczuwających ciężki ból w badaniu Achar 2012/2013.**<sup>4,5</sup>

Odsetek pacjentów odczuwających ciężki ból w badaniu Achar 2012/2013		
Grupa amitryptyliny	Grupa pregabaliny	Średnia do modelu*
84%	88%	86%

\* obliczenia własne

### 2.5.2 Satysfakcjonująca poprawa

W badaniu Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> satysfakcjonującą poprawę zdefiniowano jako redukcję nasilenia bólu. Zmniejszenie nasilenia bólu, które uznano za satysfakcjonującą poprawę zmieniało się wraz z czasem trwania badania. Autorzy badania określili, że w początkowej fazie leczenia satysfakcjonujące jest zmniejszenie nasilenia bólu o 50%. Wraz z leczeniem uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wymaga większej redukcji nasilenia bólu. Poziom redukcji nasilenia bólu i moment oceny, które uwzględnili autorzy w badaniu Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> zestawiono w Tab. 3.

**Tab. 3 Satysfakcjonująca poprawa w badaniu Achar 2012/2013: odsetki pacjentów.**<sup>4,5</sup>

Punkt czasowy oceny [miesiące]	0,9	1,8	2	4	6	Średnia arytmetyczna *
Poziom redukcji bólu odpowiadający satysfakcjonującej poprawie	>50%	>75%	≥80%	≥90%	100%	-
Odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą: Pregabalina	60%	64%	36%	61,91%	52,38%	55%

Punkt czasowy oceny [miesiące]	0,9	1,8	2	4	6	Średnia arytmetyczna *
Odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą: Amytryptylina	64%	16%	8%	27,78%	36,84%	31%

\*Obliczenia własne

W modelu uwzględniono możliwość zmiany sposobu kalkulacji odsetka pacjentów z satysfakcjonującą poprawą. Udostępniono 2 scenariusze alternatywne zapewniające dużą elastyczność modyfikacji wartości wejściowych, tj.:

- uwzględnienie średnich odsetków z badania (średnia arytmetyczna wartości z wszystkich momentów oceny punktu końcowego) – patrz Tab. 3;
- uwzględnienie wartości zdefiniowanych przez użytkownika.

### 2.5.3 Zaprzestanie terapii

W modelu odsetek pacjentów przerywających leczenie pregabalina lub amitryptylina określono na podstawie danych z publikacji badania Achar 2012/2013..<sup>4,5</sup>

Zgodnie z informacją z publikacji Achar 2012<sup>4</sup> powodem zaprzestania leczenia w okresie do 8 tygodnia był brak skuteczności terapii.

W publikacji Achar 2013<sup>5</sup> (z przedłużenia badania) zamieszczono informację, że więcej pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie stosującej terapię amitryptylina. Niestety nie zamieszczono informacji o dokładnej liczbie tych pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia do 4 miesiąca i do 6 miesiąca określono na podstawie liczebności populacji, w której oceniono punkt końcowy badania (odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą w 6 miesiącu leczenia). Uznano, że pacjenci bez ocenionej satysfakcjonującej poprawy w 6 miesiącu to pacjenci, którzy przerwali leczenie. Taki sposób interpretacji wynikał z braku raportowania dokładnej liczby pacjentów zaprzestających leczenia w badaniu Achar 2013. Nie powiodła się próba uzupełnienia danych z publikacji poprzez skierowanie prośby do autorów badania Achar 2012/2013 o udostępnienie bardziej szczegółowych wyników RCT niż opisane w publikacjach (prośba wysłana drogą elektroniczną na adres achararun@rediffmail.com w dniu 11.12.2014).

Dane zawarto w Tab. 4.

**Tab. 4 Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia w badaniu Achar 2012/2013.**<sup>4,5</sup>

Punkt czasowy oceny [miesiąc]	Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia w badaniu Achar 2012/2013				
	0,9	1,8	2	4†	6†
Pregabalina	6,19%*	12%	12%	16%	16%
Amitryptylina	8,35%*	16%	16%	24%	24%

\* oszacowano przyjmując założenia równomiernego ryzyka zaprzestania terapii w okresie 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia; †określono na podstawie analizy liczebności populacji ocenionej w 4 i 6 miesiącu leczenia dla punktu końcowego: satysfakcjonująca poprawa.

#### **2.5.4 Terapia II linii**

W badaniu Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> brak skuteczności terapii lub działania niepożądane były przyczynami zaprzestania leczenia pregabalina lub amitryptylina. Zgodnie z praktyką kliniczną takim pacjentom proponuje się inne leki. W przeprowadzonej ankiecie eksperci kliniczni [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zgodnie z wnioskiem pregabalina ma być stosowana u pacjentów po innej wcześniej zastosowanej terapii. Spośród leków zalecanych przez wytyczne kliniczne w I linii terapii neuralgii popółpaścowej obecnie refundowane są 2, tj. karbamazepina i amitryptylina. Refundowane leki opioidowe stanowią II linię leczenia.<sup>6</sup> Biorąc pod uwagę powyższe założono, że pacjenci po zaprzestaniu leczenia pregabalina lub amitryptylina będą stosować leki opioidowe.

Nie rozważano stosowania terapii skojarzonej z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających wiarygodnie określić skuteczność tych terapii a także z uwagi na powody zaprzestania leczenia w badaniu Achar 2012/2013 (działania niepożądane i brak skuteczności).

##### *Odpowiedź na leczenie*

Skuteczność leczenia lekami opioidowymi określono na podstawie danych z przeglądu systematycznego Snedecor 2014.<sup>7</sup> W celu zrelatywizowania odsetka pacjentów osiągających satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie względem I linii leczenia wykorzystano punkt końcowy określony jako zmniejszenie nasilenia bólu o minimum 50%. Definicja tego punktu jest zbliżona od punktu końcowego badania Achar 2012<sup>4</sup> ocenianego w 4 tygodniu badania. Wykonano porównanie pośrednie pomiędzy pregabalina w dawce 150 mg a tramadolem wykorzystując raportowane w publikacji Snedecor 2014<sup>7</sup> ryzyko względne dla co najmniej 50% zmniejszenia bólu. Tylko jedno włączone do przeglądu Snedecor 2014<sup>7</sup> badanie dotyczące leków opioidowych oceniało wybrany punkt końcowy. Należy podkreślić, że punkt ten został oceniony w podobnym punkcie czasowym terapii, tj. w 6 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Ze względu na brak innych badań dotyczących leków opioidowych pozwalających na wykonanie tego porównania tak oszacowaną skuteczność tramadolu przypisano pozostałym lekom opioidowym. Zgodnie z wynikami ankiety [REDAKTOWANE].

W poniższych tabelach zamieszczono zestawienie wartości wykorzystanych przy przeprowadzonym oszacowaniu skuteczności leków opioidowych.

**Tab. 5 Skuteczność leków opioidowych (oszacowanie własne na podstawie publikacji Snedecor 2014)<sup>7</sup>**

	Pregabalina 150 mg vs placebo	Tramadol vs placebo	Tramadol vs pregabalina 150 mg
RR dla odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem bólu	2,24	2	0,89‡
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem bólu	55%*‡	49%†‡	-

\* średnia arytmetyczna z całego okresu badania Achar 2012/2013;<sup>4,5</sup> † oszacowano jako 'odsetek odpowiedzi dla pregabaliny' razy 'RR tramadolu versus pregabalina'; ‡ oszacowanie własne

Wyznaczone wartości skuteczności dla opioidów względem pregabaliny są wynikiem porównania pośredniego mającego mniejszą wiarygodność niż porównanie bezpośrednie. Wykonane porównanie pośrednie było konieczne z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio pregabalinę z opioidami.

Powyżej opisane podejście można by było zastosować do oszacowania skuteczności pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną. Zaniechano takiej próby z uwagi na dostępność danych z porównania bezpośredniego – badanie Achar 2012/2013.

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowania skuteczności opioidów w analizie wrażliwości zamieszczono wariant oszacowania efektywności kosztowej nie uwzględniający stosowania II linii leczenia.

#### Zaprzestanie leczenia

Ryzyko zaprzestania leczenia w grupie poddanej terapii lekami opioidowymi określono wykorzystując wyniki metaanalizy z przeglądu Snedecor 2014.<sup>7</sup> Wykonano porównanie pośrednie na podstawie zamieszczonych wartości ryzyka względnego (RR) dla pregabaliny, tramadolu, oksykodonu oraz innych opioidów względem placebo. Wyznaczono średnie RR między opioidami i pregabaliną (średnia ważona) uwzględniając udział w terapii wskazany w ankiecie przez ekspertów. Na podstawie oszacowanego ryzyka względnego pomiędzy interwencjami oszacowano odsetek pacjentów zaprzestających leczenie w grupie stosujących leki opioidowe na ok. █████ (odsetek dla pregabaliny \* RR vs pregabalina)

**Tab. 6 Ryzyko względne zaprzestania leczenia lekami opioidowymi w porównaniu do pregabaliny (oszacowanie własne na podstawie Snedecor 2014)<sup>7</sup>.**

Lek	Udział w terapii wg ekspertów*	Ryzyko względne zaprzestania leczenia	
		RR vs placebo	RR vs pregabalina**
Pregabalina 150 mg	-	0,75	-
Tramadol	████	2,12	2,83
Oksykodon	████	1,32	1,76
Inne opioidy (głównie morfina)	████	5,17	6,89

Lek	Udział w terapii wg ekspertów*	Ryzyko względne zaprzestania leczenia	
		RR vs placebo	RR vs pregabalina**
Leki opioidowe ogółem (średnia ważona udziałem w terapii wg ekspertów)	-	-	■

\* wartości dla tramadolu i oksykodonu wskazane przez ekspertów, udział „opiodów” dopełnia do 100%, udziały zostały wykorzystane do oszacowania średniego RR dla opiodów vs pregabalina; \*\*obliczenia własne

### 2.5.5 Dawki pregabaliny i amitryptyliny

Dawki leków w scenariuszu podstawowym określono na podstawie dawek stosowanych w badaniu Achar 2012/2013.<sup>4,5</sup> Należy zwrócić uwagę, że badania porównujące pregabalinę z placebo wskazują na zależność pomiędzy wielkością zastosowanej dawki a jej skutecznością<sup>8</sup>. W związku z powyższym w modelu przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> tj. 150 mg/dobę.

Dodatkowo poszukiwano publikacji zawierających dane z badań obserwacyjnych, które raportowałyby średnie dawki pregabaliny stosowane w praktyce klinicznej leczenia neuralgii popółpaścowej. Odnaleziono jedno badanie uwzględniające jedynie pacjentów z neuralgią popółpaścową – Johnson 2013.<sup>9</sup> W badaniu tym uczestniczyło 706 pacjentów stosujących pregabalinę. Średnia dawka pregabaliny wyniosła 187 mg/dzień, wyniki oszacowano z pominięciem przerw w leczeniu dłuższych niż 30 dni (Tab. 8). Na podstawie badania Johnson 2013 możemy wnioskować, że większość pacjentów przyjmuje dawki <300 mg.

W ramach analizy wrażliwości testowano zwiększenie dawki pregabaliny do 300 mg. Dawka 300 mg była oceniana w większości badań klinicznych pregabaliny włączonych do analizy klinicznej.<sup>8</sup> Ze względu na brak badania porównującego pregabalinę w dawce 300 mg z amitryptyliną nie było możliwe określenie skuteczności leczenia ww. dawką. Na potrzeby oszacowań założono tę samą skuteczność jak dla dawki 150 mg. Takie założenie jest założeniem konserwatywnym i należy mieć na uwadze, że niedoszacowanie skuteczności pregabaliny dla dawki 300 mg wpływa na niedoszacowanie wyników analizy wrażliwości.

Tab. 8 zawiera zestawienie dotyczące zakresu dawek stosowanych w terapii neuralgii popółpaścowej, dawek w badaniu Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> oraz średnich dawek dobowych przyjętych w analizie wrażliwości

**Tab. 7 Dawki pregabaliny i amitryptyliny.**

Lek	Zakres dawek w neuralgii popółpaścowej	Dawka stosowana w badaniu Achar 2012/2013 <sup>4,5</sup>	Dawka w analizie wrażliwości
Pregabalina	150-600 mg <sup>10</sup>	150 mg/dzień	300 mg/dzień
Amitryptylina	Brak informacji w ChPL z uwagi, że leczenie neuralgii popółpaścowej	25 mg/dzień	Nie testowano



Lek	Zakres dawek w neuralgii popółpaścowej	Dawka stosowana w badaniu Achar 2012/2013 <sup>4,5</sup>	Dawka w analizie wrażliwości
	jest wskazaniem pozarejestacyjnym. <sup>11</sup> Zakres dawek podany w wytycznych klinicznych dla amitryptyliny to 25-150 mg <sup>12</sup>		

**Tab. 8 Dane z rejestru dotyczące średniej dobowej dawki pregabaliny w praktyce klinicznej leczenia neuralgii popółpaścowej: badanie Johnson 2013.<sup>9</sup>**

Średnia dawka pregabaliny	Odsetek pacjentów z dawka 300 mg lub większą	Średni czas pozostawania na terapii [dni]	Populacja
187 mg/dzień	27% dawka $\geq$ 300 mg/dzień	79,5	Pacjenci z PHN

## 2.5.6 Koszty leków

Koszty leków przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z 19 grudnia 2014.<sup>13</sup>

W szacowaniu kosztów pregabaliny i amitryptyliny nie uwzględniono okresu dostosowania dawki, który wynosił 5 dni (badanie Achar 2012). Koszt ten jest niewielki i nie wpływa na wyniki analizy. Jednocześnie jest to założenie konserwatywne biorąc pod uwagę większy dzienny koszt leczenia pregabalina.

### 2.5.6.1 Pregabalina

Pregabalina jest obecnie refundowana we wskazaniu „Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym” z odpłatnością ryczałtową. Zleceniodawca raportu wnioskuje o rozszerzenie refundacji -o leczenie pacjentów z neuralgią popółpaścową po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. Koszt pregabaliny oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę, które są zgodne z obecnymi cenami refundowanych preparatów pregabaliny.<sup>13</sup>

Oszacowanie kosztu mg pregabaliny zamieszczono w Tab. 9.

#### *Instrument dzielenia ryzyka (RSS)*

Zleceniodawca przedstawił informację o instrumencie dzielenia ryzyka (RSS)

[REDAKTOWANE]. Oszacowany koszt mg substancji czynnej z uwzględnieniem RSS zamieszczono w Tab. 10. Z uwagi na propozycję RSS wykonano analizę w dwóch wersjach z i bez RSS.

