



---

**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze  
środków publicznych stosowania produktu leczniczego  
Egzysta<sup>®</sup> (pregabalina) w leczeniu bólu  
neuropatycznego pochodzenia obwodowego i  
ośrodkowego u osób dorosłych**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.01

Kraków, lipiec 2019

Aktualizacja cen leków refundowanych (do wersji 1.01): listopad 2019

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	11
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	15
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	17
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	17
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	18
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	19
3.5. MODELOWANIE.....	22
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	23
3.7. DYSKONTOWANIE.....	25
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	25
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	50
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	52
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	52
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	53
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	57
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	57
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	57
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	58
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	58
7. Dyskusja.....	59
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	60
9. BIBLIOGRAFIA.....	61
10. SPIS TABEL.....	68
11. SPIS RYSUNKÓW.....	69
12. ANEKS.....	70
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	70
12.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	84
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	94

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CER</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DD</b>	Dawka dobową
<b>DDD</b>	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka wg WHO
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>SA</b>	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; analiza wrażliwości
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie konsorcjum leków
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego (z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym, który stanowi przedmiot innego wniosku refundacyjnego). Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem gabapentyny (nierefundowana w analizowanym wskazaniu), amitryptyliny i wenlafaksyny.
- ❖ Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie sześciomiesięcznym. W analizie uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii oraz ceny refundowanych komparatorów określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 listopada 2019 roku. Założono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina” i odpłatność świadczeniobiorcy na poziomie: 30%.
- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Egzysta® w leczeniu bólu neuropatycznego jest:
  - z perspektywy płatnika publicznego:
    - [REDACTED]
    - [REDACTED]
  - z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy:
    - [REDACTED]
    - [REDACTED]
    - [REDACTED]
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących dawkowania porównywanych technologii lekowych, długości horyzontu czasowego oraz wyboru stosowania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

W analizie wrażliwości ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego od stosowania gabapentyny, w przypadku założenia refundacji preparatów gabapentyny w analizowanym wskazaniu.
- ❖ Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach: i) zapewni większą możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez obniżenie współpłacenia świadczeniobiorcy; ii) obniży koszty leczenia ponoszone przez chorych aktualnie stosujących nierefundowane preparaty pregabaliny; iii) umożliwi zwiększenie grona dostępnych terapii dla pacjenta, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Z niniejszej analizy wykluczono dorosłych chorych z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, gdyż takie wskazanie jest przedmiotem innego wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Egzysta® (wnioskowana technologia jako kolejny odpowiednik leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym).

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem gabapentyny, amitryptyliny i wenlafaksyny (C),
- w opracowaniu nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów), ponieważ:
  - i) dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii nie wskazują jednoznacznie na jej przewagę kliniczną nad komparatorami w przypadku większości grup chorych z analizowanej populacji [41];
  - ii) zidentyfikowane badania kliniczne sugerujące przewagę wnioskowanej technologii nad amitryptyliną w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową są niskiej wiarygodności i cechują się szeregiem ograniczeń (niska liczba chorych; heterogenność charakterystyk porównywanych grup chorych; istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnica między grupami pacjentów po leczeniu porównywanymi lekami tylko w przypadku niektórych punktów końcowych badań; testowanie wielu hipotez statystycznych bez korekty na podstawie bardzo niewielkiej próby badania) [41], na co również wskazuje Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 39/2015 dla innego produktu leczniczego zawierającego pregabalinę [113];
  - iii) grupa chorych z neuralgią popółpaścową, u których potencjalnie mogłaby się manifestować przewaga kliniczna wnioskowanej technologii nad amitryptyliną stanowi tylko niewielki udział w populacji wskazanej we wniosku (od kilku do kilkunasty tysięcy chorych z neuralgią popółpaścową [113] w kilkuset tysięcznej populacji chorych zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet dla rozważanego problemu decyzyjnego [122];
  - iv) wydane opinie agencji oceny technologii medycznych [113], [123], [124], [125], [126], [127], [128] wydają się potwierdzać brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej analizowanych leków – analizy przedkładane ww. agencjom zawierały założenie o takiej samej skuteczności pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych lub wiązały się z niekorzystną oceną dostępnych dowodów naukowych przemawiających za przewagą kliniczną pregabaliny, w przypadku przyjęcia takiego założenia w analizach;
  - iv) opublikowane pełnotekstowe analizy ekonomiczne uwzględniające różnice w skuteczności klinicznej pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych wiązały się z założeniami dotyczącymi skuteczności klinicznej

- porównywanych leków opartymi na źródłach o niskiej wiarygodności (np. opierały się na pojedynczych badaniach klinicznych, często nierandomizowanych i które nie były poprzedzone przeglądem systematycznym badań klinicznych lub uwzględniały „naiwne” porównanie wyników zdrowotnych grup pacjentów z oddzielnych badań; por. rozdział 12.1.) (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanego kosztu leczenia oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii: [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”, przy braku zmiany leku wyznaczającego limit (aktualnie limit na poziomie ceny leku Lyrica® o kodzie EAN 05909990009299). Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z 30% odpłatnością do wysokości limitu finansowania.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie sześciomiesięcznym. Uwzględniono wyłącznie koszt leków jako koszt różniący porównywane technologie.

Dawkowanie porównywanych technologii określono na podstawie dostępnych danych dotyczących praktyki klinicznej i/lub oceny dawkowania analizowanych leków w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41].

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy podstawowej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Egzysta® w leczeniu bólu neuropatycznego jest:

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących dawkowania porównywanych technologii lekowych, długości horyzontu czasowego oraz wyboru stosowania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

Nie zaobserwowano zmiany wniosków względem analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii z amitryptyliną w ramach każdego ze 242 scenariuszy analizy wrażliwości.

[REDACTED]

W analizie wrażliwości ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego od stosowania gabapentyny, w przypadku założenia refundacji preparatów gabapentyny w analizowanym wskazaniu. W horyzoncie 6 miesięcy wnioskowana technologia była [REDACTED]

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Egzysta® jest [REDACTED]

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet segmentem sprzedaży, który w najwyższym stopniu będzie przejmowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie sprzedaż pełnopłatnych preparatów pregabaliny ([REDACTED])

Co więcej, na podstawie komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami NFZ z okresu od 2015 do I kwartału 2019 roku [42], [43], [49], [104], [110] ustalono, że rynek sprzedaży refundowanych preparatów amitryptyliny jest niewielki w odniesieniu do rynku sprzedaży gabapentyny i wenlafaksyny. Potwierdza to opinie ekspertów klinicznych świadczących o odchodzeniu od stosowania amitryptyliny w praktyce klinicznej na korzyść leków nowszej generacji, takich jak pregabalina.

Powyższe aspekty zmniejszają wagę porównania z amitryptyliną przy ocenie rozważanego problemu decyzyjnego i, przy uwzględnieniu korzystnych wyników analizy ekonomicznej względem pozostałych komparatorów, świadczą o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii [41]. Refundacja ceny wnioskowanej technologii umożliwi zwiększenie grona dostępnych terapii dla pacjentów z bólem neuropatycznym, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju terapii do indywidualnych potrzeb chorych z analizowanej populacji.



## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzyst® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Z niniejszej analizy wykluczono dorosłych chorych z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, gdyż takie wskazanie jest przedmiotem innego wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Egzyst® (wnioskowana technologia jest kolejnym odpowiednikiem leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym).

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Egzyst® (pregabalina) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem gabapentyny, amitryptyliny i wenlafaksyny (C),
- w opracowaniu nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów), ponieważ:
  - i) dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii nie wskazują jednoznacznie na jej przewagę kliniczną nad komparatorami w przypadku większości grup chorych z analizowanej populacji [41];
  - ii) zidentyfikowane badania kliniczne sugerujące przewagę wnioskowanej technologii nad amitryptyliną w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową są niskiej wiarygodności i cechują się szeregiem ograniczeń (niska liczba chorych; heterogenność charakterystyk porównywanych

grup chorych; istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnica między grupami pacjentów po leczeniu porównywanymi lekami tylko w przypadku niektórych punktów końcowych badań; testowanie wielu hipotez statystycznych bez korekty na podstawie bardzo niewielkiej próby badania) [41], na co również wskazuje Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 39/2015 dla innego produktu leczniczego zawierającego pregabalinę [113];

iii) grupa chorych z neuralgią popółpaścową, u których potencjalnie mogłaby się manifestować przewaga kliniczna wnioskowanej technologii nad amitryptyliną stanowi tylko niewielki udział w populacji wskazanej we wniosku (od kilku do kilkunastu tysięcy chorych z neuralgią popółpaścową [113] w kilkusettyśięcnej populacji chorych, zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet dla rozważanego problemu decyzyjnego [122];

iv) wydane opinie agencji oceny technologii medycznych [113], [123], [124], [125], [126], [127], [128] wydają się potwierdzać brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej analizowanych leków – analizy przedkładane agencjom zawierały założenie o takiej samej skuteczności pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych lub wiązały się z niekorzystną oceną dostępnych dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną pregabaliny w przypadku przyjęcia takiego założenia w analizach;

iv) opublikowane pełnotekstowe analizy ekonomiczne uwzględniające różnice w skuteczności klinicznej pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych wiązały się z założeniami dotyczącymi skuteczności klinicznej porównywanych leków o niskiej wiarygodności (np. opierały się na pojedynczych badaniach klinicznych, często nierandomizowanych i nie były poprzedzone przeglądem systematycznym badań klinicznych lub uwzględniały „naiwne” porównanie wyników zdrowotnych grup pacjentów z oddzielnych badań; por. rozdział 12.1.) (O),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanego kosztu leczenia oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Adamed Pharma S.A. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Egzysta® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych [40].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”, uwzględniającej inne preparaty z tą samą substancją czynną co wnioskowana technologia. Na tej podstawie refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Mając na uwadze, iż aktualnie refundowane preparaty pregabaliny umieszczone są w części D. Wykazu [37], w ramach analizy podstawowej założono wpisanie również wnioskowanej technologii do części D. Wykazu, umożliwiając jej bezpłatne stosowanie wśród chorych w wieku 75 lat i starszych.