Tab. 9 Koszt pregabaliny na podstawie cen z obwieszczenia MZ: bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.<sup>13,14</sup>

Nazwa	EAN	Cena netto [zł]	Cena z VAT [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt mg, perspektywa NFZ [zł]	Koszt mg, perspektywa wspólna [zł]
Lyrica 75 mg x 14 kaps	5909990009282	37,2	40,18	42,19	50,16	39,01	14,35	6,44%	0,034	0,048
Lyrica 75 mg x 56 kaps	5909990009299	148,8	160,7	168,74	184,55	156,06	31,69	28,50%	0,036	0,044
Lyrica 150 mg x 14 kaps	5909990009350	64,44	69,6	73,08	84,89	78,03	10,06	2,58%	0,036	0,040
Lyrica 150 mg x 56 kaps	5909990009367	257,76	278,38	292,3	312,11	312,11	3,20	62,48%	0,037	0,037
<b>Średnia ważona udziałem w refundacji</b>									0,036	0,040

\* udział w refundacji na podstawie liczby zrefundowanych mg w okresie od stycznia do października 2014

Tab. 10 Koszt pregabaliny na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę raportu: z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.<sup>13,14</sup>



\* udział w refundacji na podstawie liczby zrefundowanych mg w okresie od stycznia do października 2014

### 2.5.6.2 Amitryptylina

Amitryptylina jest refundowana *off-label* we wskazaniu neuralgia-ból neuropatyczny oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach z odpłatnością na poziomie 30%, a także we wskazaniu choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe bezpłatnie.

W oszacowaniu kosztu amitryptyliny uwzględniono ceny preparatów stosowanych we wskazaniu „neuralgia, ból neuropatyczny”. Należy zauważyć, że lek wydawany jest bezpłatnie chorym z chorobami psychicznymi, jednak odsetek wśród pacjentów z neuralgią popółpaścową jest trudny do oszacowania i prawdopodobnie mało znaczący. Jest to założenie konserwatywne, gdyż zwiększenie kosztu NFZ amitryptyliny wpłynęłoby na zwiększenie efektywności kosztowej pregabaliny.

**Tab. 11 Koszt amitryptyliny stosowanej u pacjentów z neuralgią popółpaścową.<sup>13,14</sup>**

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt mg NFZ [zł]	Koszt mg perspektywa wspólna [zł]
Amitryptili num VP 60 tab. po 25 mg	5909991048914	8,33	6,17	89,34%	0,001	0,006
Amitryptili num VP 60 tab. po 10 mg	5909991049010	4,46	3,6	10,66%	0,001	0,007
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,001	0,006

\* udział w refundacji na podstawie liczby zrefundowanych mg w okresie od stycznia do października 2014 roku

### 2.5.6.3 Opioidy

Koszt opioidów stosowanych w populacji wnioskowanej oszacowano biorąc pod uwagę:

- udziały w terapii poszczególnych substancji czynnych na podstawie opinii ekspertów klinicznych (patrz aneks 1.14);
- udziały pomiędzy preparatami dla substancji czynnej na podstawie danych NFZ o zrefundowanych opakowaniach z okresu od stycznia do października 2014;<sup>14</sup>
- koszty preparatów stosowanych w terapii neuralgii popółpaścowej na podstawie obwieszczenia MZ na dzień 1 stycznia 2015.<sup>13</sup>

W oszacowaniach kosztów wykluczono preparaty wydawane dla pacjentów z chorobami nowotworowymi, gdyż wnioskowaną populację stanowią pacjenci z neuralgią popółpaścową bez współistniejącej choroby nowotworowej. Podkreślić należy, że pacjenci z chorobą nowotworową i współistniejącym bólem neuropatycznym mają obecnie zapewniony dostęp do leczenia refundowanymi preparatami Lyrica.

Założono, że podanie morfiny we wlewie jest wykonywane przez pielęgniarkę w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Koszt podstawowej opieki zdrowotnej jest rozliczany poprzez stawkę kapitulacyjną. Z tego względu nie szacowano tego kosztu w niniejszej analizie.

**Tab. 12 Koszt leczenia lekami opioidowymi po uwzględnieniu ich udziału w terapii neuralgii popółpaścowej zgodnie z opinią ekspertów.**

Opioid	Udział w terapii na podstawie ankiety wśród ekspertów¶	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej dla NFZ [zł]†	Koszt dawki dziennej z perspektywy wspólnej[zł]†
Fentanyl	■	1 dzień używania plastra	5,220	5,713
Morfina doustnie	■	91 mg*	0,039	0,044
Morfina we wlewie	■	30 mg‡	0,065	0,088
Oksykodon	■	45 mg‡	0,109	0,123
Tramadol	■	275,5 mg§	0,005	0,008
Tramadol z paracetamolem	■	275,5 mg§	0,005	0,007
Buprenorfina w tabletkach	■	1,2 mg‡	2,070	2,957
Buprenorfina w plastrach	■	1 dzień używania plastra	4,307	4,779
Dihydrokodeina	■	150 mg‡	0,009	0,013
Średnia ważona udziałem w terapii na podstawie opinii ekspertów			■	■

† jednostka to dzień terapii plasterem dla fentanylu i buprenofiny (w plastrach) oraz mg dla pozostałych leków (oszacowanie kosztu jednostki patrz Tab. 14); \* Raja 2002<sup>15</sup>; ‡ Watson 1998<sup>16</sup>; §Boureau 2003<sup>17</sup>, założono tę samą dawkę dzienną tramadolu dla preparatów skojarzonych (tramadol+paracetamol) jak dla preparatu zawierającego tylko tramadol, gdyż nie zidentyfikowano DDD dla preparatów skojarzonych; ¶ DDD za WHO ze względu na brak odnalezienia badania dotyczącego tego leku w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową, które pozwoliłyby na określenie średniej dziennej dawki; † patrz aneks 1.14; \*\* udział morfiny we wlewie i morfiny stosowanej doustnie w terapii określono wykorzystując dane o liczbie zrefundowanych DDD w okresie od stycznia do października 2014 (patrz Tab. 13), które pozwoliły rozdzielić udział wskazany dla morfiny przez ekspertów na morfinę we wlewie i morfinę stosowaną doustnie.

**Tab. 13 Udział morfiny we wlewie w sprzedaży morfiny.<sup>14</sup>**

	Udział w sprzedaży DDD* w okresie od stycznia do października 2014
Morfina doustnie	74,40%
Morfina we wlewie	25,60%

\* DDD wg WHO to 100 mg dla morfiny stosowanej doustnie oraz 30 mg dla morfiny we wlewie

**Tab. 14 Koszt jednostki opioidu.<sup>13,14</sup>**

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczenia biorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt jednostki NFZ [zł]†	Koszt jednostki perspektyw a wspólna [zł]†
<b>Fentanył</b>						
Durogesic	5909990053605	27,47	11,99	1,07%	1,032	1,831
Durogesic	5909990765416	45,8	11,64	7,27%	2,277	3,053
Durogesic	5909990765515	87,8	16,27	8,11%	4,769	5,853
Durogesic	5909990765614	120,56	11,67	3,97%	7,259	8,037
Durogesic	5909990765713	147,77	3,2	6,99%	9,638	9,851
Fenta MX 100	5909990054695	156,83	10,58	0,00%	9,750	10,455
Fenta MX 25	5909990054589	43,72	9,56	0,00%	2,277	2,915
Fenta MX 50	5909990054626	84,79	13,26	0,00%	4,769	5,653
Fenta MX 75	5909990054664	115,49	6,6	0,00%	7,259	7,699
Fentanył Actavis 100 µg/h	5909990000098	139,27	3,2	5,82%	9,071	9,285
Fentanył Actavis 25 µg/h	5909990000036	43,72	9,56	6,54%	2,277	2,915
Fentanył Actavis 50 µg/h	5909990000050	77,59	6,06	6,31%	4,769	5,173
Fentanył Actavis 75 µg/h	5909990000081	110,95	3,2	3,87%	7,183	7,397
Matrifen 100	5909990043330	146,62	3,2	8,83%	9,561	9,775
Matrifen 12	5909990043163	22,93	7,45	3,69%	1,032	1,529
Matrifen 25	5909990043279	43,72	9,56	16,13%	2,277	2,915
Matrifen 50	5909990043385	76,85	5,32	14,64%	4,769	5,123
Matrifen 75	5909990043224	112,09	3,2	6,76%	7,259	7,473
Średnia ważona udziałem w refundacji					5,220	5,713
<b>Morfina we wlewie</b>						
Morphini sulfas WZF	5909990404919	13,71	8,68	9,55%	0,050	0,137

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczenia biorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt jednostki NFZ [zł]†	Koszt jednostki perspektywa wspólna [zł]†
Morphini sulfas WZF	5909990405015	16,46	3,2	90,45%	0,066	0,082
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,065	0,088
<b>Morfina tabletki</b>						
Doltard	5909990724819	11,18	8,57	1,12%	0,013	0,056
Doltard	5909990724918	17,42	3,2	3,68%	0,024	0,029
Doltard	5909990725014	30,99	3,2	4,12%	0,023	0,026
Doltard	5909990725113	58,93	4,06	3,34%	0,027	0,029
MST Continus	5909990476237	31,37	17,15	2,69%	0,024	0,052
MST Continus	5909990476336	58,37	9,31	9,90%	0,027	0,032
MST Continus	5909990476435	120,76	20,08	11,40%	0,028	0,034
MST Continus	5909990476534	185,92	18,12	13,01%	0,028	0,031
MST Continus	5909990476633	360,71	25,11	13,60%	0,028	0,030
Sevredol	5909990336425	77,73	3,2	35,06%	0,062	0,065
Vendal retard	5909990743827	19,5	13,99	0,08%	0,018	0,065
Vendal retard	5909990743926	24,19	3,2	0,50%	0,023	0,027
Vendal retard	5909990744022	40,22	3,2	0,64%	0,021	0,022
Vendal retard	5909990744121	67,84	3,2	0,60%	0,022	0,023
Vendal retard	5909990744220	110,4	6,4	0,27%	0,017	0,018
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,039	0,044
<b>Oksykodon</b>						
OxyContin	5909990643905	53,74	23	2,89%	0,102	0,179
OxyContin	5909990643943	88,68	24	10,15%	0,108	0,148
OxyContin	5909990644001	157,45	24,9	17,31%	0,110	0,131
OxyContin	5909990644025	293,47	25,38	20,00%	0,112	0,122
OxyContin	5909990644049	555,88	19,71	18,96%	0,112	0,116
Oxydolor	5909990839469	37,35	6,61	0,84%	0,102	0,125
Oxydolor	5909990839643	71,17	6,49	2,80%	0,108	0,119

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczenia biorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt jednostki NFZ [zł]†	Koszt jednostki perspektywa wspólna [zł]†
Oxydolor	5909990839780	135,75	3,2	5,82%	0,110	0,113
Oxydolor	5909990840038	260,96	3,41	8,86%	0,107	0,109
Oxydolor	5909990840182	509,41	6,83	12,37%	0,105	0,106
Reltebon	5909991184742	36,3	5,56	0,00%	0,102	0,121
Reltebon	5909991184827	69,53	4,85	0,00%	0,108	0,116
Reltebon	5909991184865	135,75	3,2	0,00%	0,110	0,113
Reltebon	5909991184902	260,92	3,41	0,00%	0,107	0,109
Reltebon	5909991184940	509,33	6,83	0,00%	0,105	0,106
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,109	0,123
Tramadol						
Adamon SR 100	5909990936137	39,74	16,02	0,79%	0,005	0,008
Adamon SR 150	5909990936236	57,94	22,36	0,17%	0,005	0,008
Adamon SR 200	5909990936335	74,47	27,02	0,11%	0,005	0,007
Adamon SR 50	5909990936038	20,91	9,05	0,70%	0,005	0,008
Noax Uno	5909990570812	64,37	21,67	0,25%	0,005	0,007
Noax Uno	5909990571086	22,98	8,75	0,41%	0,005	0,008
Noax Uno	5909990571338	43,94	15,47	0,33%	0,005	0,007
Oratram 100	5909990634354	7,7	2,95	0,01%	0,005	0,008
Oratram 100	5909990634378	22,05	7,82	0,14%	0,005	0,007
Oratram 100	5909990634392	35,47	11,75	0,09%	0,005	0,007
Oratram 150	5909990634231	12,15	5,03	0,00%	0,005	0,008
Oratram 150	5909990634255	33,77	12,42	0,01%	0,005	0,008
Oratram 150	5909990634279	54,43	18,85	0,04%	0,005	0,007
Oratram 200	5909990634293	15,09	5,6	0,00%	0,005	0,008
Oratram 200	5909990634316	41,72	13,25	0,03%	0,005	0,007
Oratram 200	5909990634330	66,79	20,04	0,05%	0,005	0,007



Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczenia biorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt jednostki NFZ [zł]†	Koszt jednostki perspektywa wspólna [zł]†
Poltram	5909990968718	9,17	4,42	4,21%	0,005	0,009
Poltram	5909990969012	9,4	3,8	0,38%	0,006	0,009
Poltram	5909990969029	76,84	23,05	4,46%	0,006	0,008
Poltram 100	5909990968916	8,79	2,66	0,15%	0,012	0,018
Poltram 50	5909990968817	5,65	2,58	0,03%	0,012	0,023
Poltram Retard 100	5909990967612	8,28	3,53	0,45%	0,005	0,008
Poltram Retard 100	5909990967629	23,13	8,9	4,50%	0,005	0,008
Poltram Retard 100	5909990967636	40,91	17,19	2,90%	0,005	0,008
Poltram Retard 150	5909990967711	13,11	5,99	0,10%	0,005	0,009
Poltram Retard 150	5909990967728	35,41	14,06	1,48%	0,005	0,008
Poltram Retard 150	5909990967735	62,66	27,08	1,17%	0,005	0,008
Poltram Retard 200	5909990967810	16,63	7,14	0,06%	0,005	0,008
Poltram Retard 200	5909990967827	43,83	15,36	1,19%	0,005	0,007
Poltram Retard 200	5909990967834	72,53	25,08	1,40%	0,005	0,007
Tramadol SYNTEZA	5909990294619	10,19	5,44	0,15%	0,005	0,010
Tramadol SYNTEZA	5909990294718	13,17	7,57	0,01%	0,006	0,013
Tramal	5909990253616	8,27	3,52	7,13%	0,005	0,008
Tramal	5909990253715	7,55	2,27	0,25%	0,011	0,015
Tramal	5909990253814	5,65	2,58	0,07%	0,012	0,023
Tramal	5909990253821	8,76	2,63	0,37%	0,012	0,018
Tramal	5909990253913	10,49	4,89	1,21%	0,006	0,010
Tramal	5909990253920	76,85	23,06	21,24%	0,006	0,008
Tramal Retard 100	5909990786213	7,87	3,12	1,37%	0,005	0,008
Tramal Retard 100	5909990786220	22,08	7,85	11,46%	0,005	0,007
Tramal Retard 100	5909990786237	35,24	11,52	10,24%	0,005	0,007

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczenia biorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt jednostki NFZ [zł]†	Koszt jednostki perspektyw a wspólna [zł]†
Tramal Retard 150	5909990786312	11,53	4,41	0,30%	0,005	0,008
Tramal Retard 150	5909990786329	30,89	9,54	3,87%	0,005	0,007
Tramal Retard 150	5909990786336	52,46	16,88	3,77%	0,005	0,007
Tramal Retard 200	5909990786411	15,17	5,68	0,31%	0,005	0,008
Tramal Retard 200	5909990786428	41,99	13,52	4,15%	0,005	0,007
Tramal Retard 200	5909990786435	67,79	20,34	5,76%	0,005	0,007
Tramal Retard 50	5909990780303	3,94	1,57	0,08%	0,005	0,008
Tramal Retard 50	5909990780334	11,49	4,37	0,75%	0,005	0,008
Tramal Retard 50	5909990780341	18,6	6,74	1,05%	0,005	0,007
Tramundin	5909990947416	25,09	10,86	0,88%	0,005	0,008
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,005	0,008
Tramadol z paracetamolem						
ApoPatram	5909991035662	7,94	2,6	1,56%	0,005	0,007
ApoPatram	5909991071288	15,25	4,58	1,37%	0,005	0,007
Delparan	5907626701623	15,25	4,58	0,57%	0,005	0,007
Delparan	5909990865000	7,94	2,6	0,58%	0,005	0,007
Doreta	5909990735167	15,27	4,6	21,43%	0,005	0,007
Doreta	5909990936595	28,89	8,67	34,00%	0,004	0,006
Doreta	5909991143923	22,12	6,64	0,25%	0,005	0,007
Doreta	5909991143930	42,01	12,6	0,67%	0,004	0,006
Padołten	5909990806287	10,1	4,76	5,75%	0,005	0,009
Padołten	5909990806294	19,1	8,43	10,69%	0,005	0,008
Padołten	5909990806300	22,12	6,64	0,48%	0,005	0,007
Paratram	5909990971602	2,66	0,88	0,00%	0,005	0,007
Paratram	5909990971633	5,33	1,77	0,01%	0,005	0,007
Paratram	5909990971640	7,89	2,55	0,06%	0,005	0,007
Paratram	5909990971671	15,18	4,55	0,20%	0,005	0,007
Poltram Combo	5909990840984	5,3	1,74	0,63%	0,005	0,007

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność świadczenia biorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt jednostki NFZ [zł]†	Koszt jednostki perspektyw a wspólna [zł]†
Poltram Combo	5909990840991	7,94	2,6	4,90%	0,005	0,007
Poltram Combo	5909990841004	15,25	4,58	9,48%	0,005	0,007
Poltram Combo	5909990981472	22,12	6,64	5,57%	0,005	0,007
Symtram	5909991073138	7,95	2,61	0,02%	0,005	0,007
Symtram	5909991073220	15,19	4,56	0,01%	0,005	0,007
Tramadol + Paracetamol Genoptim	5909990964000	7,89	2,55	0,00%	0,005	0,007
Tramadol + Paracetamol Genoptim	5909990964055	15,18	4,55	0,00%	0,005	0,007
Tramapar	5909990959488	15,25	4,58	1,75%	0,005	0,007
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,005	0,007
<b>Buprenorfina w tabletkach</b>						
Bunondol	5909990351718	35,48	10,64	27,13%	2,070	2,957
Bunondol	5909990351817	35,48	10,64	72,87%	2,070	2,957
Średnia ważona udziałem w refundacji					2,070	2,957
<b>Buprenorfina w plastrach</b>						
Transtec 35 µg/h	5909990966127	75,28	8,74	58,60%	3,327	3,764
Transtec 52	5909990966226	111,5	10,08	26,63%	5,071	5,575
Transtec 70 µg/h	5909990966325	147,4	11,11	14,77%	6,815	7,370
Średnia ważona udziałem w refundacji					4,307	4,779
<b>Dihydrokodeina</b>						
DHC Continus	5909990217045	44,89	13,47	79,70%	0,009	0,012
DHC Continus	5909990217069	76,94	29,8	20,30%	0,009	0,014
Średnia ważona udziałem w refundacji					0,009	0,013

\* udział w refundacji jednostek leku w okresie styczeń-październik 2014; † jednostka to dzień terapii plastrem dla fentanylu i buprenorfiny w plastrach oraz mg dla pozostałych leków.

#### 2.5.6.4 Koszty pozalekowe

W modelu uwzględniono również koszty pozalekowe, tj. koszt porad ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów. Wyniki ankiety dotyczące zużycia zasobów zestawiono w Tab. 15.

Jak wskazywali eksperci [REDAKTOWANE]. Założono brak zróżnicowania liczby porad w zależności od stosowanego leczenia. Zatem koszt porad nie będzie się różnił pomiędzy ocenianymi interwencjami. Jest to podejście konserwatywne biorąc pod uwagę większy odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą wśród pacjentów stosujących pregabalinę.

Nie zróżnicowano również odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji pomiędzy interwencjami z uwagi na brak danych wskazujących na wpływ ocenianych interwencji na częstość hospitalizacji.

Za koszt porady przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni leczenia bólu (Tab. 16). Założono, że koszt hospitalizacji pacjentów z neuralgią popółpaścową będzie odpowiadał kosztowi Jednorodnej Grupy Pacjentów o kodzie A31 (Choroby nerwów obwodowych) (Tab. 18).

[REDAKTOWANE] Należy podejrzewać, że interwencje te stosowane są częściej u pacjentów nieosiągających satysfakcjonującej odpowiedzi. Jak wskazują wytyczne kliniczne ich skuteczność jest niska i słabo udokumentowana.<sup>28</sup> Biorąc pod uwagę powyższe brak uwzględnienia kosztów interwencji pozalekowych przy ich niskiej skuteczności wydaje się podejściem konserwatywnym.

**Tab. 15 Roczna liczba porad i odsetek hospitalizowanych na podstawie opinii ekspertów.<sup>3</sup>**

Zdarzenie	Parametr	Wartość z ankiety wśród ekspertów
Porada ambulatoryjna	Średnia liczba porad w roku	■
Hospitalizacja	Odsetek pacjentów hospitalizowanych w roku*	■

**Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni leczenia bólu.<sup>18</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	30,31

\* 1 punkt = 8,66 zł (patrz Tab. 17)

**Tab. 17 Wycena punktu w poradni leczenia bólu.<sup>19</sup>**

Oddział NFZ	Ośrodek	Wycena punktu
Dołnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	9,2
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,7
Mazowiecki	CENTRALNA WOJSKOWA PRZYCHODNIA LEKARSKA "CEPELEK" SP ZOZ	8,8
Podkarpacki	SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	8,1
Świętokrzyski	"ARTIMED" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KIELCACH	9,0
Warmińsko-Mazurski	MIEJSKI SZPITAL ZESPOŁONY W OLSZTYNIE	8,8
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY	8,01
Średnia arytmetyczna		8,66

**Tab. 18 Koszt hospitalizacji pacjentów z neuralgią popółpaścową.<sup>20</sup>**

Kod JGP	Nazwa	Średni koszt grupy w 2013 [zł]
A31	Choroby nerwów obwodowych	1 511,49

### 2.5.7 Użyteczności

W jedynym badaniu RCT porównującym bezpośrednio pregabalinę i amitryptylinę, które jest źródłem danych do modelu odpowiedź na leczenie stanowiła satysfakcjonująca poprawa. W badaniu satysfakcjonująca poprawa została powiązana z redukcją nasilenia bólu. Z tego względu poszukiwano użyteczności powiązanej z nasileniem bólu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, którego metodykę opisano w aneksie 1.13.

Odnaleziono trzy zestawy użyteczności (3 publikacje) spełniające predefiniowane kryteria selekcji, z których wybrano jeden do analizy podstawowej. Podjęto decyzję o wykorzystaniu pozostałych dwóch zestawów w analizie wrażliwości. Wartości z 3 publikacji nie łączono ze względu na różnice w metodyce i populacji. W Tab. 19 zestawiono odnalezione zestawy.

Do scenariusza podstawowego wybrano zestaw z badania Serpell 2014 wyznaczony w populacji europejskiej z badania o większej populacji niż drugie badanie w populacji europejskiej (Van Seventer 2006). W badaniu Serpell 2014 występowały również bardziej odpowiadające punktom końcowym badania Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> zakresy

nasilenia bólu dla wyodrębnionych stanów zdrowia w porównaniu z pozostałymi zestawami.

Do badania Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> włączono pacjentów z ciężkim (86%) lub umiarkowanym nasileniem bólu. W Tab. 21 zamieszczono orientacyjne oszacowanie nasilenia bólu po zmniejszeniu nasilenia bólu zgodnie z poziomami redukcji z badania Achar 2012/2013.<sup>4,5</sup> Oszacowanym nasileniom dopasowano odpowiednią użyteczność zgodnie z zakresami występującymi w badaniu Serpell 2014. Z uwagi na szerszy zakres skali w publikacji Serpell 2014 (w porównaniu z pozostałymi zestawami użyteczności) dla stanu z łagodnym nasileniem bólu (do 4) praktycznie wszyscy pacjenci z minimum 50% redukcją nasilenia bólu będą mieć użyteczność odpowiadającą stanowi „łagodny ból”.

Takie podejście przyjęto z uwagi na brak użyteczności dla stanów zdrowia w zależności od procentowej redukcji nasilenia bólu.

Pacjentom nie odczuwającym satysfakcjonującej poprawy, ale jednocześnie nie przerywającym terapii z powodu braku skuteczności przypisano stan użyteczności odpowiadający umiarkowanemu nasileniu bólu. Należy się spodziewać, że pacjenci ci odczuwają poprawę nie zapewniającą satysfakcji, ale też nie zniechęcającą do dalszego stosowania leku.

Pacjentom zaprzestającym leczenia z powodu braku skuteczności przypisano użyteczność będącą średnią ważoną użyteczności dla stanu o ciężkim i umiarkowanym nasileniu bólu, gdzie wagę stanowił udział pacjentów z ciężkim nasileniem bólu w populacji rozpoczynającej terapię (patrz rozdział 1.5.1).

**Tab. 19 Publikacje odnalezione w toku przeglądu systematycznego użyteczności.**

Publikacja	Wyróżnione stany zdrowia	Metoda wyznaczenia, populacja
Zestaw do scenariusza podstawowego		
Serpell 2014 <sup>21</sup>	Łagodny, umiarkowany i ciężki ból w neuralgii popółpałcowej.	EQ-5D, wiek populacji ≥50 lat, N=152, Wielka Brytania
Zestawy do analizy wrażliwości		
Oster 2005 <sup>22</sup>	Łagodny, umiarkowany i ciężki ból w neuralgii popółpałcowej.	EQ-5D, wiek populacji >65 lat; N=385, USA
Van Seventer 2006 <sup>23</sup>	Łagodny, umiarkowany i ciężki ból w neuralgii popółpałcowej.	EQ-5D, średnia wieku populacji 71 lat (76% powyżej 65. r.ż.), N=84, Europa

**Tab. 20 Zestawy wartości użyteczności odnalezione w toku przeglądu użyteczności.**

	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia			Definicja stanów zdrowia (skala 0-10)		
	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Zestaw do scenariusza podstawowego						
Serpell 2014 <sup>21</sup>	0,73	0,65	0,38	1-4	5-6	7-10

	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia			Definicja stanów zdrowia (skala 0-10)		
	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Zestawy do analizy wrażliwości						
Oster 2005 <sup>22</sup>	0,69	0,58	0,25	0-3	4-7	8-10
Van Seventer 2006 <sup>23</sup>	0,72	0,63	0,27	1-3	4-6	7-10

**Tab. 21** Oszacowane wartości nasilenia bólu wynikające z redukcji nasilenia bólu wskazywanego przez pacjentów zgodnie z podziałem na stany zdrowia, oszacowanie według publikacji Serpell 2014.<sup>21</sup>

Poziom redukcji nasilenia bólu	Pacjenci rozpoczynający z nasileniem ciężkim bólu określonym w skali na 7	Pacjenci rozpoczynający z nasileniem ciężkim bólu określonym w skali na 10	Pacjenci rozpoczynający z nasileniem umiarkowanym bólu określonym w skali na 5	Pacjenci rozpoczynający z nasileniem umiarkowanym bólu określonym w skali na 6
0,5	3,5 (łagodny)	5 (umiarkowany)	2,5 (łagodny)	3 (łagodny)
0,75	1,75 (łagodny)	2,5 (łagodny)	1,25 (łagodny)	1,5 (łagodny)
0,8	1,4 (łagodny)	2 (łagodny)	1 (łagodny)	1,2 (łagodny)
0,9	0,7 (łagodny)	1 (łagodny)	0,5 (łagodny)	0,6 (łagodny)
1	0 (brak bólu)*	0 (brak bólu)*	0 (brak bólu)*	0 (brak bólu)*

\* pacjentom bez bólu przypisano użyteczność stanu zdrowia o najmniejszym nasileniu bólu. W badaniu Serpell 2014 wyznaczono wartość użyteczności dla stanu bez bólu jednak wartość ta została wyznaczona przez małą grupę pacjentów i jest mniejsza niż wartość dla stanu „łagodny ból”, co wydaje się nielogiczne.

### 2.5.8 Działania niepożądane

W analizie nie uwzględniono występowania działań niepożądanych. Takie podejście było uwarunkowane brakiem szczegółowych danych z badania Achar 2012/2013<sup>4,5</sup> dotyczących ryzyka działań niepożądanych. W publikacji z badania zamieszczono jedynie informację, że liczba zgłoszonych działań niepożądanych ogółem była większa w grupie leczonych amitryptyliną (OR=1,64; 95%CI: 0,46; 5,97). Dodatkowo podano najczęstsze zdarzenie niepożądane w grupie pregabaliny i amitryptyliny, tj. odpowiednio zawroty głowy (u 36%) i suchość w ustach (u 48%).

Przedstawione dane są niewystarczające do oceny kosztów i efektów zdrowotnych działań niepożądanych ocenianych interwencji. Z uwagi na większą liczbę zarejestrowanych działań niepożądanych w grupie amitryptyliny takie podejście uznano za konserwatywne.

## 2.6 Analiza wrażliwości

Wykonano analizę wrażliwości w ramach której testowano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- skuteczności terapii, zdefiniowana odsetkiem pacjentów z satysfakcjonującą poprawą;
- dawki pregabaliny;
- horyzontu czasowego analizy;
- braku terapii po zaprzestaniu ocenianej interwencji;
- użyteczności stanów zdrowia.

Dokładny opis zrealizowanych scenariuszy z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 22.