W analizie podstawowej przyjęto brak zmiany leku wyznaczającego limit w grupie 242.0 (aktualnie limit na poziomie ceny preparatu Lyrica® o kodzie EAN 05909990009299 [37]). Podobna wysokość dopłaty pacjenta do leków z tej grupy (wszystkie refundowane preparaty, a także preparaty Egzysta® przy sugerowanych cenach zbytu mają limit finansowania na poziomie własnych cen detalicznych; por. obliczenia przedstawione w arkuszu „Obliczenia\_leki” modelu dołączonego do opracowania) sugeruje, że nieprędko może dojść do zmiany limitu w tej grupie. Niemniej jednak w analizie wrażliwości testowano ten aspekt (limit wyznaczany przez preparaty Pregabalin Sandoz® lub preparaty Egzysta®).

Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z 30% odpłatnością do wysokości limitu finansowania, gdyż zgodnie z aktualną wiedzą wymaga stosowania przez okres dłuższy niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 roku (5% z 2 250 PLN [55] vs od 9,90 PLN do 33,41 PLN, w zależności od prezentacji produktu; por. obliczenia w komórkach z zakresu AQ98:AS106 arkusza „Obliczenia\_leki” modelu).

Uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [122].

## **2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem gabapentyny, amitryptyliny i wenlafaksyny [40].

Komparatory zostały wybrane przy uwzględnieniu zaleceń klinicznych, praktyki klinicznej w Polsce i na świecie oraz zbliżonego mechanizmu działania [40].

Uwzględniono technologie lekowe refundowane w analizowanym wskazaniu (amitryptylina, wenlafaksyna) oraz gabapentynę, która obecnie jest refundowana w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego nowotworem. Z uwagi na podobieństwo strukturalne gabapentyny i pregabaliny, dostępność dowodów naukowych oraz wytyczne kliniczne, gabapentyna została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator. Niemniej jednak na uwagę zasługują następujące aspekty:

- w chwili obecnej (lipiec 2019 roku) pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania pełnopłatnych preparatów pregabaliny;
- około ¼ pacjentów z analizowanej populacji stosuje pełnopłatne preparaty pregabaliny, zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet [122];
- w chwili obecnej część pełnopłatnych preparatów pregabaliny jest tańsza od pełnopłatnych preparatów gabapentyny. Dodatkowo dostępne są tańsze refundowane opcje terapeutyczne (amitryptylina, wenlafaksyna), które dotychczas mogłyby przejąć część rynku nierefundowanych preparatów gabapentyny.

Tym samym mało prawdopodobne jest zdarzenie, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji przejmie segment sprzedaży pełnopłatnych preparatów gabapentyny. Gabapentyna nie stanowi więc komparatora, którego stosowanie będzie zastępowane w praktyce klinicznej w przypadku refundacji wnioskowanej technologii, ale jest komparatorem, który wykazywany jest w wytycznych klinicznych leczenia bólu neuropatycznego jako podstawowa technologia opcjonalna dla pregabaliny.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Nie odnaleziono informacji na temat średniej dawki dobowej analizowanych leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego w Polsce. Zdefiniowana dzienna dawka (DDD) wg WHO odzwierciedla dawkowanie w politerapii padaczki (pregabalina, gabapentyna) lub w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej depresji (wenlafaksyna, amitryptylina) [33].

Dawkowanie porównywanych technologii lekowych określono na podstawie badań zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] oraz dostępnych informacji na temat średniej dawki dobowej analizowanych leków w praktyce klinicznej.

Poniżej przedstawiono dawki dobowe (DD) analizowanych leków z badań zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Podano średnie dawki dobowe raportowane w badaniu lub docelową dawkę, jeżeli stosowana była przez większą część okresu badania, lub średnią ważoną dawkę dobową (po tygodniach lub pacjentach) w pozostałych przypadkach (szczegóły w arkuszu „Obliczenia\_leki”, od 117 wiersza).

Tabela 1. Dawki (mg/d) porównywanych leków w zidentyfikowanych badaniach.

Wskazanie	Badanie	Pregabalina	Gabapentyna	Amitryptylina	Wenlafaksyna
Neuralgia popółpaścowa	Gore 2007 [78]*	198,50	822,60	-	-
Neuralgia popółpaścowa	Johnson 2013 [79]*	187,08	826,26	-	-
Obwodowy ból neuropatyczny	Perez 2010 [80]*	202,00	1 263,00	-	-
Neuralgia popółpaścowa	Achar 2012, 2013 [56], [58]	150,00	-	25,00	-
Bolesna neuropatia obwodowa u osób hemodializowanych	Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	75,00	128,57	-	-
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Bansal 2009 [84]	218,00	-	16,00	-
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Boyle 2012 [85]	450,00	-	62,50	-
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Daniel 2018 (SR) [86]	95,63	-	28,13	-
Neuralgia popółpaścowa	Gabrani 2016 [87]	450,00	-	112,50	-
Obwodowy ból neuropatyczny	Happich 2014 [88]*	173,50	727,80	-	-
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego	Kaydok 2014 [89]	434,00	3 078,00	-	-
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu nerwów obwodowych	Kelle 2012 [90]	300,00	2 100,00	-	-
Ból neuropatyczny związany z nowotworem	Mishra 2012 (nowotwory) [95]	450,10	1 425,00	81,25	-
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Razazian 2014 [96]	150,00	-	-	150,00
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Sankar 2017 [97]*	75,00	-	10,00	-
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Shabbir 2011 [98]	375,00	-	42,50	-
Bolesna neuropatia cukrzycowa	Soomro 2018 [99]	187,50	-	25,00	-
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego	Yilmaz 2014 [100]	300,00	1 800,00	-	-
-	DDD [33]	300,00	1 800,00	75,00	100,00

\* badanie obserwacyjne

Na podstawie wyników każdego z badań określono ilorazy dawki komparatora i pregabaliny. Parametr ten wykorzystano do oceny dawki komparatora na podstawie zakładanej dawki pregabaliny.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dawkowanie pregabaliny na poziomie średniej dawki dobowej obserwowanej w praktyce klinicznej w Niemczech (173,5 mg/d wg Happich 2014 [88]). Wspomniane źródło raportowało wyniki oceny średniej dawki dobowej w warunkach elastycznego

dawkowania, co również obserwowane jest w praktyce klinicznej w Polsce. Co więcej, wyniki badania Sicras-Mainar 2019 [129] świadczą, że średnia dawka pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego wynosi około 210 mg/d (209,8 mg/d w przypadku leków generycznych), co jest wartością zbliżoną do założeń analizy podstawowej.

Wszystkie pozostałe warianty dawkowania pregabaliny (również te określone na podstawie wyników badań eksperymentalnych z ustalonym, nieelastycznym dawkowaniem) testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dawkowanie gabapentyny określono na podstawie wyników tego samego badania co w przypadku dawki pregabaliny (727,8 mg/d wg Happich 2014 [88]).

W badaniu Happich 2014 [88] nie raportowano dawek amitryptyliny i wenlafaksyny.

Dawkowanie amitryptyliny określono na podstawie dobowej dawki pregabaliny i ilorazu dobowych dawek zdefiniowanych przez WHO (300 mg pregabaliny vs 75 mg amitryptyliny [33]) w celu odzwierciedlenia wyższego ilorazu dawek leków niż obserwowano w badaniach, w których wykazano przewagę wnioskowanej technologii nad amitryptyliną (150 mg pregabaliny vs 25 mg amitryptyliny) [41]. Co więcej określona tą metodą dawka amitryptyliny (43,4 mg/d) zbliżona jest do średniej dobowej dawki obserwowanej w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii wg Gore 2007 [102] (35,79 mg/d i 36,03 mg/d, w zależności od etiologii bólu neuropatycznego).

Dawkowanie wenlafaksyny określono na podstawie dobowej dawki pregabaliny i ilorazu dobowych dawek leków stosowanych w badaniu Razazian 2014 [96] (150 mg pregabaliny vs 150 mg wenlafaksyny, tj. 1:1), jedyne badania klinicznego porównującego te leki, w ramach którego możliwe było określenie dawek stosowanych leków\*. Tym samym uwzględniono wenlafaksynę w dawce 173,5 mg/d.

Wszystkie pozostałe warianty dawkowania komparatorów (również te określone na podstawie wyników badań eksperymentalnych z ustaloną dawką) testowano w ramach analizy wrażliwości.

---

\* Pominięto dane z badania Kardanpour 2018 [57], gdyż dosłowne tłumaczenie tekstu zasadniczego odnośnie metod przeprowadzenia badania sugeruje stosowanie kilku tabletek wenlafaksyny o mocy 37,5 mg na dobę (str. 1886), podczas gdy tekst angielskiego streszczenia sugeruje stosowanie wenlafaksyny w dawce 37,5 mg/d; w przypadku pregabaliny obydwa fragmenty są zgodne: stosowanie kilku tabletek 150 mg na dobę (tekst zasadniczy) i dobową dawką 300 mg/d (angielskie streszczenie).

---

### **2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Wskazanie to obejmuje również dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Refundacja leczenia produktem Egzysta® tej grupy chorych dotyczy odrębnego wniosku refundacyjnego i z tego powodu wykluczono ją z populacji docelowej – określono liczebność tej grupy chorych tylko w celu oszacowania docelowego stopnia wykorzystania pregabaliny w przypadku jej refundacji.

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym. Mając na uwadze zakładane wpisanie wnioskowanej technologii do części D. Wykazu, w opracowaniu określono odsetek pacjentów z analizowanej populacji będących w wieku 75 lat i starszych. Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z Polski (szerokie wskazanie, które może być wykazywane w ramach różnych jednostek chorobowych; por. arkusz „Obliczenia\_leki” modelu), w analizie wykorzystano odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych z badania Gajria 2011 (analiza medycznych baz danych 105 877 osób z Wielkiej Brytanii) [106]. Analizowany odsetek, bez uwzględnienia pacjentów w wieku poniżej 15 lat (brak danych dla grupy dorosłych pacjentów), wyniósł

■

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów; por. rozdział 3.4.) w opracowaniu nie uwzględniono innych charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [122].

### **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że na podstawie zidentyfikowanych badań bezpośrednich nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorami w przypadku większości grup chorych z analizowanej populacji [41] (np. przewaga kliniczna pregabaliny nad wenlafaksyną w ramach badania Razazian 2014 [96], ale brak tej przewagi w badaniu Kardanpour 2018 [57] i brak wykazania tej przewagi w opracowaniu wtórnym, w ramach meta-analizy sieciowej [101]).

Dostępne badania kliniczne sugerujące przewagę wnioskowanej technologii nad amitryptyliną w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową [41] są niskiej wiarygodności na co również wskazuje Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 39/2015 dla innego produktu leczniczego zawierającego pregabalinę [113].

Badania Achar 2012 [56], Achar 2013 [58] i Gabrani 2016 [87], wykazujące przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad amitryptyliną w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową cechują się szeregiem ograniczeń, w tym:

- brak dokładnych informacji na temat metod i wyników badania – badanie Gabrani 2016 [87] dostępne tylko pod postacią streszczenia;
- ograniczoną populacją chorych – do badania Achar 2012 [56], Achar 2013 [58] włączono pacjentów powyżej 40 roku życia i po nieskutecznym leczeniu z wykorzystaniem wcześniejszej terapii – chorzy ci stanowią tylko część populacji chorych, którzy w praktyce mogliby stosować pregabalinę (brak dowodów naukowych wśród pozostałych chorych, tj. niespełniających kryteriów włączenia do badań);
- niską liczbą włączonych chorych wszystkich w/w badań, co zwiększa możliwość wystąpienia heterogenności charakterystyk grup chorych przypisanych do poszczególnych grup w procesie randomizacji, obniża moc statystyczną badania i nie wyklucza możliwości selektywnego wyboru pacjentów włączanych do badania (dodatkowo w badaniu Achar 2012 [56], Achar 2013 [58] przeprowadzono analizę *per protocol*, co dodatkowo nie pozwala na wyeliminowanie ryzyka wystąpienia tego zjawiska);
- wykazaną heterogennością charakterystyk porównywanych grup chorych (zaobserwowano różne charakterystyki chorych z porównywanych grup w badaniu Achar 2012 [56], Achar 2013 [58], co może być powodem obserwowanych różnic w skuteczności porównywanych leków);
- obecnością istotnej statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicy w wynikach pomiędzy grupami leczonymi porównywanymi lekami tylko dla niektórych punktów końcowych badań i nie we wszystkich punktach czasowych badania (brak konsekwencji we wnioskach również w zakresie dopełniających się punktów końcowych);
- testowaniem wielu hipotez statystycznych bez korekty na podstawie bardzo niewielkiej próby w badaniach Achar 2012 [56], Achar 2013 [58], co istotnie zwiększa ryzyko przypadkowości wykazywanych różnic [41].

Co więcej rozważany problem decyzyjny dotyczy bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego lub centralnego z wykluczeniem bólu neuropatycznego spowodowanego nowotworem. Grupa chorych z neuralgią popółpaścową, u których potencjalnie mogłaby się manifestować przewaga kliniczna wnioskowanej technologii nad amitryptyliną stanowi tylko niewielki udział w populacji wskazanej we



wniosku (od kilku do kilkunastu tysięcy chorych z neuralgią popółpaścową [113] w kilkuset tysięcznej populacji chorych, zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet [122]).

Wydane opinie agencji oceny technologii medycznych [113], [123], [124], [125], [126], [127], [128] wydają się potwierdzać brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej analizowanych leków – analizy przedkładane agencjom zawierały założenie o takiej samej skuteczności pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych lub wiązały się z niekorzystną oceną dostępnych dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną pregabaliny w przypadku przyjęcia takiego założenia w analizach.

Opublikowane pełnotekstowe analizy ekonomiczne uwzględniające różnice w skuteczności klinicznej pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych wiązały się z założeniami dotyczącymi skuteczności klinicznej porównywanych leków o niskiej wiarygodności (np. opierały się na pojedynczych badaniach klinicznych, często nierandomizowanych i nie były poprzedzone przeglądem systematycznym badań klinicznych lub uwzględniały „naiwne” porównanie wyników zdrowotnych grup pacjentów z oddzielnych badań; por. rozdział 12.1.)

W związku z powyższym stwierdzono, że nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorami. Tym samym w analizie pominięto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie porównywanych technologii lekowych i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając koszt leków jako jedyną kategorię kosztu różniącego.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie bólu neuropatycznego w Polsce) a podeszły wiek pacjentów sugeruje brak lub minimalne znacznie kosztów utraconej produktywności przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów. Co więcej, przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii, różnice w kosztach pośrednich pomiędzy porównywanymi technologiami prawdopodobnie nie byłyby obserwowane.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Analizowane leki stosowane są do zakończenia procesu terapeutycznego, zgonu, zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych [40].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie związane z dodatkowymi efektami klinicznymi (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres generowania kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych.

Wyniki badania Gore 2007 [102] wskazują, że w danym roku kalendarzowym pacjent z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego stosuje leki przeciwpadaczkowe średnio przez 108 lub 140 dni, w zależności od etiologii choroby (średnio od 2 do 4 miesięcy w przypadku wszystkich analizowanych leków). Dostępne dane dotyczące warunków polskich sugerują, że w praktyce klinicznej analizowane leki w leczeniu bólu neuropatycznego mogą być stosowane przez okres do 6 miesięcy [113] lub przewlekle, przez okres nawet kilku lat [114]. Wyniki badania Sicras-Mainar, 2019 świadczą, że średni okres stosowania pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego wynosi 6-7 miesięcy (6,2 miesiące dla leków generycznych) [129].

Tym samym horyzont czasowy analizy podstawowej określono na poziomie 6 miesięcy. Jest to maksymalny okres leczenia bólu neuropatycznego w przypadku niektórych jednostek chorobowych lub okres, którego wielokrotność odzwierciedla okres stosowania leku w praktyce klinicznej (przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego ze względu na wykorzystywaną technikę analityczną – analizę minimalizacji kosztów [1]).

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy w zakresie od 1 miesiąca (jednostkowa długość horyzontu czasowego dla wszystkich wskazań) do 1 roku (maksymalna, niewymagająca dyskontowania wartość jednostki długości horyzontu czasowego dla niektórych wskazań).

### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorami (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, pomimo tego, iż na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami.

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], ale ze względu na przyjętą technikę analityczną nie było konieczne przedstawienie oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zakwalifikowano dwie opcjonalne technologie refundowane (por. rozdział 2.2.) skutkiem czego należy stwierdzić, że technologia o niższym koszcie całkowitym, przy takich samych efektach klinicznych, będzie wiązać się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadzałaby dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej.

Mając na celu spełnienie wymagań stawianych analizom ekonomicznym przez Ministra Zdrowia [3], w analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i liczby lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia. Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = \min(CER_{opcjonalna\ technologia})$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \min\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \min(\text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia})$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] względem najtańszego komparatora.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „DSA”).

W ramach analizy założono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach grupy „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina” (zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji leków [30]). W grupie tej limit wyznacza preparat Lyrica® 75 mg, 56 kapsułek (EAN: 5901878600543) [37].

Refundacja we wspólnej grupie limitowej przy braku zmiany leku wyznaczającego limit oznacza, że koszt wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) nie będzie zależał wyłącznie od ceny zbytu netto, ale również od ceny leku wyznaczającego limit, której wartość określała będzie wysokość marży detalicznej dla poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

Jeżeli cena wnioskowanej technologii będzie wyższa od ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o różnice w liczbie DDD otrzymamy taki sam koszt leku z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla każdej ceny wnioskowanej technologii. Jest to zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji leków (dokładnie: ust. 9) [30].

Tym samym estymacja punktowa progowej ceny zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla w/w warunków nie istnieje. Każda wartość ceny dla w/w warunków nie może być poddana walidacji w przypadku kalkulacji cen wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, tj. żadna cena leku wyznaczającego limit skorygowana o różnice w liczbie DDD nie pozwoli na określenie kryterium progowego (np. takiego samego kosztu całkowitego porównywanych interwencji czy takich samych CER-ów), jeżeli wyznaczanie kosztu wnioskowanej technologii będzie zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Analogicznie, w przypadku taniego komparatora, dla którego cena progowa jest niższa od wysokości marży detalicznej skalkulowanej na podstawie ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o różnice w liczbie DDD, każda cena niższa od wysokości marży detalicznej będzie związana z takim samym wnioskiem z analizy, tj. koszt wnioskowanej technologii będzie wyższy od kosztu komparatora. W takich warunkach Wnioskodawca musiałby dopłacać do refundowanego leku w celu zredukowania lub zniwelowania kosztu płatnika publicznego na poziomie marży detalicznej (ujemne ceny nie istnieją).

Z tego powodu w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono estymację przedziałową progowej ceny zbytu netto dla w/w warunków, wskazując górną granicę określonego przedziału na poziomie wysokości marży detalicznej.

Powyższe zgodne jest z podejściem analityków AOTMiT prezentowanych w wielu analizach weryfikacyjnych (z reguły wówczas stwierdzone zostaje po prostu: cena progowa nie istnieje / limit wyznacza inny lek).

### 3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów w przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

---

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia farmakologicznego bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Egzysta® w odniesieniu do opcjonalnych technologii (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorii kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia – koszt analizowanych leków.