**Tab. 22 Zaplanowane scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.**

Numer	Opis	Uzasadnienie
Scenariusz 1	Skuteczność na podstawie średniej arytmetycznej odsetków pacjentów z satysfakcjonującą poprawą z całego okresu badania Achar 2012/2103 <sup>4,5</sup>	Uśrednienie odsetka odpowiedzi na leczenie z uwagi na rozbieżności między kolejnymi momentami oceny. Szczególnie między 8. tygodniem a 2. miesiącem. W modelu uwzględniono wymienione punkty czasowe zamiast 1 (np. 2. miesiąc) mimo, że są one dość blisko siebie. Taka decyzja wynikała z chęci uniknięcia konieczności arbitralnego wyboru odsetka odpowiedzi między wartościami z 8. tygodnia i 2. miesiąca dla jednego wybranego punktu czasowego.
Scenariusz 2	Zwiększenie dawki pregabaliny	Zakres dawek pregabaliny stosowanych w leczeniu neuralgii popółpaścowej wynosi od 150 do 600 mg. Zgodnie z informacją z badania Johnson 2013 <sup>9</sup> średnia dawka pregabaliny w praktyce klinicznej leczenia PHN wyniosła 187 mg a 27% pacjentów stosowało dawkę 300 mg lub więcej. Tym samym podjęto decyzję o wykonaniu analizy dla dawki 300 mg. Należy ostrożnie interpretować wyniki tego scenariusza, gdyż zwiększenie dawki w modelu wiąże się ze zwiększeniem kosztu, jednak nie ma wpływu na skuteczność terapii. Nie było możliwe określenie skuteczności pregabaliny w dawce 300 mg względem amitryptyliny z uwagi na brak takich badań.
Scenariusz 3	Roczny horyzont czasowy	Okres obserwacji w badaniu Achar 2012/2013 to 6 miesięcy, średni czas leczenia pregabaliną wskazywany przez ekspertów to ok. [REDACTED] a zgodnie z publikacją Gauthier 2009 średni czas leczenia wynosi od 7 do 9 miesięcy. Niektórzy pacjenci wymagają dłuższego leczenia dlatego testowano efektywność kosztową w dłuższym horyzoncie czasowym. Należy podkreślić, że wydłużenie czasu leczenia w przeprowadzonych oszacowaniach nie jest jednoznaczne ze zmianą skuteczności, która została przyjęta na podstawie badania Achar 2012/2013
Scenariusz 4	Brak II linii leczenia	W scenariuszu podstawowym założono, że pacjenci po zaprzestaniu ocenianej interwencji rozpoczną leczenie opioidami, które są zalecane w II linii leczenia, po nieskuteczności leków z I linii. Pozwoli to zweryfikować wpływ uwzględnienia II linii leczenia na wyniki analiz.



Numer	Opis	Uzasadnienie
Scenariusz 5	Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>	Testowano zmianę na inny zestaw użyteczności spełniający kryteria włączenia. Zestaw użyty w scenariuszu podstawowym ma właściwsze zakresy nasilenia bólu w kontekście ocenianego w badaniu Achar 2012/2013 punktu końcowego. Tym samym zestaw Oster 2005 wykorzystano do stworzenia wariantu analizy wrażliwości.
Scenariusz 6	Zestaw użyteczności z publikacji Van Severter 2006 <sup>23</sup>	Testowano zmianę na inny zestaw użyteczności spełniający kryteria włączenia. Zestaw użyty w scenariuszu podstawowym ma właściwsze zakresy nasilenia bólu w kontekście ocenianego w badaniu Achar 2012/2013 punktu końcowego. Tym samym zestaw Van Severter 2006 wykorzystano w wariantcie analizy wrażliwości.

Wartości zmieniane w wymienionych w Tab. 22 scenariuszach zestawiono w Tab. 23.

Tab. 23 Zmieniane wartości w scenariuszach analizy wrażliwości.

Numer	Wartość w scenariuszu podstawowym					Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości						
	Punkt czasowy oceny [miesiące]	0,9	1,8	2	4	6	Punkt czasowy oceny [miesiące]	0,9	1,8	2	4	6
Scenariusz 1*	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: Pregabalina	60%	64%	36%	61,91%	52,38%	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: Pregabalina	55%	55%	55%	55%	55%
	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: Amitryptylina	64%	16%	8%	27,78%	36,84%	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: Amitryptylina	31%	31%	31%	31%	31%
Scenariusz 2	150 mg					Koszt dawki 300 mg (skuteczność dawki 150 mg; scenariusz hipotetyczny)						
Scenariusz 3	6 miesięcy					12 miesięcy						
Scenariusz 4	Wariant z opioidami jako II linia leczenia					Wariant bez II linii leczenia						
Scenariusz 5	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia					Wartości użyteczności dla stanów zdrowia						
		Łagodny	Umiarkowany	Ciężki			Łagodny	Umiarkowany	Ciężki			
	Serpell 2014 <sup>21</sup>	0,73	0,65	0,38		Oster 2005 <sup>22</sup>	0,69	0,58	0,25			
Scenariusz 6	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia					Wartości użyteczności dla stanów zdrowia						
		Łagodny	Umiarkowany	Ciężki			Łagodny	Umiarkowany	Ciężki			
	Serpell 2014 <sup>21</sup>	0,73	0,65	0,38		Van Seventer 2006 <sup>23</sup>	0,72	0,63	0,27			

\* zmiana wartości poprzez wybór scenariusza w modelu: skuteczność na podstawie średniej z całego okresu badania Achar 2012/2013

## 2.7 Analiza progowa

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności (próg efektywności kosztowej) ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą 119 577 zł za QALY.<sup>24</sup>

Oszacowano progową cenę zbytu netto opakowań preparatu Lyrica, dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą (analiza progowa).

W celu wykonania oszacowań progowych cen zbytu wykonano następujące założenia:

- udział poszczególnych opakowań preparatu Lyrica w rynku leków refundowanych będzie taki jak obecnie, tj. w okresie styczeń-październik 2014;
- utrzymano relację pomiędzy ceną zbytu netto za DDD w preparatach zawierających tabletki o gramaturze 75 mg a ceną zbytu netto za DDD opakowań z tabletkami o gramaturze 150 mg (patrz Tab. 24).

Cena zbytu netto za DDD dla preparatów z tabletkami o gramaturze 75 mg jest o ok. 1,15 razy większa niż cena zbytu netto za DDD preparatów z tabletkami o gramaturze 150 mg.

Tab. 24 Cena zbytu netto za DDD preparatu Lyrica zgodnie z obwieszczeniem MZ.<sup>13</sup>

Preparat	Cena zbytu netto za DDD na obwieszczeniu	Cena zbytu netto za DDD z opakowania z tabletkami 75 mg / cena zbytu netto za DDD z opakowania z tabletkami 150 mg
Lyrica tabletki 75 mg	10,63	1,15
Lyrica tabletki 150 mg	9,21	

## 2.8 Dyskontowanie

Nie dyskontowano wyników z uwagi na horyzont czasowy nie przekraczający 1 roku.

## 2.9 Walidacja

### Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### Walidacja konwergencji

Podjęto próbę walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 7 analiz ekonomicznych. Większość analiz ekonomicznych wykorzystywała dane o skuteczności z niskiego poziomu wiarygodności, tj. bezpośrednio z różnych, oddzielnych badań randomizowanych, bez wykonania porównania pośredniego

pomiędzy ocenianymi interwencjami. W jednej z analiz uzupełniającym źródłem danych klinicznych dotyczących prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia była opinia eksperta klinicznego.<sup>33</sup> Dwie z analiz podobnie jak niniejsza analiza zostały wykonane w oparciu o wyniki badania RCT porównującego bezpośrednio oceniane interwencje. Podobnie jak niniejsza analiza większość analiz była wykonywana dla krótkiego horyzontu czasowego. Szczegółowy analiz ekonomicznych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego zamieszczono w dyskusji.

### ***Walidacja zewnętrzna***

Model zbudowano w oparciu o dane z badania klinicznego Achar 2012/2013.<sup>4,5</sup> Horyzont analizy w scenariuszu podstawowym odpowiada okresowi obserwacyjnemu w badaniu. Tym samym nie było konieczności ekstrapolacji danych.

### 3 WYNIKI

#### 3.1 Scenariusz podstawowy

Stosowanie pregabaliny wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi w porównaniu z terapią amitryptyliną, które wynoszą [REDACTED] oraz z dodatkowym kosztem. Z perspektywy NFZ współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [REDACTED] po uwzględnieniu RSS i [REDACTED] bez uwzględnienia RSS. Wartości ICUR z perspektywy wspólnej były większe niż z perspektywy NFZ i wyniosły [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio z uwzględnieniem RSS i bez RSS. Wyniki zestawiono w Tab. 25 i Tab. 26.

Wykonano analizę progową, która wskazuje na konieczność zwiększenia ceny zbytu netto powyżej ceny zadeklarowanej przez zleceniodawcę w celu osiągnięcia granicy efektywności kosztów określonej ustawą. Powyższe wyniki odnoszą się zarówno do perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej. Wyniki zamieszczono w Tab. 27.

**Tab. 25 Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS: scenariusz podstawowy.**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Perspektywa NFZ					
Pregabalina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Amitryptylina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]					[REDACTED]
Perspektywa wspólna					
Pregabalina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Amitryptylina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]					[REDACTED]

**Tab. 26 Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS: scenariusz podstawowy.**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Perspektywa NFZ					
Pregabalina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Amitryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
Perspektywa wspólna					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amitryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■

Tab. 27 Progowa cena zbytu netto dla scenariusza podstawowego.

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Scenariusz z RSS	Scenariusz bez RSS	Scenariusz z RSS	Scenariusz bez RSS
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■

\* podstawa limitu

### 3.2 Analiza wrażliwości

W największym stopniu efektywność kosztowa pregabaliny zwiększa się po nie uwzględnieniu II linii leczenia (o ok. 23%) a także po zmianie zestawu użyteczności na zestaw z publikacji Oster 2005 (o ok. 25%) lub Van Seventer 2006 (o ok. 16%). Podobne zmiany obserwuje się niezależnie od scenariusza i uwzględnienia RSS.

Przekroczenie progu efektywności kosztowej stwierdzono dla scenariusza hipotetycznego – koszt dawki pregabaliny 300 mg, przy zachowaniu skuteczności dawki 150 mg (ze względu na brak bezpośrednich danych o skuteczności dawki 300 mg). Należy mieć to na uwadze podczas interpretacji wyniku tego wariantu analizy, gdyż w badaniach jest obserwowana dawkozależna skuteczność leczenia (wariant ma charakter hipotetyczny). Przekroczenie to jest obserwowane tylko w przypadku scenariusza bez uwzględnienia RSS.

Zmniejszenie efektywności kosztowej pregabaliny stwierdzono również po wydłużeniu horyzontu czasowego analizy (o ok. 27%).

Wykonane scenariusze analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS nie zmieniają wniosków z analizy, tj. terapia pregabalina jest efektywna kosztowo. W scenariuszach bez RSS pregabalina jest efektywna kosztowo za wyjątkiem scenariusza z kosztem dawki pregabaliny 300 mg i skutecznością dawki 150 mg.

**Tab. 28 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
<b>Scenariusz 1: Skuteczność na podstawie średniej arytmetycznej odsetków pacjentów odczuwających satysfakcję z leczenia z całego okresu badania Achar 2012/2103</b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 2: koszt dawki pregabaliny 300 mg / skuteczność dawki 150 mg</b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 3: Roczny horyzont czasowy</b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 4: Brak II linii leczenia</b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 5: Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005<sup>22</sup></b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 6: Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006 <sup>23</sup>					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████

Tab. 29 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz 1: Skuteczność na podstawie średniej arytmetycznej odsetków pacjentów odczuwających satysfakcję z leczenia z całego okresu badania Achar 2012/2103					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 2: koszt dawki pregabaliny 300 mg / skuteczność dawki 150 mg					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 3: Roczny horyzont czasowy					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 4: Brak II linii leczenia					
Pregabalina	████	████	██	████	████
Amytryptylina	████	██	██	████	████
Różnica	████	████	██	██	████



	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 5: Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 6: Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006 <sup>23</sup>					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████

Tab. 30 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS.

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz 1: Skuteczność na podstawie średniej arytmetycznej odsetków pacjentów odczuwających satysfakcję z leczenia z całego okresu badania Achar 2012/2103					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 2: koszt dawki pregabaliny 300 mg / skuteczność dawki 150 mg					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████
Różnica	████	████	████	██	████
ICUR [zł/QALY]					████████
Scenariusz 3: Roczny horyzont czasowy					
Pregabalina	████	████	████	████	████
Amytryptylina	████	██	████	████	████

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
Scenariusz 4: Brak II linii leczenia					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
Scenariusz 5: Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
Scenariusz 6: Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006 <sup>23</sup>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■

**Tab. 31 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS.**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz 1: Skuteczność na podstawie średniej arytmetycznej odsetków pacjentów odczuwających satysfakcję z leczenia z całego okresu badania Achar 2012/2103					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
Scenariusz 2: koszt dawki pregabaliny 300 mg / skuteczność dawki 150 mg					
Pregabalina	■	■	■	■	■

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszt leków II linii [zł]	Koszt pozalekowy [zł]	Koszt całkowity [zł]
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 3: Roczny horyzont czasowy</b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 4: Brak II linii leczenia</b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 5: Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005<sup>22</sup></b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■
<b>Scenariusz 6: Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006<sup>23</sup></b>					
Pregabalina	■	■	■	■	■
Amytryptylina	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]					■

Analiza progowa z perspektywy NFZ jak również z perspektywy wspólnej wykazała, że cena zbytu netto zadeklarowana przez zleceniodawcę jest mniejsza niż progowa cena zbytu dla wszystkich scenariuszu analizy wrażliwości z wyjątkiem scenariusza 2. Wyniki analizy progowej zamieszczono w Tab. 32.

**Tab. 32 Progowa cena zbytu netto dla scenariuszy analizy wrażliwości.**

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Scenariusz z RSS	Scenariusz bez RSS	Scenariusz z RSS	Scenariusz bez RSS
Scenariusz 1: Skuteczność na podstawie średniej arytmetycznej odsetków pacjentów odczuwających satysfakcję z leczenia z całego okresu badania Achar 2012/2103				
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■
Scenariusz 2: Zwiększenie dawki pregabaliny do 300 mg†				
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■
Scenariusz 3: Roczny horyzont czasowy				
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■
Scenariusz 4: Brak II linii leczenia				
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■
Scenariusz 5: Zestaw użyteczności z publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>				
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■
Scenariusz 6: Zestaw użyteczności z publikacji Van Seventer 2006 <sup>23</sup>				
Lyrica 75 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 75 mg x 56 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 14 kaps	■	■	■	■
Lyrica 150 mg x 56 kaps*	■	■	■	■

\* podstawa limitu; † w scenariuszu z perspektywy NFZ i wspólnej bez RSS zmieniono odpłatność na 30% z uwagi na mniejszy koszt 30 dni stosowania podstawy limitu przy odpłatności 30% niż 5% minimalnego wynagrodzenia.

## **4 OGRANICZENIA**

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej są związane z wykorzystanym źródłem danych o skuteczności terapii. Dane pochodziły z jednego badania - Achar 2012/2013,<sup>4,5</sup> 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.<sup>25,26</sup> Przykładowo w przeglądzie Cochrane dla amitryptyliny podkreślano, że zalecenia dotyczące stosowania tego leku w bólu neuropatycznym są oparte na dowodach słabej jakości.<sup>27</sup> 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<sup>4,5</sup> 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,<sup>4,5</sup> mimo niskiej oceny w skali Jadad, jest najlepszym z dostępnych rozwiązań.

Nie odnaleziono użyteczności w pełni odpowiadających punktowi końcowemu badania Achar 2012/2013.<sup>4,5</sup> 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<sup>4,5</sup> 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”.

## 5 Dyskusja

Przeprowadzenie analizy wymagało wykonania wielu założeń szczególnie w zakresie leków stosowanych po zaprzestaniu leczenia ocenianymi interwencjami. Założono, że lekami stosowanymi po zaprzestaniu podawania pregabaliny lub amitryptyliny będą refundowane opioidy. Podobne rozwiązanie zastosowano w analizie ekonomicznej Armstrong 2011.<sup>32</sup> W niniejszej analizie skuteczność leczenia opioidami oceniono poprzez wykonanie porównania pośredniego na podstawie wartości ryzyka względnego zamieszczonego w przeglądzie systematycznym Snedecor 2014.<sup>7</sup> Do oszacowania skuteczności wybrano zbliżony punkt końcowy, co występujący w badaniu Achar 2012/2013,<sup>4,5</sup> tj. dotyczący zmniejszenia nasilenia bólu o przynajmniej 50%. Oszacowany na podstawie metaanalizy Snedecor 2014<sup>7</sup> odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą dla leków opioidowych jest większy niż dla amitryptyliny. Tym samym wcześniejsze przerwanie leczenia amitryptyliną sprzyja szybszemu rozpoczęciu terapii generującej większe efekty zdrowotne.

Należy podkreślić, że główne dane budujące przewagę w efektach zdrowotnych między pregabalina a amitryptylina pochodzą z badania bezpośrednio porównującego interwencje. Dodatkowo wiele założeń wykonanych w modelu to założenia konserwatywne działające na niekorzyść pregabaliny. Umożliwiono również i wykonano wiele wariantów analizy wrażliwości, m.in. w zakresie skuteczności leczenia, horyzontu czasowego, dawki pregabaliny. Wybrane założenia w scenariuszu podstawowym są konserwatywne względem wariantów analizy wrażliwości.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 7 analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria selekcji. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 1.12.

Wyniki i metodykę włączonych analiz ekonomicznych podsumowano w Tab. 33. Żadna z odnalezionych analiz ekonomicznych nie dotyczyła porównania pregabaliny z amitryptyliną lub inną refundowaną w Polsce interwencją we wskazaniu neuralgia popółpaścowa. Analizy oceniające trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne zawierały informacje o wykluczeniu amitryptyliny z analizy z uwagi na obawy dotyczące jej stosowania w grupie osób starszych<sup>32</sup> i mniej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych leków z tej grupy.<sup>36</sup> Analiza Ritchie 2010, Liedgens 2008 uwzględniała pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania TLPD. Celem prawie połowy analiz (3/7) była ocena efektywności kosztowej plastrów (z lidokainą – 2 publikacje, z kapsaicyną – 1 publikacja) w porównaniu do terapii pregabalina. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi plastry (z lidokainą lub kapsaicyną) są zalecane szczególnie u pacjentów ze współwystępującą allodynią lub hiperalgeją, natomiast u wszystkich pacjentów można stosować leczenie doustne.<sup>28</sup>

Większość (6/7) analiz ekonomicznych oceniała efektywność kosztową leczenia w horyzoncie do 1 roku, tj. po dwie analizy dla okresu 3 miesięcy,<sup>34,37</sup> 6 miesięcy<sup>33,35</sup> i 1

roku.<sup>31,32</sup> W niniejszej analizie horyzont scenariusza podstawowego wynosił 6 miesięcy i odpowiadał okresowi obserwacyjnemu badania Achar 2012/2013. W związku z powyższym nie było konieczności ekstrapolacji danych z badania poza jego horyzont. W ramach analizy wrażliwości horyzont analizy zwiększono do 1 roku przy zachowaniu skuteczności obserwowanej w 6 miesiącu leczenia. Taka zmiana miała niewielki wpływ na wyniki analizy. Jak wskazują wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych średni czas trwania leczenia to ok. ██████████.<sup>3</sup> Czas trwania bólu ma rozkład skośny,<sup>3</sup> co oznacza że większość pacjentów wymaga krótszego leczenia.

Należy podkreślić, że większość analiz ekonomicznych wykorzystywała dane o skuteczności z niskiego poziomu wiarygodności, tj. bezpośrednio z różnych badań randomizowanych, bez wykonania porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami. Zmniejsza to wiarygodność oszacowanej w modelach różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami. W jednej z analiz uzupełniającym źródłem danych klinicznych dotyczących prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia była opinia eksperta klinicznego.<sup>33</sup> Dwie z analiz podobnie jak niniejsza analiza zostały wykonane w oparciu o wyniki badania RCT porównującego bezpośrednio oceniane interwencje.<sup>31,35</sup> Takie podejście wydaje się wiarygodne, gdyż pozwala na precyzyjniejszą i pewniejszą ocenę różnicy w efektach zdrowotnych porównywanych leków.

Analiza Annemans 2008<sup>31</sup> porównywała efektywność kosztową pregabaliny w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii. Zgodnie z wynikami leczenie skojarzone jest terapią dominująca w porównaniu do zastosowania jedynie terapii standardowej.

Większość z opisanych analiz ekonomicznych można uznać za słabe jakościowo szczególnie ze względu na wykorzystywanie danych o skuteczności leków z badań nie porównujących bezpośrednio ocenianych interwencji. Wykonana w niniejszym dokumencie analiza bazuje na wynikach badania RCT bezpośrednio porównującego oba leki i mimo ograniczeń wydaje się najlepszym możliwym podejściem. Dodatkowo, co podkreślono wcześniej podczas parametryzowania modelu wykonano wiele założeń konserwatywnych na niekorzyść pregabaliny. Mimo takich założeń wyniki analizy wskazują na efektywność kosztową pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną.

W analizie O'Connor 2007<sup>34</sup> pacjenci nie uzyskujący dobrej odpowiedzi na leczenie mogli dalej stosować terapię, co tłumaczono praktyką kliniczną. W niniejszej analizie pacjenci również kontynuują terapię w przypadku odpowiedzi na leczenie, która nie spełnia kryteriów odpowiedzi satysfakcjonującej. Powodem zaprzestania leczenia pacjentów w badaniu Achar 2012<sup>4</sup> był brak skuteczności terapii.

Spośród trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) stosowanie amitryptyliny wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych niż inne TLPD stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego (nortryptylina, dezipramina). Jest to związane z większą zdolnością do sedacji, większym działaniem cholinolitycznym, ortostatycznym oraz kardi toksycznym amitryptyliny w porównaniu

z nortryptyliną czy dezipraminą.<sup>29</sup> W Polsce amitryptylina jest jedynym refundowanym w leczeniu neuralgii popółpaścowej przedstawicielem grupy TLPD. Prawdopodobnie wielu chorych będzie wymagało zastosowania alternatywnej terapii, szczególnie pacjenci z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Należy zauważyć, że obecnie w Polsce możliwość stosowania refundowanych technologii medycznych w grupie docelowej zgodnie z wytycznymi klinicznymi w I linii terapii jest zawężona. Wprowadzenie do refundacji pregabaliny zwiększy dostępność terapii zalecanych przez wytyczne w I linii leczenia neuralgii popółpaścowej.

Wprowadzenie refundacji pregabaliny w neuralgii popółpaścowej przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu PHN i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór najkorzystniejszej i potwierdzonej badaniem klinicznym terapii w grupie pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Na chwilę obecną w Polsce we wskazaniu neuralgii oraz neuralgii popółpaścowej refundowane jest leczenie amitryptyliną, karbamazepiną oraz lekami opioidowym (fentanyl, morfina, oksykodon), przy czym jedynie oksykodon, morfina i fentanyl są zarejestrowane w leczeniu PHN, natomiast amitryptylina i karbamazepina stosowane są *off-label*. Leki o potwierdzonej skuteczności i zarejestrowanym wskazaniu w PHN (pregabalina i gabapentyna) nie są finansowane przez płatnika publicznego.

Skuteczne leczenie PHN jest dużym wyzwaniem dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Populację z PHN często stanowią pacjenci w wieku podeszłym z chorobami współistniejącymi stosujący schematy terapii wielolekowej co utrudnia wybór odpowiedniej terapii.<sup>30</sup> Populacja ta jest szczególnie wrażliwa na działania uboczne leków co dodatkowo komplikuje wybór możliwego leczenia. Dlatego ważnym punktem jest dochodzenie do odpowiedniej dawki, celem załagodzenia niektórych działań niepożądanych. Pacjenci w starszym wieku często mają zaburzenia funkcji nerek i wątroby a także dystrybucji leku oraz zmniejszoną objętość krwi, co może mieć wpływ na metabolizm leku i jego tolerancję. Pacjenci w podeszłym wieku są również bardziej wrażliwi na opioidy i benzodiazepiny, które to klasy leków powinny być unikane u chorych z osteoporozą lub upadkami w wywiadzie, gdyż grożą wzrostem ryzyka złamań osteoporotycznych ze wszystkimi ich konsekwencjami.<sup>30</sup>



Tab. 33 Analizy ekonomiczne dotyczące leczenia pregabalina neuralgii popółpaścowej odnalezione w toku przeglądu systematycznego.

Kod publikacji	Model	Kraj analizy	Perspektywa	Horyzont	Finansowanie	Oceniana interwencja	Komparatory	Wyniki	Uwagi
Annemans 2008 <sup>31</sup> §	Model ze stanami Markowa	Belgia	Płatnika	1 rok	Brak danych*	Pregabalina jako element standardowej terapii	Standardowa terapia†	Wynik analizy podstawowej wskazuje na dominację terapii standardowej uzupełnionej o pregabalina w porównaniu ze standardową terapią.	Skuteczność pochodziła z 1 badania randomizowanego.
Armstrong 2011 <sup>32</sup>	Model ze stanami Markowa	USA	Płatnika	1 rok	NeurogesX	Plastry z kapsaicyną (8%)	Pregabalina, TLPD (z wyjątkiem amitryptyliny), plastry z lidokainą, duloksetyna, gabapentyna	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.	Wykluczono amitryptylina. Wyniki z badań, ale z badań nieporównujących bezpośrednio oceniane interwencje. Odsetki to średnie ważone z badań. Brak skorygowania o efekt placebo obserwowany w grupie kontrolnej.
Liedgens 2008 <sup>33</sup>	Model ze stanami Markowa	Niemcy	Płatnika	6 miesięcy	Grünenthal GmbH	Plastry z lidokainą (5%)	Pregabalina (300 lub 600 mg), gabapentyna	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. Doszacowany ICUR wyniósł 24500 euro/QALY i 27667 euro/QALY odpowiednio dla pregabaliny 300 mg i pregabaliny 600 mg w porównaniu z gabapentyną. Próg efektywności kosztowej przyjęty przez autorów analizy to 20000 euro/QALY.	Dane kliniczne o skuteczności częściowo pochodziły od ekspertów klinicznych.

Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza ekonomiczna.

Kod publikacji	Model	Kraj analizy	Perspektywa	Horyzont	Finansowanie	Oceniana interwencja	Komparatory	Wyniki	Uwagi
O'Connor 2007 <sup>34</sup>	Model decyzyjny	USA	Płatnika	3 miesiące	National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute on Aging	Desipramina	Pregabalina (450 mg), gabapentyna	Desipramina dominowała nad pregabalina i gabapentyną. Gabapentyna była bardziej efektywna, ale droższa niż pregabalina. ICUR dla gabapentyny względem pregabaliny wyniósł 216000 dolarów/QALY (określone przez autorów jako brak efektywności kosztowej gabapentyny).	Wyniki z badań, ale z badań nieporównujących bezpośrednio oceniane interwencje. Odsetki to średnie ważone z badań. Brak skorygowania o efekt placebo obserwowany w grupie kontrolnej.
Ritchie 2010 <sup>35</sup>	Model ze stanami Markowa	UK	Płatnika	6 miesięcy	Grünenthal GmbH	Plastry z lidokainą (5%)	Pregabalina (ok. 63% stosowało dawkę 600 mg)	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.	Skuteczność oparto na wynikach badania porównującego bezpośrednio oceniane interwencje. Badanie to uwzględniło pacjentów z PHN i neuropatią cukrzycową.
Smith 2007 <sup>36</sup>	Model decyzyjny ze stanami Markowa	USA	Społeczna	dożywotni	Brak informacji	Oceniano sekwencje terapii z użyciem TLPD, pregabaliny, gabapentyny, tramadolu i opioidów		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.	Nie uwzględniono amitryptyliny.
Tarride 2006 <sup>37</sup>	Model ze stanami Markowa	Kanada	Płatnika	12 tygodni	Pfizer	Pregabalina (430 mg)	Gabapentyna	Terapia pregabalina dominuje nad terapią gabapentyną.	Model zbudowano w oparciu o wyniki badania RCT porównującego bezpośrednio oceniane interwencje.

\* jeden z autorów analizy jest pracownikiem firmy farmaceutycznej, firma farmaceutyczna przekazała autorom szczegółowe dane z badania klinicznego do oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia; †standardową terapię określono jako terapię uwzględniającą leki stosowane w bólu neuropatycznym z wyłączeniem leków przeciwpadaczkowych; § analizę włączono, gdyż mimo informacji o analizie dla populacji z obwodowym bólem neuropatycznym źródłem danych o skuteczności i zużyciu leków było badanie w populacji z neuralgią popółpaścową. Analiza wymieniona była w opublikowanym suplemencie przeglądu systematycznego<sup>49</sup> jako analiza w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową, również autorzy publikacji Annemans 2008<sup>31</sup> w późniejszej publikacji Chevalier 2013<sup>39</sup> wskazują, że analiza Annemans 2008 została wykonana w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową.

## **6 WNIOSKI**

Stosowanie pregabaliny wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w porównaniu do obecnie refundowanej amitryptyliny.

Wyniki analizy wskazują na opłacalność kosztową pregabaliny we wskazaniu neuralgia popółpaścowa po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii w porównaniu z amitryptyliną zgodnie z kryteriami ustawy refundacyjnej.