Dane kosztowe zebrano w lipcu 2019 roku. Dane dotyczące kosztów leków zaktualizowano w listopadzie 2019 roku.

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2019 roku [37].

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusz „Obliczenia\_leki”).

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt pozostałych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i komunikatu DGL NFZ za okres styczeń – marzec 2019 roku [104].

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.6.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

**Tabela 2. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Egzysta®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Grupa limitowa 242.0.**

Produkt	Liczba DDD (300 mg)	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania *	Odpłatność pacjenta**
Egzysta® 14 kaps. 75 mg	3,5	██████	██████	██████	██████	██████
Egzysta® 56 kaps. 75 mg	14	██████	██████	██████	██████	██████
Egzysta® 14 kaps. 150 mg	7	██████	██████	██████	██████	██████
Egzysta® 56 kaps. 150 mg	28	██████	██████	██████	██████	██████
Egzysta® 14 kaps. 300 mg	14	██████	██████	██████	██████	██████
Egzysta® 56 kaps. 300 mg	56	██████	██████	██████	██████	██████

\* limit wyznaczany przez produkt Lyrica® EAN: 5901878600543 – limit finansowania obniżony do poziomu ceny detalicznej każdej prezentacji leku. Szczegóły w arkuszu „Obliczenia\_leki”.

\*\* z pominięciem pacjentów w wieku 75 lat i starszych; wśród nich odpłatność wynosi 0 PLN.

W opracowaniu wykorzystano strukturę sprzedaży poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii na podstawie prognozy Wnioskodawcy (w analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące 1 roku refundacji; tabela poniżej).

**Tabela 3. Udział wykorzystania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.**

Produkt	Rok 1	Rok 2
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████	████████████████████

W ramach analizy wrażliwości rozważono refundację poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.



Średni koszt jednostkowy wnioskowanej technologii (1 mg) przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do części D Wykazu i stosowania jej w ramach tej części u [REDAKTOR] (por. rozdział 2.3.) wyniósł: [REDAKTOR] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKTOR] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

### 3.6.2. KOSZT KOMPARATORÓW

Koszt leków refundowanych określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i komunikatu DGL NFZ (I kwartał 2019 roku) [104].

Koszt jednostkowy refundowanych leków przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w arkuszu „Obliczenia\_leki”).

**Tabela 4. Koszt jednostkowy komparatorów.**

Lek	Jednostka	Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	Perspektywa wspólna
<b>Średni koszt ważony danymi refundacyjnymi (analiza podstawowa)</b>				
<i>Amitriptylinum</i>	1 mg	0,0014 PLN	0,0065 PLN	0,0079 PLN
<i>Gabapentinum</i>	1 mg	Brak refundacji	0,0017 PLN	0,0017 PLN
<i>Venlafaxinum</i>	1 mg	0,0070 PLN	0,0031 PLN	0,0101 PLN
<b>Minimalny koszt</b>				
<i>Amitriptylinum</i>	1 mg	0,0014 PLN	0,0060 PLN	0,0074 PLN
<i>Gabapentinum</i>	1 mg	Brak refundacji	0,0013 PLN	0,0013 PLN
<i>Venlafaxinum</i>	1 mg	0,0044 PLN	0,0014 PLN	0,0058 PLN
<b>Maksymalny koszt</b>				
<i>Amitriptylinum</i>	1 mg	0,0014 PLN	0,0096 PLN	0,0110 PLN
<i>Gabapentinum</i>	1 mg	Brak refundacji	0,0023 PLN	0,0018 PLN
<i>Venlafaxinum</i>	1 mg	0,0077 PLN	0,0047 PLN	0,0124 PLN

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3] w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok (nie dotyczy analizy podstawowej). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% [1] w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok.

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

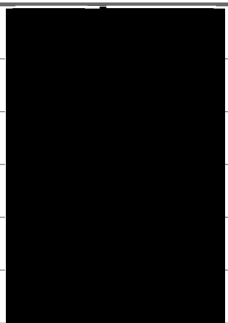











Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	Wartości testowanych parametrów
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy	1 miesiąc
DSA 02		1 rok
DSA 03	Stopa dyskontowa = 0%	
DSA 04	Uwzględnij wszystkie prezentacje	
DSA 05	Uwzględnij tylko Egzysta® 14 kaps. 75 mg	
DSA 06	Uwzględnij tylko Egzysta® 56 kaps. 75 mg	
DSA 07	Uwzględnij tylko Egzysta® 14 kaps. 150 mg	
DSA 08	Uwzględnij tylko Egzysta® 56 kaps. 150 mg	
DSA 09	Uwzględnij tylko Egzysta® 14 kaps. 300 mg	
DSA 10	Uwzględnij tylko Egzysta® 56 kaps. 300 mg	
DSA 11	Limit wyznacza Egzysta® 14 kaps. 75 mg ( )	
DSA 12	Limit wyznacza Egzysta® 56 kaps. 75 mg	
DSA 13	Limit wyznacza Egzysta® 14 kaps. 150 mg	
DSA 14	Limit wyznacza Egzysta® 56 kaps. 150 mg	
DSA 15	Limit wyznacza Egzysta® 14 kaps. 300 mg	
DSA 16	Limit wyznacza Egzysta® 56 kaps. 300 mg ( )	
DSA 17	Limit wyznacza Pregabalin Sandoz, 70 kaps. 150 mg, EAN 5907626705072	
DSA 18	Limit wyznacza Pregabalin Sandoz, 70 kaps. 150 mg, EAN 5907626704839	
DSA 19	Brak zmiany limitu (Lyrica® 56 kaps. 75 mg, EAN 5909990009299)	
DSA 20	Odpłatność ryczałtowa pacjenta	
DSA 21	Egzysta® nieobecna w części D. Wykazu (75+)	

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
DSA 22	Odsetek pacjentów 75+				0%
DSA 23					100%
DSA 24	Struktura rynku sprzedaży Egzysta®	Rok 1		% wykorzystania	
					
					
					
					
					
DSA 25	Struktura rynku sprzedaży Egzysta®	Rok 2		% wykorzystania	
					
					
					
					
					
DSA 26	Średni koszt jednostkowy komparatorów (por. tabela 4.)				
DSA 27	Minimalny koszt jednostkowy komparatorów (por. tabela 4.)				
DSA 28	Maksymalny koszt jednostkowy komparatorów (por. tabela 4.)				
DSA 29	Załącz refundację gabapentyny w analizowanym wskazaniu				
DSA 30	Struktura sprzedaży komparatorów (do średniego ważonego kosztu komparatorów)	Rynek sprzedaży w 2016		73 parametry; por. arkusz „Obliczenia_leki” modelu	
DSA 31		Rynek sprzedaży w 2017			
DSA 32		Rynek sprzedaży w 2018			
DSA 33		Rynek sprzedaży w sty - mar 2019			
<b>Dzienne dawki leków: pregabaliny (p), gabapentyny (g), amitryptyliny (a) i wenlafaksyny (w)</b>					
DSA 34	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny):	DD amitryptyliny (vs pregabaliny):	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny):	p 198,5; g 822,6; a 33,1; w 198,5

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
		Gore 2007 [78]	Achar 2012, 2013 [56,58]	Razazian 2014 [96]	
<b>DSA 35</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 198,5; g 876,7; a 14,6; w 66,2
<b>DSA 36</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 198,5; g 1241,1; a 27,6; w 198,5
<b>DSA 37</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 198,5; g 340,3; a 58,4; w 198,5
<b>DSA 38</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 198,5; g 1407,8; a 35,8; w 198,5
<b>DSA 39</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 198,5; g 1389,5; a 26,5; w 198,5
<b>DSA 40</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 198,5; g 628,4; a 22,5; w 198,5
<b>DSA 41</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 198,5; g 628,4; a 26,5; w 198,5
<b>DSA 42</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 198,5; g 1191; a 49,6; w 198,5
<b>DSA 43</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny):	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 198,5; g 832,7; a 49,6; w 198,5

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
		Happich 2014 [88]			
<b>DSA 44</b>	DD pregabaliny: Gore 2007 [78]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 198,5; g 1191; a 49,6; w 198,5
<b>DSA 45</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 187,1; g 775,3; a 31,2; w 187,1
<b>DSA 46</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 187,1; g 826,3; a 13,7; w 62,4
<b>DSA 47</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 187,1; g 1169,7; a 26; w 187,1
<b>DSA 48</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 187,1; g 320,7; a 55; w 187,1
<b>DSA 49</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 187,1; g 1326,8; a 33,8; w 187,1
<b>DSA 50</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 187,1; g 1309,6; a 24,9; w 187,1
<b>DSA 51</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 187,1; g 592,3; a 21,2; w 187,1
<b>DSA 52</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 187,1; g 592,3; a 24,9; w 187,1

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
<b>DSA 53</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 187,1; g 1122,5; a 46,8; w 187,1
<b>DSA 54</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 187,1; g 784,8; a 46,8; w 187,1
<b>DSA 55</b>	DD pregabaliny: Johnson 2013 [79]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 187,1; g 1122,5; a 46,8; w 187,1
<b>DSA 56</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 202; g 837,1; a 33,7; w 202
<b>DSA 57</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 202; g 892,2; a 14,8; w 67,3
<b>DSA 58</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 202; g 1263; a 28,1; w 202
<b>DSA 59</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 202; g 346,3; a 59,4; w 202
<b>DSA 60</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 202; g 1432,6; a 36,5; w 202
<b>DSA 61</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 202; g 1414; a 26,9; w 202
<b>DSA 62</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny):	DD amitryptyliny (vs pregabaliny):	-	p 202; g 639,5; a 22,9; w 202

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
		Mishra 2012 (nowotwory) [95]	Shabbir 2011 [98]		
<b>DSA 63</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 202; g 639,5; a 26,9; w 202
<b>DSA 64</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 202; g 1212; a 50,5; w 202
<b>DSA 65</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 202; g 847,4; a 50,5; w 202
<b>DSA 66</b>	DD pregabaliny: Perez 2010 [80]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 202; g 1212; a 50,5; w 202
<b>DSA 67</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 150; g 621,6; a 25; w 150
<b>DSA 68</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 150; g 662,5; a 11; w 50
<b>DSA 69</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 150; g 937,9; a 20,8; w 150
<b>DSA 70</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 150; g 257,1; a 44,1; w 150
<b>DSA 71</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 150; g 1063,8; a 27,1; w 150

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
<b>DSA 72</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 150; g 1050; a 20; w 150
<b>DSA 73</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 150; g 474,9; a 17; w 150
<b>DSA 74</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 150; g 474,9; a 20; w 150
<b>DSA 75</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 150; g 900; a 37,5; w 150
<b>DSA 76</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 150; g 629,2; a 37,5; w 150
<b>DSA 77</b>	DD pregabaliny: Achar 2012, 2013 [56,58]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 150; g 900; a 37,5; w 150
<b>DSA 78</b>	DD pregabaliny: Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 75; g 310,8; a 12,5; w 75
<b>DSA 79</b>	DD pregabaliny: Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 75; g 331,2; a 5,5; w 25
<b>DSA 80</b>	DD pregabaliny: Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 75; g 468,9; a 10,4; w 75
<b>DSA 81</b>	DD pregabaliny: Atalay 2013	DD gabapentyny (vs pregabaliny)	DD amitryptyliny (vs pregabaliny)	-	p 75; g 128,6; a 22,1; w 75



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
	[81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]		
<b>DSA 82</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 75; g 531,9; a 13,5; w 75
<b>DSA 83</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 75; g 525; a 10; w 75
<b>DSA 84</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 75; g 237,4; a 8,5; w 75
<b>DSA 85</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 75; g 237,4; a 10; w 75
<b>DSA 86</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 75; g 450; a 18,8; w 75
<b>DSA 87</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 75; g 314,6; a 18,8; w 75
<b>DSA 88</b>	DD pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 75; g 450; a 18,8; w 75
<b>DSA 89</b>	DD pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 218; g 903,4; a 36,3; w 218

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
<b>DSA 90</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 218; g 962,8; a 16; w 72,7
<b>DSA 91</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 218; g 1363; a 30,3; w 218
<b>DSA 92</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 218; g 373,7; a 64,1; w 218
<b>DSA 93</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 218; g 1546,1; a 39,4; w 218
<b>DSA 94</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 218; g 1526; a 29,1; w 218
<b>DSA 95</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 218; g 690,2; a 24,7; w 218
<b>DSA 96</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 218; g 690,2; a 29,1; w 218
<b>DSA 97</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 218; g 1308; a 54,5; w 218
<b>DSA 98</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 218; g 914,5; a 54,5; w 218

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
<b>DSA 99</b>	DD pregabaliny: Bansal 2009 [84]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 218; g 1308; a 54,5; w 218
<b>DSA 100</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 450; g 1864,8; a 75; w 450
<b>DSA 101</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 450; g 1987,5; a 33; w 150
<b>DSA 102</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 450; g 2813,6; a 62,5; w 450
<b>DSA 103</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 450; g 771,4; a 132,4; w 450
<b>DSA 104</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 450; g 3191,5; a 81,2; w 450
<b>DSA 105</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 450; g 3150; a 60; w 450
<b>DSA 106</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 450; g 1424,7; a 51; w 450
<b>DSA 107</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 450; g 1424,7; a 60; w 450
<b>DSA 108</b>	DD pregabaliny:	DD gabapentyny (vs	DD amitryptyliny (vs	-	p 450; g 2700; a 112,5; w 450

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
	Boyle 2012 [85]	pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	pregabaliny): Gabrani 2016 [87]		
<b>DSA 109</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 450; g 1887,7; a 112,5; w 450
<b>DSA 110</b>	DD pregabaliny: Boyle 2012 [85]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 450; g 2700; a 112,5; w 450
<b>DSA 111</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 95,6; g 396,3; a 15,9; w 95,6
<b>DSA 112</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 95,6; g 422,3; a 7; w 31,9
<b>DSA 113</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 95,6; g 597,9; a 13,3; w 95,6
<b>DSA 114</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 95,6; g 163,9; a 28,1; w 95,6
<b>DSA 115</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 95,6; g 678,2; a 17,3; w 95,6
<b>DSA 116</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 95,6; g 669,4; a 12,8; w 95,6
<b>DSA 117</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 95,6; g 302,7; a 10,8; w 95,6

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
<b>DSA 118</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 95,6; g 302,7; a 12,8; w 95,6
<b>DSA 119</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 95,6; g 573,8; a 23,9; w 95,6
<b>DSA 120</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 95,6; g 401,1; a 23,9; w 95,6
<b>DSA 121</b>	DD pregabaliny: Daniel 2018 (SR) [86]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 95,6; g 573,8; a 23,9; w 95,6
<b>DSA 122</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 450; g 1864,8; a 75; w 450
<b>DSA 123</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 450; g 1987,5; a 33; w 150
<b>DSA 124</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 450; g 2813,6; a 62,5; w 450
<b>DSA 125</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 450; g 771,4; a 132,4; w 450
<b>DSA 126</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 450; g 3191,5; a 81,2; w 450
<b>DSA 127</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny):	DD amitryptyliny (vs pregabaliny):	-	p 450; g 3150; a 60; w 450

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
		Kelle 2012 [90]	Sankar 2017 [97]		
<b>DSA 128</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 450; g 1424,7; a 51; w 450
<b>DSA 129</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 450; g 1424,7; a 60; w 450
<b>DSA 130</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 450; g 2700; a 112,5; w 450
<b>DSA 131</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 450; g 1887,7; a 112,5; w 450
<b>DSA 132</b>	DD pregabaliny: Gabrani 2016 [87]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 450; g 2700; a 112,5; w 450
<b>DSA 133</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 173,5; g 719; a 28,9; w 173,5
<b>DSA 134</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 173,5; g 766,3; a 12,7; w 57,8
<b>DSA 135</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 173,5; g 1084,8; a 24,1; w 173,5
<b>DSA 136</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 173,5; g 297,4; a 51; w 173,5

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
<b>DSA 137</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 173,5; g 1230,5; a 31,3; w 173,5
<b>DSA 138</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 173,5; g 1214,5; a 23,1; w 173,5
<b>DSA 139</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 173,5; g 549,3; a 19,7; w 173,5
<b>DSA 140</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 173,5; g 549,3; a 23,1; w 173,5
<b>DSA 141</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 173,5; g 1041; a 43,4; w 173,5
<b>DSA 142</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 173,5; g 727,8; a 43,4; w 173,5
<b>DSA 143</b>	DD pregabaliny: Happich 2014 [88]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 173,5; g 1041; a 43,4; w 173,5
<b>DSA 144</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 434; g 1798,5; a 72,3; w 434
<b>DSA 145</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 434; g 1916,8; a 31,9; w 144,7
<b>DSA 146</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 434; g 2713,6; a 60,3; w 434

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
<b>DSA 147</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 434; g 744; a 127,6; w 434
<b>DSA 148</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 434; g 3078; a 78,3; w 434
<b>DSA 149</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 434; g 3038; a 57,9; w 434
<b>DSA 150</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 434; g 1374; a 49,2; w 434
<b>DSA 151</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 434; g 1374; a 57,9; w 434
<b>DSA 152</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 434; g 2604; a 108,5; w 434
<b>DSA 153</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 434; g 1820,5; a 108,5; w 434
<b>DSA 154</b>	DD pregabaliny: Kaydok 2014 [89]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 434; g 2604; a 108,5; w 434
<b>DSA 155</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 300; g 1243,2; a 50; w 300
<b>DSA 156</b>	DD pregabaliny:	DD gabapentyny	DD amitryptyliny	DD wenlafaksyny	p 300; g 1325; a 22; w 100



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
	Kelle 2012 [90]	(vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	(vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	(vs pregabaliny): DDD [33]	
<b>DSA 157</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 300; g 1875,7; a 41,7; w 300
<b>DSA 158</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 300; g 514,3; a 88,2; w 300
<b>DSA 159</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 300; g 2127,6; a 54,2; w 300
<b>DSA 160</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 300; g 2100; a 40; w 300
<b>DSA 161</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 300; g 949,8; a 34; w 300
<b>DSA 162</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 300; g 949,8; a 40; w 300
<b>DSA 163</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 300; g 1800; a 75; w 300
<b>DSA 164</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 300; g 1258,4; a 75; w 300
<b>DSA 165</b>	DD pregabaliny: Kelle 2012 [90]	DD gabapentyny (vs	-	-	p 300; g 1800; a 75; w 300

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
		pregabaliny): DDD [33]			
<b>DSA 166</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 450,1; g 1865,3; a 75; w 450,1
<b>DSA 167</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 450,1; g 1987,9; a 33; w 150
<b>DSA 168</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 450,1; g 2814,2; a 62,5; w 450,1
<b>DSA 169</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 450,1; g 771,6; a 132,4; w 450,1
<b>DSA 170</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 450,1; g 3192,2; a 81,3; w 450,1
<b>DSA 171</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 450,1; g 3150,7; a 60; w 450,1
<b>DSA 172</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 450,1; g 1425; a 51; w 450,1
<b>DSA 173</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 450,1; g 1425; a 60; w 450,1
<b>DSA 174</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory ) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny):	DD amitryptyliny (vs pregabaliny):	-	p 450,1; g 2700,6; a 112,5; w 450,1