Biorąc pod uwagę powyższe refundacja preparatu Lyrica we wnioskowanej populacji jest uzasadniona ekonomicznie.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd analiz ekonomicznych

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.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 34, Tab. 35). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty publikacji i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 3).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z neuralgią popółpałcową
<i>Rodzaj interwencji:</i>	pregabalina
<i>Porównanie:</i>	amitryptylina*
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

\* ze względu na brak analiz ekonomicznych porównujących pregabalinę z amitryptylinę we wnioskowanym wskazaniu, kryteria selekcji dla komparatorów rozszerzono o leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tab. 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2015.01.19.**

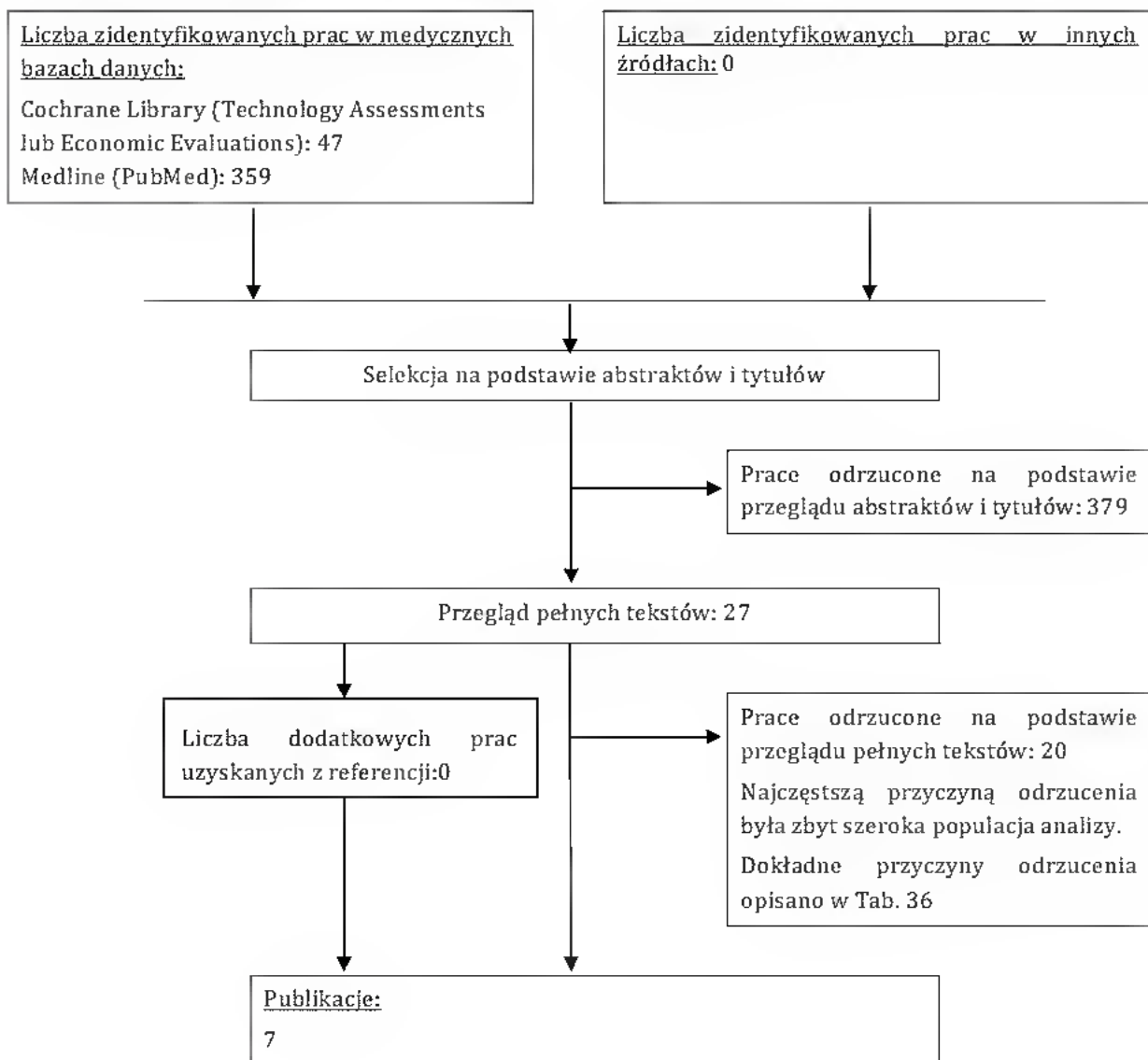
1	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	2536
2	"Quality of Life"[Mesh]	120887
3	"Value of Life"[Mesh]	5402
4	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	7138
5	"Models, Economic"[Mesh]	10348
6	"Markov Chains"[Mesh]	9950
7	"Monte Carlo Method"[Mesh]	20298
8	"Decision Trees"[Mesh]	8894
9	economic* [tw]	507029
10	cost* [tw]	464812
11	costing* [tw]	2947
12	costly [tw]	22350
13	costed [tw]	228
14	price* [tw]	24500
15	pricing* [tw]	3307
16	pharmacoeconomic* [tw]	2977
17	"quality of life" [tw]	201467
18	qol* [tw]	21876
19	hrqol* [tw]	8444
20	"Quality adjusted life year*" [tw]	2983
21	qaly* [tw]	5650
22	cba [tw]	24913
23	cea [tw]	17521
24	cua [tw]	882
25	utilit* [tw]	129017
26	markov* [tw]	17894
27	"monte carlo" [tw]	38841
28	"decision tree" [tw]	3757
29	"decision model" [tw]	1136
30	{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29}	1184447
31	"pregabalin" [Supplementary Concept]	1120
32	pregabalin [tw]	2024
33	lyrica [tw]	79
34	{#31 or #32 or #33}	2027

35	{#30 and #34}	359
----	---------------	-----

**Tab. 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 2015.01.19.**

1	pregabalin:ti,ab,kw	608
2	Lyrica:ti,ab,kw	11
3	#1 or #2	609
	#3 in Technology Assessments	5
	#3 in Economic Evaluations	42

**Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).**



**Tab. 36 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

<b>Publikacja</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
Athanasakis 2013 <sup>38</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazanie poza neuralgią popółpaścową.
Chevalier 2013 <sup>39</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Darba 2014 <sup>40</sup>	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych pregabaliny z Hiszpanii.
De Saías-Consado 2012 <sup>41</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Gordon 2012 <sup>42</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Hadj 2005 <sup>43</sup>	Do przypisu odnaleziono podsumowanie rekomendacji kanadyjskiej agencji HTA. Zgodnie z tym podsumowaniem, nie wykonano analizy ekonomicznej dla pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną. W podsumowaniu zawarto zbyt mało informacji pozwalających na ocenę i opis metodyki oraz wyników analizy ekonomicznej. Tytuł sugeruje, że analizę wykonano prawdopodobnie dla szerszego wskazania.
Johnson 2013 <sup>9</sup>	Brak analizy efektywności-kosztów. W publikacji zestawiono koszty i zużycie leków. Brak informacji o efektach zdrowotnych.
Johnston 2007 <sup>44</sup>	Brak analizy efektywności-kosztów.
Kirson 2010 <sup>45</sup>	W publikacji szacowano tylko koszty.
Liedgens 2013 <sup>46</sup>	Publikacja wtórnie opisuje wyniki analiz ekonomicznych, z których część została opublikowana w formie abstraktów konferencyjnych. Publikacja analizy w pełnym tekście była jednym z kryteriów włączenia.
Navarro 2011 <sup>47</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Navarro 2012 <sup>48</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Parker 2014 <sup>49</sup>	Przegląd systematyczny.
Perez 2010 <sup>50</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Perez 2013 <sup>51</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Perez 2013b <sup>52</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Prettyjohns 2012 <sup>53</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Rodríguez 2007 <sup>54</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazanie poza neuralgią popółpaścową.
Sicras-Mainar 2012 <sup>55</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne wskazania poza neuralgią popółpaścową.
Vissers 2007 <sup>56</sup>	Inne wskazanie. Publikacja w języku holenderskim.



## 7.2 Przegląd użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia z modelu dla wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 17.12.2014,
- EMBASE (embase.com): do 17.12.2014.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania publikacji zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 37, Tab. 38). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty publikacji i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 4).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	wartości użyteczności wyznaczone metodą bezpośrednią lub pośrednią (EQ-5D,* SF-36, HUI)
<i>Populacja:</i>	pacjenci z neuralgią popółpałcową
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zbliżona do występującej w modelu (3 wyróżnione stany zdrowia z uwagi na nasilenie objawów lub satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

\* w pierwszej kolejności zaplanowano włączyć zestawy na podstawie EQ-5D. W przypadku braku takich zestawów będą włączane użyteczności wyznaczone innymi metodami.

W przypadku spełnienia kryteriów selekcji przez kilka badań do scenariusza podstawowego zostanie wybrany najbardziej wiarygodny zestaw biorąc pod uwagę metodykę wyznaczenia wartości.

**Tab. 37**

**Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2014.12.17.**

1	short form 36 [tw]	6710
2	SF36 [tw]	814
3	EQ 5D [tw]	3327
4	EQ5D [tw]	213
5	EuroQoL [tw]	2425
6	EQ-5D-3L [tw]	96
7	health utilities index [tw]	549
8	HUI [tw]	773
9	Utility [tw]	124221
10	QALY [tw]	4590
11	Time trade-off [tw]	810
12	standard gamble [tw]	687
13	health status indicator [tw]	34
14	cost-utility [tw]	2695
15	cost-effectiveness [tw]	37234
16	quality of life [tw]	200019
17	"Quality of Life"[Mesh]	120115
18	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17)	353355
19	"Neuralgia, Postherpetic"[Mesh]	649
20	"postherpetic neuralgia" [tiab]	1458
21	"post-herpetic neuralgia" [tiab]	615
22	"PHN" [tiab]	1329
23	(#19 or #20 or #21 or #22)	2870
24	(#18 and #23)	258

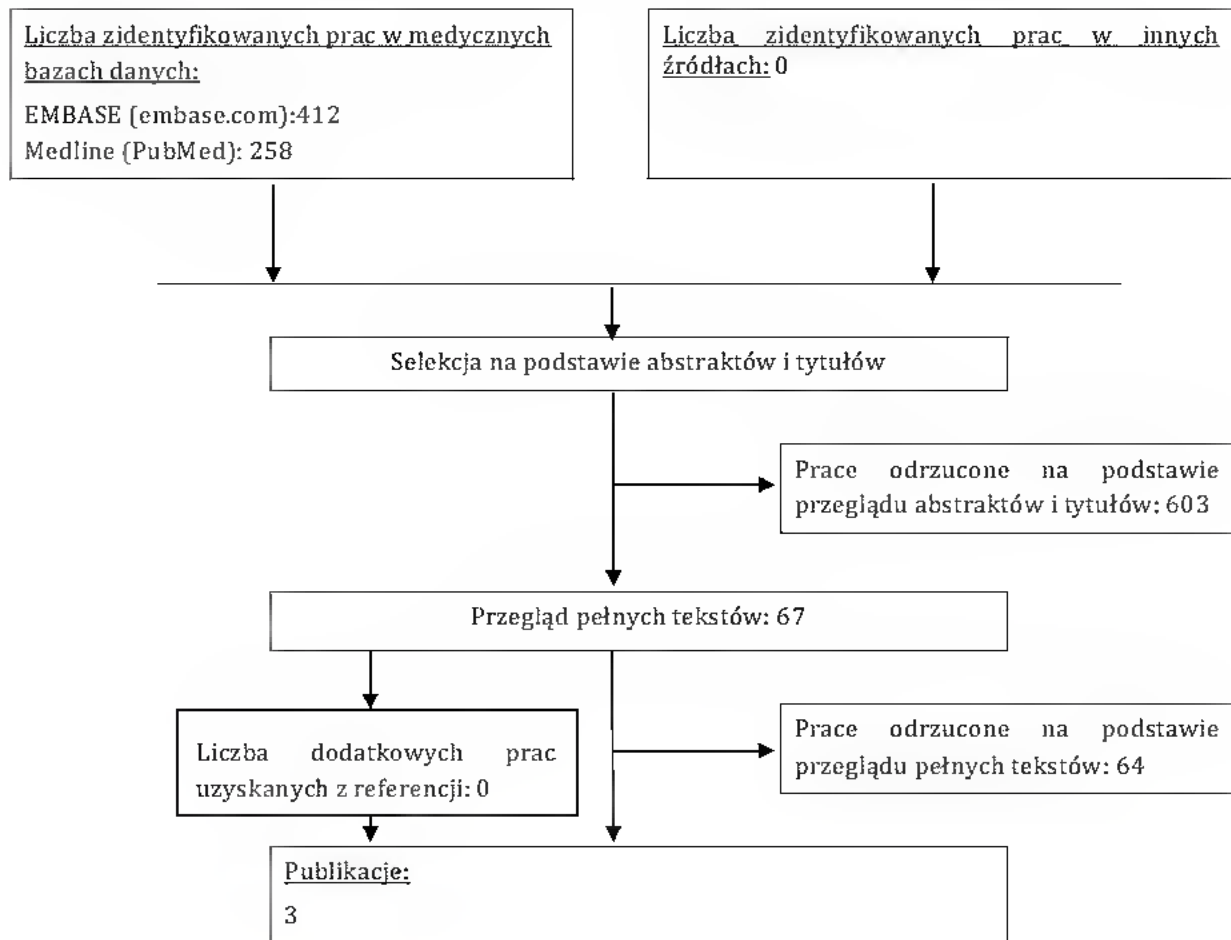
**Tab. 38**

**Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 2014.12.17.**

1	'short form 36':ab,ti AND [embase]/lim	7399
2	sf36:ab,ti AND [embase]/lim	1720
3	'eq 5d':ab,ti AND [embase]/lim	5344
4	eq5d:ab,ti AND [embase]/lim	603
5	euroqol:ab,ti AND [embase]/lim	3168
6	'eq 5d 3l':ab,ti AND [embase]/lim	129

7	'health utilities index':ab,ti AND [embase]/lim	584
8	hui:ab,ti AND [embase]/lim	1339
9	utility:ab,ti AND [embase]/lim	135142
10	qaly:ab,ti AND [embase]/lim	7522
11	'time trade-off':ab,ti AND [embase]/lim	971
12	'standard gamble':ab,ti AND [embase]/lim	724
13	'health status indicator':ab,ti AND [embase]/lim	18
14	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	3572
15	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	42890
16	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	187529
17	quality of life'/exp AND [embase]/lim,	245377
18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	470229
19	'postherpetic neuralgia':ab,ti AND [embase]/lim	1834
20	'post-herpetic neuralgia':ab,ti AND [embase]/lim	891
21	phn:ab,ti AND [embase]/lim	1370
22	#19 or #20 or #21	3166
23	#18 and #22	412

**Ryc. 4**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).**



**Tab. 39** Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodami odrzucenia.

Publikacja	Powód odrzucenia
Annemans 2010 <sup>57</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>
Armstrong 2011 <sup>32</sup>	Publikacja zawiera wartości użyteczności z różnych publikacji. Wartości w zależności od stosowanego leczenia, ale brak wartości dla amitryptyliny. Wartości użyteczności dla zmniejszenia nasilenia bólu o 30%.
Arnould 2010 <sup>58</sup>	Brak wartości użyteczności.
Athanasakis 2013 <sup>38</sup>	Te same wartości użyteczności co w publikacji Rodriguez 2007. <sup>54</sup>
Aunhachoke 2011 <sup>59</sup>	Wartości użyteczności dla bólu w różnych okresach od wystąpienia choroby bez wyróżnienia wartości tylko dla neuralgii popółpaścowej dla poszukiwanych stanów zdrowia.
Backonja 2010 <sup>60</sup>	Brak wartości użyteczności.