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
		Yilmaz 2014 [100]	Gabrani 2016 [87]		
<b>DSA 175</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 450,1; g 1888,1; a 112,5; w 450,1
<b>DSA 176</b>	DD pregabaliny: Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 450,1; g 2700,6; a 112,5; w 450,1
<b>DSA 176</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 150; g 621,6; a 25; w 150
<b>DSA 178</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 150; g 662,5; a 11; w 50
<b>DSA 179</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 150; g 937,9; a 20,8; w 150
<b>DSA 180</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 150; g 257,1; a 44,1; w 150
<b>DSA 181</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 150; g 1063,8; a 27,1; w 150
<b>DSA 182</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 150; g 1050; a 20; w 150
<b>DSA 183</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 150; g 474,9; a 17; w 150

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
<b>DSA 184</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 150; g 474,9; a 20; w 150
<b>DSA 185</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 150; g 900; a 37,5; w 150
<b>DSA 186</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 150; g 629,2; a 37,5; w 150
<b>DSA 187</b>	DD pregabaliny: Razazian 2014 [96]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 150; g 900; a 37,5; w 150
<b>DSA 188</b>	DD pregabaliny: Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 75; g 310,8; a 12,5; w 75
<b>DSA 189</b>	DD pregabaliny: Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 75; g 331,2; a 5,5; w 25
<b>DSA 190</b>	DD pregabaliny: Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 75; g 468,9; a 10,4; w 75
<b>DSA 191</b>	DD pregabaliny: Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 75; g 128,6; a 22,1; w 75
<b>DSA 192</b>	DD pregabaliny: Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 75; g 531,9; a 13,5; w 75
<b>DSA 193</b>	DD pregabaliny:	DD gabapentyny (vs	DD amitryptyliny (vs	-	p 75; g 525; a 10; w 75

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
	Sankar 2017 [97]	pregabaliny): Kelle 2012 [90]	pregabaliny): Sankar 2017 [97]		
<b>DSA 194</b>	DD pregabaliny): Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 75; g 237,4; a 8,5; w 75
<b>DSA 195</b>	DD pregabaliny): Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 75; g 237,4; a 10; w 75
<b>DSA 196</b>	DD pregabaliny): Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 75; g 450; a 18,8; w 75
<b>DSA 197</b>	DD pregabaliny): Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 75; g 314,6; a 18,8; w 75
<b>DSA 198</b>	DD pregabaliny): Sankar 2017 [97]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 75; g 450; a 18,8; w 75
<b>DSA 199</b>	DD pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 375; g 1554; a 62,5; w 375
<b>DSA 200</b>	DD pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 375; g 1656,2; a 27,5; w 125
<b>DSA 201</b>	DD pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 375; g 2344,7; a 52,1; w 375
<b>DSA 202</b>	DD pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 375; g 642,9; a 110,3; w 375

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
<b>DSA 203</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 375; g 2659,6; a 67,7; w 375
<b>DSA 204</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 375; g 2625; a 50; w 375
<b>DSA 205</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 375; g 1187,2; a 42,5; w 375
<b>DSA 206</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 375; g 1187,2; a 50; w 375
<b>DSA 207</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 375; g 2250; a 93,8; w 375
<b>DSA 208</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 375; g 1573,1; a 93,8; w 375
<b>DSA 209</b>	DD pregabaliny: Shabbir 2011 [98]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 375; g 2250; a 93,8; w 375
<b>DSA 210</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 187,5; g 777; a 31,3; w 187,5
<b>DSA 211</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 187,5; g 828,1; a 13,8; w 62,5
<b>DSA 212</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny):	DD amitryptyliny (vs pregabaliny):	-	p 187,5; g 1172,3; a 26; w 187,5

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
		Perez 2010 [80]	Boyle 2012 [85]		
<b>DSA 213</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 187,5; g 321,4; a 55,1; w 187,5
<b>DSA 214</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 187,5; g 1329,8; a 33,8; w 187,5
<b>DSA 215</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 187,5; g 1312,5; a 25; w 187,5
<b>DSA 216</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 187,5; g 593,6; a 21,3; w 187,5
<b>DSA 217</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 187,5; g 593,6; a 25; w 187,5
<b>DSA 218</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 187,5; g 1125; a 46,9; w 187,5
<b>DSA 219</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 187,5; g 786,5; a 46,9; w 187,5
<b>DSA 220</b>	DD pregabaliny: Soomro 2018 [99]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 187,5; g 1125; a 46,9; w 187,5
<b>DSA 221</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 300; g 1243,2; a 50; w 300

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
<b>DSA 222</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 300; g 1325; a 22; w 100
<b>DSA 223</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 300; g 1875,7; a 41,7; w 300
<b>DSA 224</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 300; g 514,3; a 88,2; w 300
<b>DSA 225</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 300; g 2127,6; a 54,2; w 300
<b>DSA 226</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 300; g 2100; a 40; w 300
<b>DSA 227</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 300; g 949,8; a 34; w 300
<b>DSA 228</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 300; g 949,8; a 40; w 300
<b>DSA 229</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Gabrani 2016 [87]	-	p 300; g 1800; a 75; w 300
<b>DSA 230</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	p 300; g 1258,4; a 75; w 300



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości				Wartości testowanych parametrów
<b>DSA 231</b>	DD pregabaliny: Yilmaz 2014 [100]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 300; g 1800; a 75; w 300
<b>DSA 232</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Gore 2007 [78]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Achar 2012, 2013 [56,58]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): Razazian 2014 [96]	p 300; g 1243,2; a 50; w 300
<b>DSA 233</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Johnson 2013 [79]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Bansal 2009 [84]	DD wenlafaksyny (vs pregabaliny): DDD [33]	p 300; g 1325; a 22; w 100
<b>DSA 234</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Perez 2010 [80]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Boyle 2012 [85]	-	p 300; g 1875,7; a 41,7; w 300
<b>DSA 235</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Atalay 2013 [81], Biyik 2013 [82], Solak 2012 [83]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Daniel 2018 (SR) [86]	-	p 300; g 514,3; a 88,2; w 300
<b>DSA 236</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kaydok 2014 [89]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	-	p 300; g 2127,6; a 54,2; w 300
<b>DSA 237</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Kelle 2012 [90]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Sankar 2017 [97]	-	p 300; g 2100; a 40; w 300
<b>DSA 238</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Shabbir 2011 [98]	-	p 300; g 949,8; a 34; w 300
<b>DSA 239</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Mishra 2012 (nowotwory) [95]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): Soomro 2018 [99]	-	p 300; g 949,8; a 40; w 300
<b>DSA 240</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs	DD amitryptyliny (vs	-	p 300; g 1800; a 75; w 300

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości			Wartości testowanych parametrów	
		pregabaliny): Yilmaz 2014 [100]	pregabaliny): Gabrani 2016 [87]		
<b>DSA 241</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): Happich 2014 [88]	DD amitryptyliny (vs pregabaliny): DDD [33]		p 300; g 1258,4; a 75; w 300
<b>DSA 242</b>	DD pregabaliny: DDD [33]	DD gabapentyny (vs pregabaliny): DDD [33]	-	-	p 300; g 1800; a 75; w 300

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

### 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 6. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło																																	
Horyzont czasowy analizy	0,5 roku	maksymalny okres leczenia lub okres którego wielokrotność odzwierciedla okres stosowania leku - na podstawie założeń i informacji z [102], [113], [114]																																	
Dobowe dawki porównywanych leków	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dobowa dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pregabalina</td> <td>173,5 mg/d</td> </tr> <tr> <td>gabapentyna</td> <td>727,8 mg/d</td> </tr> <tr> <td>amitryptylina</td> <td>43,4 mg/d</td> </tr> <tr> <td>wenlafaksyna</td> <td>173,5 mg/d</td> </tr> </tbody> </table>		Dobowa dawka	pregabalina	173,5 mg/d	gabapentyna	727,8 mg/d	amitryptylina	43,4 mg/d	wenlafaksyna	173,5 mg/d	Happich 2014 [88], WHO [33], Razazian 2014 [96], Gore 2007 [102]																							
	Dobowa dawka																																		
pregabalina	173,5 mg/d																																		
gabapentyna	727,8 mg/d																																		
amitryptylina	43,4 mg/d																																		
wenlafaksyna	173,5 mg/d																																		
Odsetek pacjentów z analizowanej populacji w wieku 75 lat i starszych	█	Gajria 2011 [106]																																	
Sugerowane ceny i struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cena zbytu netto</th> <th>% wykorzystania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> <tr> <td>█</td> <td>█</td> <td>█</td> </tr> </tbody> </table>		Cena zbytu netto	% wykorzystania	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	Informacje uzyskane od Wnioskodawcy
	Cena zbytu netto	% wykorzystania																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
█	█	█																																	
Średni koszt 1 mg refundowanych leków	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NFZ</th> <th>wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Amitriptylinum</i></td> <td>0,0014 PLN</td> <td>0,0079 PLN</td> </tr> <tr> <td><i>Gabapentinum</i></td> <td>Brak refundacji</td> <td>0,0017 PLN</td> </tr> <tr> <td><i>Venlafaxinum</i></td> <td>0,0070 PLN</td> <td>0,0101 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		NFZ	wspólna	<i>Amitriptylinum</i>	0,0014 PLN	0,0079 PLN	<i>Gabapentinum</i>	Brak refundacji	0,0017 PLN	<i>Venlafaxinum</i>	0,0070 PLN	0,0101 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37] i komunikat DGL NFZ (I kwartał 2019 roku) [104]																					
	NFZ	wspólna																																	
<i>Amitriptylinum</i>	0,0014 PLN	0,0079 PLN																																	
<i>Gabapentinum</i>	Brak refundacji	0,0017 PLN																																	
<i>Venlafaxinum</i>	0,0070 PLN	0,0101 PLN																																	

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.

#### 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

##### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej.