<b>Publikacja</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
Bala 1998 <sup>61</sup>	Inna definicja stanów zdrowia.
Baron 2009 <sup>62</sup>	Brak stanów zdrowia występujących w modelu. Wartości użyteczności dla stosowanych leków.
Binder 2009 <sup>63</sup>	Wyniki kwestionariusza SF-36 wymagające zmapowania do użyteczności. Inna definicja stanów zdrowia niż określona w modelu.
Boer 2013 <sup>64</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>
Bresse 2013 <sup>65</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005 <sup>22</sup>
Brisson 2008 <sup>66</sup>	Tylko 31% pacjentów w populacji to osoby z neuralgią popółpałcową.
Brisson 2008b <sup>67</sup>	Publikacja wtórna. Zawiera te same wartości co Brisson 2008.
Carroll 2013 <sup>68</sup>	Brak wartości użyteczności. Publikacja dotyczy metodyki badania.
Chevalier 2013 <sup>39</sup>	Wartości mapowane z wyników kwestionariusza SF-36. Odnaleziono zestawy wyznaczone do EQ-5D. Szersza populacja.
Chidiac 2001 <sup>69</sup>	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
Coplan 2004 <sup>70</sup>	Skala EQ VAS, która jest skalą mniej wiarygodną w porównaniu z EQ-5D.
Criscuolo 2005 <sup>71</sup>	Brak wartości użyteczności.
Dakin 2007 <sup>72</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Stany zdrowia wyróżnione w zależności od stosowanej terapii lub zaprzestania terapii.
Doth 2010 <sup>73</sup>	Te same wartości co w publikacji van Seventer 2006. <sup>23</sup>
Drolet 2010 <sup>74</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Wartości użyteczności w zależności od czasu od wystąpienia wysypki.
Dworkin 2003 <sup>75</sup>	Brak wartości użyteczności dla stanów zdefiniowanych w modelu. Jakość życia raportowana dla stosowanej terapii.
Edmunds 2001 <sup>76</sup>	Te same wartości co w publikacji Bala 1998. <sup>61</sup>
Gilron 2005 <sup>77</sup>	Brak wartości użyteczności dla stanów zdefiniowanych w modelu. Jakość życia raportowana dla stosowanej terapii.
Gordon 2006 <sup>78</sup>	Brak możliwości odnalezienia pełnego tekstu publikacji. Wartości użyteczności z tej publikacji oceniono poprzez wtórną publikację Tarride 2006. <sup>37</sup>
Gu 2012 <sup>79</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono polineuropatię cukrzycową.
Hornberger 2006 <sup>80</sup>	Ogólna wartość użyteczności dla neuralgii popółpałcowej.
Jansen 2007 <sup>81</sup>	Przegląd literatury. Brak wartości użyteczności.
Johnson 2010 <sup>82</sup>	Przegląd literatury. Brak wartości użyteczności.
Katz 2002 <sup>83</sup>	Wyniki kwestionariusza SF-36 wymagające zmapowania do użyteczności. Tylko wynik ogólny kwestionariusza SF-36.

<b>Publikacja</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
Liedgens 2008 <sup>33</sup>	Stany zdrowia jak w odrzuconej publikacji Diakin 2007. <sup>72</sup>
Liedgens 2013 <sup>46</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Brak stanu zdrowia odpowiadającego umiarkowanemu nasileniu bólu.
Lieu 2009 <sup>84</sup>	Brak wartości użyteczności.
Lukas 2012 <sup>85</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Ma 2013 <sup>86</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Konieczność mapowania.
Mayer-Rosberg 2001 <sup>87</sup>	Brak wartości użyteczności. Brak wyników jakości życia dla stanów z modelu.
Moon 2010 <sup>88</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Moor 2010 <sup>89</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005. <sup>22</sup>
Mordarski 2009 <sup>90</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Najafzadeh 2009 <sup>91</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005. <sup>22</sup>
O'Connor 2007 <sup>34</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005. <sup>22</sup>
O'Connor 2009 <sup>92</sup>	Przegląd literatury.
Pelliser 2007 <sup>93</sup>	Skala EQ VAS, która jest skalą mniej wiarygodną w porównaniu z indeksem użyteczności opartym na części opisowej EQ-5D.
Rehm 2010 <sup>94</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Rice 2001 <sup>95</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Ritchie 2010 <sup>35</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Brak stanu zdrowia odpowiadającego umiarkowanemu nasileniu bólu.
Rodriguez 2007 <sup>54</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne przyczyny bólu neuropatycznego.
Rothberg 2007 <sup>96</sup>	Brak wartości użyteczności w publikacji. Zgodnie z informacją wykorzystano zestaw z publikacji Oster 2005. <sup>22</sup>
Sabatowski 2004 <sup>97</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Schlereth 2014 <sup>98</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Smith 1998 <sup>99</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Ogólna wartość dla osób z PHN.
Smith 2000 <sup>100</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Ogólna wartość dla osób z PHN.
Smith 2007 <sup>36</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Ogólna wartość dla osób z PHN. Zmiana użyteczności związana ze skutecznością określona arbitralnie na 50%.
Song 2014 <sup>101</sup>	Brak wartości użyteczności dla neuralgii popółpaścowej w zależności od nasilenia bólu.
Szucs 2011 <sup>102</sup>	Te same wartości co w publikacji Oster 2005. <sup>22</sup>

<b>Publikacja</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
Tarride 2006 <sup>37</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne przyczyny bólu neuropatycznego.
Tsai 2014 <sup>103</sup>	Wartości użyteczności uzależnione od czasu wystąpienia wysypki.
Ultsch 2011 <sup>104</sup>	Ogólna wartość dla osób z PHN.
Ultsch 2013 <sup>105</sup>	Ogólna wartość dla osób z PHN.
Van Hoek 2009 <sup>106</sup>	Szersza populacja. Uwzględniono inne przyczyny bólu neuropatycznego. Publikacja wtórna. Wartości wyznaczone na podstawie kilku zestawów.
Van Lier 2010 <sup>107</sup>	Wartości za publikacją van Hoek 2009. <sup>106</sup>
Vinik 2013 <sup>108</sup>	Brak wartości użyteczności. Konieczność mapowania wyników jakości życia do użyteczności. Inna definicja stanów zdrowia niż w modelu.
Volpi 2008 <sup>109</sup>	Brak wartości użyteczności.
Weinke 2010 <sup>110</sup>	Brak wartości użyteczności.

### 7.3 Wyniki ankiety wśród ekspertów

Tab. 40 Udziały leków opioidowych w leczeniu neuralgii popółpaścowej na podstawie opinii ekspertów [%]. Wyniki ankiety zostały przekazane przez zleceniodawcę.

Numer ankiety*	Fentanyl (plastry)	Morfina	Oksykodon	Tramadol	Tramadol z paracetamolem	Buprenofiryna (tabletki)	Buprenofiryna (plastry)	Dihydrokodeina
Ankieta 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 2	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 3	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 5	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 6	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 7	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 8	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 9	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 10	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 11	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 12	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 13	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 14	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 15	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 16	■	■	■	■	■	■	■	■
Ankieta 17	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia arytmetyczna	■	■	■	■	■	■	■	■

\* wartości skorygowano proporcjonalnie tak by udział leków dopełniał się do 100%; brak ankiety 4 z uwagi na nieczytelność danych



## 7.4 Zestawienie danych wejściowych do modelu dla scenariusza podstawowego

Tab. 41 Zestawienie danych wejściowych do scenariusza podstawowego.

Parametr	Wartość						Źródło
Horyzont czasowy	6 miesięcy						Achar 2012/2013, [REDACTED]
Odsetek pacjentów z ciężkim bólem w chwili rozpoczęcia leczenia	0,86						Achar 2012/2013
Odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą	<b>Punkt czasowy oceny [miesiące]</b>	<b>0,9</b>	<b>1,8</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	Achar 2012/2013
	Poziom redukcji bólu zdefiniowany jako satysfakcjonująca odpowiedź na leczenie	>50%	>75%	≥80%	≥90%	100%	
	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: Pregabalina	60%	64%	36%	61,91%	52,38%	
	Odsetek z satysfakcjonującą odpowiedzią: Amytryptylina	64%	16%	8%	27,78%	36,84%	
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia (stan na moment oceny)	<b>Punkt czasowy oceny [miesiąc]</b>	<b>0,9</b>	<b>1,8</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	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	<b>Lek</b>					<b>RR względem placebo</b>	Snedecor 2014
	Pregabalina 150 mg					0,75	
	Tramadol					2,12	

Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza ekonomiczna.

Parametr	Wartość			Źródło	
	Oksykodon			1,32	
	Inne opioidy (głównie morfina)			5,17	
Użyteczność		<b>Łagodny</b>	<b>Umiarkowany</b>	<b>Ciężki</b>	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	<b>Substancja czynna</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>	<b>Perspektywa wspólna</b>	Obwieszczenie MZ i deklaracja zleceńodawcy odnośnie RSS	
	Pregabalina (z RSS)	■	■		
	Pregabalina (bez RSS)	0,036	0,040		
	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	■			Opinia ekspertów	
Dawki opioidów	<b>Substancja czynna</b>	<b>Dawka [mg]*</b>			
	Fentanyl (plastry)	1		ChPL	
	Morfina w tabletkach	91		Raja 2002	
	Morfina we wlewie	30		WHO	
	Oksykodon	45		Watson 1998	
	Tramadol	275,5		Boureau2003	

Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza ekonomiczna.

Parametr	Wartość			Źródło
	Tramadol z paracetamolem		275,5	Jak tramadol
	Buprenofiryna (tabletki)		1,2	WHO
	Buprenofiryna (plastry)		1	ChPL
	Dihydrokodeina		150	WHO
Koszt mg opioidu	<b>Substancja czynna</b>	<b>Koszt mg NFZ [zł]*</b>	<b>Koszt mg wspólna [zł]*</b>	Obwieszczenie MZ
	Fentanyl (plastry)	5,220	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)	2,070	2,957	
	Buprenofiryna (plastry)	4,307	4,779	
Dihydrokodeina	0,009	0,013		
Udział w terapii	<b>Substancja czynna</b>		<b>Udział wg ekspertów</b>	Opinia ekspertów
	Fentanyl (plastry)		■	
	Oksykodon		■	
	Tramadol		■	
	Tramadol z paracetamolem		■	
	Buprenofiryna (tabletki)		■	
	Buprenofiryna (plastry)		■	
Dihydrokodeina		■		
Koszt hospitalizacji	1511,49			JGP A31

*Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza ekonomiczna.*

<b>Parametr</b>	<b>Wartość</b>	<b>Źródło</b>
Koszt porady	30,31	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
Odsetek pacjentów hospitalizowanych w roku	■	Opinia ekspertów
Średnia liczba porad w roku	■	Opinia ekspertów

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

## 7.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tab. 42 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).<sup>1</sup>**

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane z obwieszczenia MZ z 19.12.2014
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 1.10
• analizę wrażliwości;	Rozdział 1.11
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 0, aneks 1.12
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 1.10
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.10
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.10
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 1.5, Tab. 41
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 0
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Uwzględniono

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<p><b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
<p><b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Nie przekracza
<p><b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Aneks 1.13, rozdział 1.5.7
<p><b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 1.6
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 1.11
<p><b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 1.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<p><b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 1.3
<p><b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądów w aneksie 1.12, 1.13.
<p><b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## **8 SPIS TABEL**

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	9
Tab. 2 Odsetek pacjentów odczuwających ciężki ból w badaniu Achar 2012/2013. ....	12
Tab. 3 Satysfakcjonująca poprawa w badaniu Achar 2012/2013: odsetki pacjentów. ...	12
Tab. 4 Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia w badaniu Achar 2012/2013. ....	13
Tab. 5 Skuteczność leków opioidowych (oszacowanie własne na podstawie publikacji Snedecor 2014.) .....	15
Tab. 6 Ryzyko względne zaprzestania leczenia lekami opioidowymi w porównaniu do pregabaliny (oszacowanie własne na podstawie Snedecor 2014). .....	15
Tab. 7 Dawki pregabaliny i amitryptyliny. ....	16
Tab. 8 Dane z rejestru dotyczące średniej dobowej dawki pregabaliny w praktyce klinicznej leczenia neuralgii popółpaścowej: badanie Johnson 2013.....	17
Tab. 9 Koszt pregabaliny na podstawie cen z obwieszczenia MZ: bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. ....	18
Tab. 10 Koszt pregabaliny na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę raportu: z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. ....	19
Tab. 11 Koszt amitryptyliny stosowanej u pacjentów z neuralgią popółpaścową. ....	20
Tab. 12 Koszt leczenia lekami opioidowymi po uwzględnieniu ich udziału leków w terapii neuralgii popółpaścowej zgodnie z opinią ekspertów. ....	21
Tab. 13 Udział morfiny we wlewie w sprzedaży morfiny. ....	21
Tab. 14 Koszt jednostki opioidu. ....	22
Tab. 15 Roczna liczba porad i odsetek hospitalizowanych na podstawie opinii ekspertów.....	28
Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni leczenia bólu.....	28
Tab. 17 Wycena punktu w poradni leczenia bólu.....	29
Tab. 18 Koszt hospitalizacji pacjentów z neuralgią popółpaścową.....	29
Tab. 19 Publikacje odnalezione w toku przeglądu systematycznego użyteczności.....	30
Tab. 20 Zestawy wartości użyteczności odnalezione w toku przeglądu użyteczności.....	30
Tab. 21 Oszacowane wartości nasilenia bólu wynikające z redukcji nasilenia bólu wskazywanego przez pacjentów zgodnie z podziałem na stany zdrowia, oszacowanie według publikacji Serpell 2014. ....	31
Tab. 22 Zaplanowane scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.....	32

Tab. 23 Zmieniane wartości w scenariuszach analizy wrażliwości.....	34
Tab. 24 Cena zbytu netto za DDD preparatu Lyrica zgodnie z obwieszczeniem MZ.....	35
Tab. 25 Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS: scenariusz podstawowy.....	37
Tab. 26 Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS: scenariusz podstawowy.....	37
Tab. 27 Progowa cena zbytu netto dla scenariusza podstawowego. ....	38
Tab. 28 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	39
Tab. 29 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	40
Tab. 30 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS.....	41
Tab. 31 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS.....	42
Tab. 32 Progowa cena zbytu netto dla scenariuszy analizy wrażliwości.....	44
Tab. 33 Analizy ekonomiczne dotyczące leczenia pregabaliną neuralgii popółpaścowej odnalezione w toku przeglądu systematycznego. ....	49
Tab. 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2015.01.19. ....	53
Tab. 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 2015.01.19. ....	55
Tab. 36 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	56
Tab. 37 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2014.12.17. ....	58
Tab. 38 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 2014.12.17. ....	58
Tab. 39 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodami odrzućenia.....	60
Tab. 40 Udziały leków opioidowych w leczeniu neuralgii popółpaścowej na podstawie opinii ekspertów [%]. Wyniki ankiety zostały przekazane przez zleceniodawcę. ....	64
Tab. 41 Zestawienie danych wejściowych do scenariusza podstawowego.....	65
Tab. 42 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	69



## **9 SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Punkty czasowe oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z badaniem Achar 2012/2013. ....	11
Ryc. 2 Możliwe zmian stosowanej terapii w modelu.....	11
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). ....	55
Ryc. 4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).....	60

## 10 PIŚMIENNICTWO

<sup>1</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>2</sup> Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Rémy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2009 Jan;137(1):38-47.