		Egzysta®	Gabapentyna	Amitryptylina	Wenlafaksyna
Zdyskontowana liczba dobowych dawek w horyzoncie analizy		████	████	████	████
Wysokość dobowej dawki (DD) leku		173,5 mg	727,8 mg	43,4 mg	173,5 mg
Koszt DD z perspektywy:	NFZ	████	████	████	████
	wspólnej	████	████	████	████
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	w grupie	████	████	████	████
	różnica		████	████	████
Koszt z perspektywy wspólnej	w grupie	████	████	████	████
	różnica		████	████	████
CER z perspektywy:	NFZ	████	████	████	████
	wspólnej	████	████	████	████

Tabela 8. Progowe ceny zbytu netto.

	art 13 ust.3	vs gabapentyna	vs amitryptylina	vs wenlafaksyna
Perspektywa płatnika publicznego*				
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████

	art 13 ust.3	vs gabapentyna	vs amitriptylina	vs wenlafaksyna
<b>Perspektywa wspólna*</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Przedstawiono ceny zaokrąglone do 1/10000 PLN ze względu na możliwość ich weryfikacji w modelu dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach analizy podstawowej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Egzysto® w leczeniu bólu neuropatycznego jest:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

#### 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA\_CMA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.2. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Diagramy tornado dla wyników analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

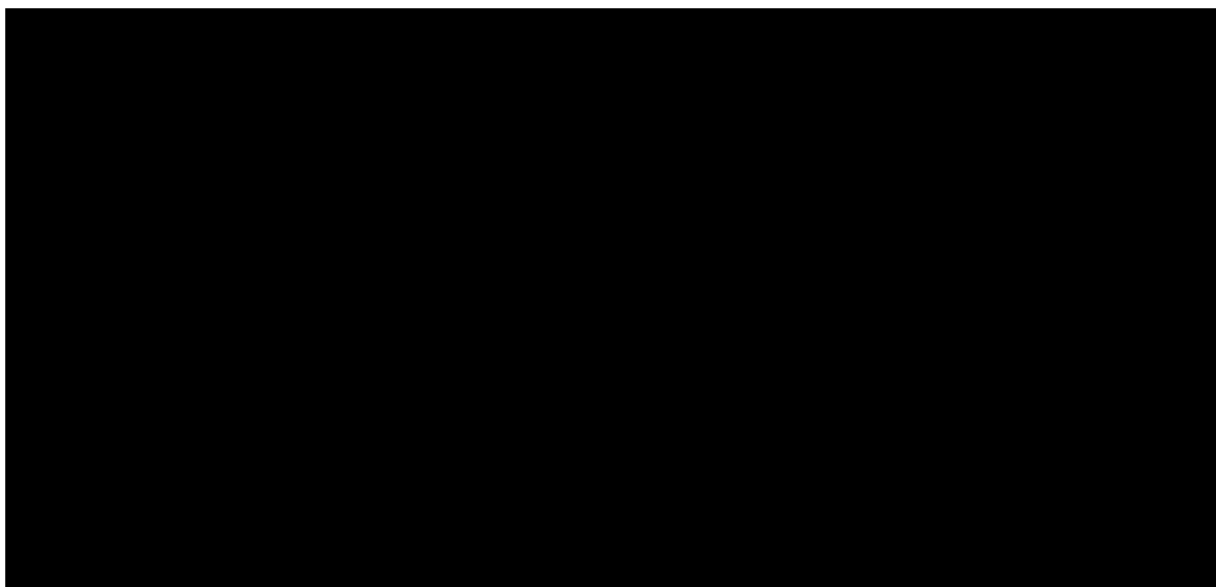
---

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących dawkowania porównywanych technologii lekowych, długości horyzontu czasowego oraz wyboru stosowania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii z amitryptyliną w ramach każdego ze 242 scenariuszy analizy wrażliwości.

W przypadku [REDACTED] scenariuszy analizy wrażliwości (iloraz dawek dobowych pregabaliny i wenlafaksyny na poziomie ilorazu zdefiniowanych dziennych dawek wg WHO; minimalny koszt wenlafaksyny; koszt wnioskowanej technologii na poziomie wyłącznie kosztu jej prezentacji zawierających 14 kapsułek w opakowaniu) zaobserwowano zmianę wniosku względem analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii z wenlafaksyną.

W przypadku [REDACTED] scenariuszy analizy wrażliwości (iloraz dawek dobowych pregabaliny i gabapentyny na podstawie dawkowania w niektórych badaniach eksperymentalnych; minimalny koszt gabapentyny; koszt wnioskowanej technologii na poziomie wyłącznie kosztu jej prezentacji zawierających 14 kapsułek w opakowaniu) zaobserwowano zmianę wniosku względem analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii z gabapentyną.

W analizie wrażliwości ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego od stosowania gabapentyny, w przypadku założenia refundacji preparatów gabapentyny w analizowanym wskazaniu. W horyzoncie 6 miesięcy wnioskowana technologia była [REDACTED] od refundowanej gabapentyny o [REDACTED]



---

Mając na uwadze, że scenariusze analizy wrażliwości prowadzące do zmiany wnioskowania dotyczyły skrajnych wariantów dawkowania i kosztu wnioskowanej technologii lub komparatorów uznano, że nie zachodzą okoliczności wymagające zmianę wniosków względem analizy podstawowej.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Nie zidentyfikowano jednoznacznych dowodów naukowych na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami. Aspekt ten poskutkowało przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, której wnioski są mniej korzystne dla wnioskowanej technologii i na tej podstawie konserwatywne (np. przeprowadzając modelowanie oparte na dowodach naukowych o niskiej wiarygodności możliwe byłoby wykazanie opłacalności wnioskowanej technologii względem amitryptyliny [113]).

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

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

## **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.1.) zidentyfikowano 46 publikacji opisujących analizy ekonomiczne dla pregabaliny, w tym 7 streszczeń analiz ekonomicznych przedkładanych agencjom oceny technologii medycznych.

Wydane opinie agencji oceny technologii medycznych [113], [123], [124], [125], [126], [127], [128] wydają się potwierdzać brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej analizowanych leków – analizy przedkładane agencjom zawierały założenie o takiej samej skuteczności pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych lub wiązały się z niekorzystną oceną analityków agencji odnośnie wykorzystanych dowodów naukowych wskazujących na przewagę kliniczną pregabaliny (w przypadku przyjęcia takiego założenia w analizach).

Opublikowane pełnotekstowe analizy ekonomiczne uwzględniające różnice w skuteczności klinicznej pregabaliny, innych leków przeciwpadaczkowych i leków przeciwdepresyjnych wiązały się z założeniami dotyczącymi skuteczności klinicznej porównywanych leków o niskiej wiarygodności (np. opierały się na pojedynczych badaniach klinicznych, często nierandomizowanych i nie były poprzedzone przeglądem systematycznym badań klinicznych lub uwzględniały „naiwne” porównanie wyników zdrowotnych grup pacjentów z oddzielnych badań; por. rozdział 12.1.)

Wnioski z analiz kosztów i efektów wnioskowanej technologii oraz innych leków z praktyki klinicznej często były rozbieżne (np. duloksetyna [redacted] od pregabaliny). Wyniki tego typu badań często wskazywały również nieistotne statystycznie różnice w koszcie całkowitym dla grup pacjentów stosujących pregabalinę i inne leki stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego. Niemniej jednak na uwagę zasługują ograniczenia metodologiczne takich analiz – analiza statystyczna w obrębie takich badań bardzo często pomijała specyficzne aspekty związane z oceną kosztów, tj. dużą ilość obserwacji z zerowym kosztem, brak symetryczności rozkładu prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych wartości kosztu i brak możliwości wystąpienia kosztu ujemnego w grupie.

## **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Egzysta® w leczeniu bólu neuropatycznego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet segmentem sprzedaży, który w najwyższym stopniu będzie przejmowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie sprzedaż pełnopłatnych preparatów pregabaliny ([REDACTED])

Co więcej, na podstawie komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami NFZ z okresu od 2015 do I kwartału 2019 roku [42], [43], [49], [104], [110] ustalono, że rynek sprzedaży refundowanych preparatów amitryptyliny jest niewielki w odniesieniu do rynku sprzedaży gabapentyny i wenlafaksyny. Potwierdza to opinie ekspertów klinicznych świadczących o odchodzeniu od stosowania amitryptyliny w praktyce klinicznej na korzyść leków nowszej generacji, takich jak pregabalina.

Powyższe aspekty zmniejszają wagę porównania z amitryptyliną przy ocenie rozważanego problemu decyzyjnego i, przy uwzględnieniu korzystnych wyników analizy ekonomicznej względem pozostałych komparatorów, świadczą o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

W chwili obecnej, stosowanie produktu leczniczy Egzysta® nie jest finansowane ze środków publicznych. Około ¼ pacjentów z analizowanej populacji stosuje pełnopłatne preparaty pregabaliny, zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet [122]. Wysokie wykorzystanie pełnopłatnej pregabaliny świadczy o potrzebie stosowania tego leku w praktyce klinicznej. Tym samym refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach:

- zapewni większą możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji poprzez obniżenie współpłacenia;
- obniży koszty leczenia ponoszone przez chorych aktualnie stosujących nierefundowane preparaty pregabaliny;

- umożliwi zwiększenie grona dostępnych terapii co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania pregabaliny (Egzysta®), gabapentyny, amitryptyliny i wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego w horyzoncie sześciomiesięcznym.