<sup>3</sup> Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych zamieszczone w aneksie dołączonej do wniosku Analizy wpływu na budżet.

<sup>4</sup> Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, Biswas A, Guharay T. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20(2):89-94.

<sup>5</sup> Achar A, Bisai S, Biswas R, Besra M, Guharay T, Ghosh T. Amitriptyline Versus Pregabalin in Post Herpetic Neuralgia: A Randomized Clinical Trial. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 145-9.

██████████ Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2015.

<sup>7</sup> Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Desai P, Jalundhwaala 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.

██████████ Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2015.

<sup>9</sup> Johnson P, Becker L, Halpern R, Sweeney M. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. *Clin Drug Investig.* 2013 Jan;33(1):35-44.

<sup>10</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyrica (pregabalina) [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) [dostęp: 2015.01.23].

<sup>11</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Amitriptylinum VP (amitriptylina) [http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP\\_tablpowl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP_tablpowl_10mg.pdf) [dostęp: 2015.01.23].

<sup>12</sup> Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1113-e88.

<sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80) <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2015-r.> [dostęp: 2015.01.08].

<sup>14</sup> Dane o liczbie zrefundowanych opakowań na podstawie komunikatu NFZ dla okresu od stycznia do października 2014 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505> [dostęp: 2015.01.29].

- <sup>15</sup> Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison 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.
- <sup>16</sup> Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1837-41.
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> Załącznik 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 79/2014/DSOZ z 5 grudnia 2014.
- <sup>19</sup> Strona Narodowego Funduszu Zdrowia. Informator o umowach z 2015 roku. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 2015.02.04].
- <sup>20</sup> Statystyka JGP <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 2015.02.04].
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary 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.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- <sup>25</sup> Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD008943.
- <sup>26</sup> Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 8;1:CD011209.
- <sup>27</sup> Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD008242.
- <sup>28</sup> 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 i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból* 2014, 4 (3), 5-18.
- <sup>29</sup> Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> edition.
- <sup>30</sup> Harden RN, Kaye AD, Kintanar T, Argoff CE. Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125(4):191-202. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2690.
- <sup>31</sup> Annemans L, Caekelbergh K, Morlion B, Hans G, De CP, Marbaix S. A cost-utility analysis of pregabalin in the management of peripheral neuropathic pain. *Acta Clin Belg* 2008; 63(3):170-178.
- <sup>32</sup> 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.

- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> Smith KJ, Roberts MS. Sequential medication strategies for postherpetic neuralgia: a cost-effectiveness analysis. *J Pain* 2007; 8(5):396-404.
- <sup>37</sup> Tarride JE, 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.
- <sup>38</sup> Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E, Vitsou E, Lyras L, Kyriopoulos J. Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. *BMC Neurol* 2013; 13:56.
- <sup>39</sup> Chevalier P, Lamotte M, Van CH, Eyckerman R, Annemans L. Cost-utility of pregabalin as add-on to usual care versus usual care alone in the management of peripheral neuropathic pain in Belgium. *J Med Econ* 2013; 16(5):596-605.
- <sup>40</sup> Darba J, Kaskens L, Perez C, Alvarez E, Navarro-Artieda R, Sicras-Mainar A. Pharmacoeconomic outcomes for pregabalin: a systematic review in neuropathic pain, generalized anxiety disorder, and epilepsy from a Spanish perspective. *Adv Ther* 2014; 31(1):1-29.
- <sup>41</sup> De Salas-Cansado M, Perez C, Saldana MT, Navarro A, Rejas J. A cost-effectiveness analysis of the effect of pregabalin versus usual care in the treatment of refractory neuropathic pain in routine medical practice in Spain. *Pain Med* 2012; 13(5):699-710.
- <sup>42</sup> Gordon J, Lister S, Prettyjohns M, McEwan P, Tetlow A, Gabriel Z. A cost-utility study of the use of pregabalin in treatment-refractory neuropathic pain. *Journal of Medical Economics* 2012; 15:207-218.
- <sup>43</sup> Hadj TA. Pregabalin for peripheral neuropathic pain (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2005;4.
- <sup>44</sup> Johnston A, Hamandi K. Cost-effectiveness of pregabalin: a UK perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007; 7(4):327-333.
- <sup>45</sup> Kirson NY, Ivanova JI, Birnbaum HG, Wei R, Kantor E, Puenpatom RA et al. Comparing healthcare costs of Medicaid patients with postherpetic neuralgia (PHN) treated with lidocaine patch 5% versus gabapentin or pregabalin. *J Med Econ* 2010; 13(3):482-491.
- <sup>46</sup> Liedgens H, Obradovic M, Nuijten M. Health economic evidence of 5% lidocaine medicated plaster in post-herpetic neuralgia. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5:597-609.
- <sup>47</sup> Navarro A, Saldana MT, Perez C, Torrades S, Rejas J. A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of peripheral neuropathic pain in routine medical practice in primary care settings. *BMC Neurol* 2011; 11:7.
- <sup>48</sup> Navarro A, Saldana MT, Perez C, Masramon X, Rejas J. Costs and health resources utilization following switching to pregabalin in individuals with gabapentin-refractory neuropathic pain: a post hoc analysis. *Pain Pract* 2012; 12(5):382-393.

- <sup>49</sup> Parker L, Huelin R, Khankhel Z, Wasiak R, Mould J. A systematic review of pharmacoeconomic studies for pregabalin. *Pain Pract* 2015; 15(1):82-94.
- <sup>50</sup> Perez C, Navarro A, Saldana MT, Masramon X, Rejas J. Pregabalin and gabapentin in matched patients with peripheral neuropathic pain in routine medical practice in a primary care setting: Findings from a cost-consequences analysis in a nested case-control study. *Clin Ther* 2010; 32(7):1357-1370.
- <sup>51</sup> Perez C, Navarro A, Saldana MT, Masramon X, Perez M, Rejas J. Clinical and resource utilization patterns in patients with refractory neuropathic pain prescribed pregabalin for the first time in routine medical practice in primary care settings in Spain. *Pain Med* 2013; 14(12):1954-1963.
- <sup>52</sup> Perez C, Navarro A, Saldana MT, Figueras-Balsells M, Munoz-Tuduri M, Rejas J. Cost savings associated with early initiation of pregabalin in the management of peripheral neuropathic pain. *Clin J Pain* 2013; 29(6):471-477.
- <sup>53</sup> Prettyjohns M, Sandelin R, Lister S, Norrefalk JR. A cost-utility study of the use of pregabalin added to usual care in refractory neuropathic pain patients in a Swedish setting. *J Med Econ* 2012; 15(6):1097-1109.
- <sup>54</sup> Rodriguez M, Diaz S, Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10):2585-2596.
- <sup>55</sup> Sicras-Mainar A, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A. Cost analysis of adding pregabalin or gabapentin to the management of community-treated patients with peripheral neuropathic pain. *J Eval Clin Pract* 2012; 18(6):1170-1179.
- <sup>56</sup> A randomised controlled trial in the palliative setting regarding off-label medication: investigating the efficiency of amitriptyline versus pregabalin from a societal perspective. *Health Technology Assessment Database* 2007.
- <sup>57</sup> Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M. Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium. *J Med Econ* 2010; 13(3):537-551.
- <sup>58</sup> Arnould B, Benmedjahed K, Gallais J-L, Ginies P, Baron R. The impact of herpes zoster and subsequent chronic pain on patients' daily lives. *J Public Health (Germany)* 2010; 18(6):567-574.
- <sup>59</sup> Aunhachoke K, Bussaratid V, Chirachanakul P, Chua-Intra B, Dhitavat J, Jaisathaporn K et al. Measuring herpes zoster, zoster-associated pain, post-herpetic neuralgia-associated loss of quality of life, and healthcare utilization and costs in Thailand. *Int J Dermatol* 2011; 50(4):428-435.
- <sup>60</sup> Backonja MM. High-concentration capsaicin for the treatment of post-herpetic neuralgia and other types of peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain Suppl* 2010; 4(2):170-174.
- <sup>61</sup> Bala MV, Wood LL, Zarkin GA, Norton EC, Gafni A, O'Brien B. Valuing outcomes in health care: a comparison of willingness to pay and quality-adjusted life-years. *Clin Epidemiol* 1998;51:667-76.
- <sup>62</sup> Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7):1663-1676.
- <sup>63</sup> Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bosl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig* 2009; 29(6):393-408.
- <sup>64</sup> De Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine* 2013; 31(9):1276-1283.

- <sup>65</sup> Bresse X, Annemans L, Preaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013; 13(3):393-406.
- <sup>66</sup> Brisson M. Estimating the number needed to vaccinate to prevent herpes zoster-related disease, health care resource use and mortality. *Can J Public Health* 2008; 99(5):383-386.
- <sup>67</sup> Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De WP. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin* 2008; 4(3):238-245.
- <sup>68</sup> Carroll S, Gater A, Abetz-Webb L, Smith F, Demuth D, Mannan A. Challenges in quantifying the patient-reported burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK: learnings from the Zoster Quality of Life (ZQOL) study. *BMC Res Notes* 2013; 6:486.
- <sup>69</sup> Chidiac C, Bruxelles J, Daures J-P, Hoang-Xuan T, Morel P, Lepage A et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* 2001; 33(1):62-69.
- <sup>70</sup> Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan ISF, Choo P, Levin MJ et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: Adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004; 5(6):344-356.
- <sup>71</sup> Criscuolo S, Auletta C, Lippi S, Brogi F, Brogi A. Oxcarbazepine monotherapy in postherpetic neuralgia unresponsive to carbamazepine and gabapentin. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(4):229-232.
- <sup>72</sup> Dakin H, Nuijten M, Liedgens H, Nautrup BP. Cost-Effectiveness of a Lidocaine 5% Medicated Plaster Relative to Gabapentin for Postherpetic Neuralgia in the United Kingdom. *Clin Ther* 2007; 29(7):1491-1507.
- <sup>73</sup> Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010; 149(2):338-344.
- <sup>74</sup> Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010; 182(16):1731-1736.
- <sup>75</sup> Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60(8):1274-1283.
- <sup>76</sup> Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001; 19(23-24):3076-3090.
- <sup>77</sup> Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1324-1334.
- <sup>78</sup> Gordon A, Choiniere M, Collet J-P, Rousseau C, Tarride J-E. The humanistic burden of neuropathic pain in Canada. *J Outcomes Res* 2006; 10(23-35):23-36.
- <sup>79</sup> Gu NY, Bell C, Botteman MF, Ji X, Carter JA, Van HB. Estimating preference-based EQ-5D health state utilities or item responses from neuropathic pain scores. *Patient* 2012; 5(3):185-197.
- <sup>80</sup> Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006; 145(5):317-325.
- <sup>81</sup> Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68(15):1178-1182.
- <sup>82</sup> Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepage A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010; 8:37.

- <sup>83</sup> Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, Dworkin RH. Lidocaine patch 5% reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med* 2002; 3(4):324-332.
- <sup>84</sup> Lieu TA, Ray GT, Ortega-Sanchez IR, Kleinman K, Rusinak D, Prosser LA. Willingness to pay for a QALY based on community member and patient preferences for temporary health states associated with herpes zoster. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(12):1005-1016.
- <sup>85</sup> Lukas K, Edte A, Bertrand I. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: patient-reported outcomes in six European countries. *Z Gesundh Wiss* 2012; 20(4):441-451.
- <sup>86</sup> Ma K, Zhou QH, Xu YM, Xu T, Du DP, Huang X et al. Peripheral nerve adjustment for postherpetic neuralgia: a randomized, controlled clinical study. *Pain Med* 2013; 14(12):1944-1953.
- <sup>87</sup> Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, Kvarnstrom A, Nordfors L-O, Kristofferson A. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2001; 5(4):391-403.
- <sup>88</sup> Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH et al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Korean Patients With Peripheral Neuropathic Pain: A 10-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Clin Ther* 2010; 32(14):2370-2385.
- <sup>89</sup> Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost Eff Resour Alloc* 2010; 8:7.
- <sup>90</sup> Mordarski S, Lysenko L, Gerber H, Zietek M, Gredes T, Dominiak M. The effect of treatment with fentanyl patches on pain relief and improvement in overall daily functioning in patients with postherpetic neuralgia. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 8:31-35.
- <sup>91</sup> Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM. Cost effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Canada. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(12):991-1004.
- <sup>92</sup> O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(2):95-112.
- <sup>93</sup> Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007; 25(49):8326-8337.
- <sup>94</sup> 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* 2010; 26(7):1607-1619.
- <sup>95</sup> Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94(2):215-224.
- <sup>96</sup> Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(10):1280-1288.
- <sup>97</sup> Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P 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(1-2):26-35.
- <sup>98</sup> Schlereth T, Heiland A, Breimhorst M, Fehrer M, Kern U, Magerl W et al. Association between pain, central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia. *Eur J Pain* 2014.
- <sup>99</sup> Smith KJ, Roberts MS. Cost effectiveness of newer antiviral agents for herpes zoster: Is the evidence spotty? *J Infect Dis* 1998; 178(5 SUPPL.):S85-S90.
- <sup>100</sup> Smith KJ, Roberts MS. Antiviral therapies for herpes zoster infections. Are they economically justifiable? *Pharmacoeconomics* 2000; 18(2):95-104.

- <sup>101</sup> Song H, Lee J, Lee M, Choi WS, Choi JH, Lee MS et al. Burden of illness, quality of life, and healthcare utilization among patients with herpes zoster in South Korea: A prospective clinical-epidemiological study. *Int J Infect Dis* 2014; 20(1):23-30.
- <sup>102</sup> Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel J-P, Fendi A et al. Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland. *Hum Vaccines* 2011; 7(7):749-756.
- <sup>103</sup> Tsai TF, Yao CA, Yu HS, Lan CC, Chao SC, Yang JH et al. Herpes zoster-associated severity and duration of pain, health-related quality of life, and healthcare utilization in Taiwan: a prospective observational study. *Int J Dermatol* 2014.
- <sup>104</sup> Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; 11:173.
- <sup>105</sup> Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res* 2013; 13:359.
- <sup>106</sup> van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27(9):1454-1467.
- <sup>107</sup> van LA, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ, de Melker HE. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Serv Res* 2010; 10:237.
- <sup>108</sup> Vinik A, Emir B, Cheung R, Whalen E. Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. *Clin Ther* 2013; 35(5):612-623.
- <sup>109</sup> Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic neuralgia. *J Med Virol* 2008; 80(9):1646-1652.
- <sup>110</sup> Weinke T, Edte A, Schmitt S, Lukas K. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life: a patient-reported outcomes survey. *Z Gesundh Wiss* 2010; 18(4):367-374.