W ramach analizy podstawowej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Egzysta® jest:

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących dawkowania porównywanych technologii lekowych długości horyzontu czasowego oraz wyboru stosowania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

W analizie wrażliwości ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze stosunkowo niskie wykorzystanie amitryptyliny uznano, że przeprowadzona analiza świadczy o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: listopad 2019).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol.* 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research.* 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health.* 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms.* Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics.* 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models.* Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics.* 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie

- ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2019).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos JA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2018.1054.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.89).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2019).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2019 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2019 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2019).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>
- [47] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22(6)
- [48] Statystyki świadczeń JGP <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2019).
- [55] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2019 r. Dz.U. 2018 poz. 1794
- [56] Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, i wsp. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20(2):89-94
- [57] Kardanpour N, Khorvash F, Khorvash F, Memarzadeh M. A comparative study on the effect of duloxetine hydrochloride, venlafaxine hydrochloride, and pregabalin on the sensory symptoms in patients with diabetic polyneuropathy. *Journal of Isfahan Medical School*; 2018 35:462 (1885-1891).
- [58] Achar A, Bisai S, Biswas R, i wsp. Amitriptyline versus pregabalin in post herpetic neuralgia: A randomized clinical trial. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 145-9
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 22/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [60] Opis grup. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [61] Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [62] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [63] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Katalog refundowanych substancji czynnych (chemioterapia). Załącznik nr 1t do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [67] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 74/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [68] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych od 01.07.2018 r. do 31.12.2018 r. Załączniki nr 1-5 do zarządzenia nr 73/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [69] Katalog współczynników. Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 59/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 4 czerwca 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Wyniki badania ankietowego. Data on file.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [73] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [76] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [77] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [78] Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1655-70.
- [79] Johnson P, Becker L, Halpern R, Sweeney M. Real-World Treatment of Post-herpetic Neuralgia with Gabapentin or Pregabalin. *Clinical Drug Investigation* 2013; 33:35-44
- [80] Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, i wsp. 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 Jul;32(7):1357-70.

- [81] Atalay H, Solak Y, Biyik Z, i wsp. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clin Drug Investig*. 2013 Jun;33(6):401-8.
- [82] Biyik Z, Solak Y, Atalay H, i wsp. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol*. 2013 Jun;45(3):831-7.
- [83] Solak Y, Biyik Z, Atalay H, i wsp. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(8):710-717.
- [84] Bansal D, Bhansali A, Hota D, i wsp. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med*. 2009 Oct;26(10):1019-26.
- [85] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, i wsp. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2451-8.
- [86] Daniel SR, Badyal DK, Jacob JJ, Kaur J. Efficacy and safety of pregabalin versus amitriptyline in patients with painful diabetic neuropathy. *Int J Adv Med*. 2018; Jun;5(3):716-721.
- [87] Gabrani A, Dobi D, Tomori S i wsp. Effectiveness of pregabalin compared with amitriptylin in acute Herpetic Neuralgia. *Neurology [Internet]*. 2016;86(16).
- [88] Happich M, Schneider E, Boess FG i wsp. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain*. 2014;30(10):875-885.
- [89] Kaydok E, Levendoglu F, Ozebril MO, Karahan AY. Comparison of the efficacy of gabapentin and pregabalin for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. A crossover study. *Acta Medica Mediterranea* 2014; 30: 1343-1348.
- [90] Kelle B, Yavuz F, Yasar E, i wsp. The Efficacy of Gabapentin and Pregabalin in the Treatment of Neuropathic Pain due to Peripheral Nerve Injury. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2012; 20(4): 300-305.
- [91] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34-57.
- [92] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [93] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [94] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [95] Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, i wsp. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 May;29(3):177-82.
- [96] Razazian N, Baziyar M, Moradian N, i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Jul;19(3):192-8.
- [97] Sankar V, Oommen AE, Thomas A, i wsp. Efficacy, Safety and Cost Effectiveness of Amitriptyline and Pregabalin in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Indian J Pharm Sci* 2017;79(4):646-650.
- [98] Shabbir B, Shafi F, Mahboob F. Amitriptyline Vs Pregabalin in Painful Diabetic Neuropathy A Randomised Placebo-Based Study. *P J M H S*; 2011;5:745-7.
- [99] Soomro IA, Ahmad F, Ahmad N. Comparison between the efficacy of pregabalin and amitriptyline in alleviating pain associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pak Armed Forces Med J* 2018; 68 (2): 198-201.
- [100] Yilmaz B, Yasar E, Köroglu Ö, i wsp. Gabapentin vs. Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury: A Crossover Study. *Turk J Phys Med Rehab* 2014;61:1-5.
- [101] Rudroju N, Bansal D, Talakkokkula ST, i wsp. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: 705-714.
- [102] Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ, Tai KS, Leslie D. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur J Pain*. 2007 Aug;11(6):652-64.
- [103] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654-62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
- [104] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [105] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>



- [106] Gajria C, Murray J, Birger R, Banarsee R, Bennett DL, Tan K, Field M, Rice AS, Majeed A. Identification of patients with neuropathic pain using electronic primary care records. *Inform Prim Care*. 2011;19(2):83-90.
- [107] Kozak-Szkopek E, Broczek K, Slusarczyk P, Wieczorowska-Tobis K, Klich-Raczka A, Szybalska A, Mossakowska M. Prevalence of chronic pain in the elderly Polish population - results of the PolSenior study. *Arch Med Sci*. 2017 Aug;13(5):1197-1206. doi: 10.5114/aoms.2015.55270.
- [108] Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017 Dec;6(Suppl 1):35-42. doi: 10.1007/s40122-017-0087-0.
- [109] Failde I, Dueñas M, Ribera MV, Gálvez R, Mico JA, Salazar A, de Sola H, Pérez C. Prevalence of central and peripheral neuropathic pain in patients attending pain clinics in Spain: factors related to intensity of pain and quality of life. *J Pain Res*. 2018 Sep 12;11:1835-1847. doi: 10.2147/JPR.S159729.
- [110] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [111] Stompór M, Grodzicki T, Stompór T, Wordliczek J, Dubiel M, Kurowska I. Prevalence of Chronic Pain, Particularly with Neuropathic Component, and Its Effect on Overall Functioning of Elderly Patients. *Med Sci Monit*. 2019 Apr 12;25:2695-2701. doi: 10.12659/MSM.911260.
- [112] Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschaliér A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain*. 2018 Nov;159(11):2394-2402. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001347.
- [113] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 39/2015 (neuralgia popółpaścowa). <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3966-039-2015-zlc>
- [114] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 118/2013 (ból neuropatyczny spowodowany nowotworem). <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-118-2013-4>
- [115] Materiały Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. Epidemiology of Neuropathic Pain: How Common is Neuropathic Pain, and What Is Its Impact? 2014. <https://ptbb.pl/zasoby/pobierz-pliki/category/9-ogolnoswiatowy-rok-na-rzecz-ulgi-w-bolu-neuropatycznym>
- [116] Tomasz Dzierżanowski, Aleksandra Ciałkowska-Rysz. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57–66
- [117] van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070-1090.e9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- [118] Bennett MI, Rayment C, Hjerstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012 Feb;153(2):359-65. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.028.
- [119] Roberto A, Deandrea S, Greco MT, Corli O, Negri E, Pizzuto M, Ruggeri F. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1091-1102.e4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336.
- [120] GUS. Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 - 2050. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html>
- [121] GUS. Monitoring wyników prognozy ludności Polski, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosci-polski-dla-2017-r-,7,6.html>
- [122] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2019 roku.
- [123] PBAC, March 2011 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Pregabalin%20LYRICA%20Pfizer%205-5%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf>,
- [124] NCPE, October 2013. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Website-summary-for-Lyrica-Oct-20131.pdf>
- [125] SMC, July 2007. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2189/pregabalin\\_lyrica\\_\\_\\_final\\_july\\_2007\\_amended\\_120907\\_for\\_website\\_e.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2189/pregabalin_lyrica___final_july_2007_amended_120907_for_website_e.pdf)
- [126] SMC, July 2007. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2185/pregablin\\_lyrica\\_157\\_05.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2185/pregablin_lyrica_157_05.pdf)
- [127] CADTH, January 2006. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Lyrica\\_Jan26-06.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica_Jan26-06.pdf)
- [128] CADTH, September 2009. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Lyrica%20Resubmission\\_September\\_25-2009.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica%20Resubmission_September_25-2009.pdf)
- [129] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Paramo M, Sánchez-Alvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà J. Consequences on economic outcomes of generic versus brand-name drugs used in routine clinical practice: the case of treating peripheral neuropathic pain or generalized anxiety disorder with pregabalin. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Feb;19(1):45-57.

- [130] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Perez-Paramo M, Navarro-Artieda R. Cost of treating peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin at therapeutic doses in routine practice. *J Comp Eff Res.* 2018 Jul;7(7):615-625. doi:10.2217/cer-2018-0008.
- [131] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Páramo M, Navarro-Artieda R. Cost of treatment of peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin in routine clinical practice: impact of their loss of exclusivity. *J Eval Clin Pract.* 2017 Apr;23(2):402-412. doi: 10.1111/jep.12634.
- [132] Roy MK, Kuriakose AS, Varma SK, Jacob LA, Beegum NJ. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Jan - Mar;11(1):31-35.
- [133] Mankowski C, Patel S, Trueman D, Bentley A, Poole C. Cost-Effectiveness of Capsaicin 8% Patch Compared with Pregabalin for the Treatment of Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Scotland. *PLoS One.* 2016 Mar 16;11(3):e0150973.
- [134] Wang BC, Liu D, Furnback WE, Bifa F, Dong P, Xie L, Guzauskas GF, Zhang S. The Cost-Effectiveness of Pregabalin Versus Gabapentin for Peripheral Neuropathic Pain (pNeP) and Postherpetic Neuralgia (PHN) in China. *Pain Ther.* 2016 Jun;5(1):81-91.
- [135] Igarashi A, Akazawa M, Murata T, Taguchi T, Sadosky A, Ebata N, Willke R, Fujii K, Doherty J, Kobayashi M. Cost-effectiveness analysis of pregabalin for treatment of chronic low back pain in patients with accompanying lower limb pain (neuropathic component) in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Oct 7;7:505-20.
- [136] Carlos F, Espejel L, Novick D, López R, Flores D. Duloxetine for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy in Venezuela: economic evaluation. *Medwave.* 2015 Sep 25;15(8):e6265. doi: 10.5867/medwave.2015.08.6265.
- [137] Bellows BK, Nelson RE, Oderda GM, LaFleur J. Long-term cost-effectiveness of initiating treatment for painful diabetic neuropathy with pregabalin, duloxetine, gabapentin, or desipramine. *Pain.* 2016 Jan;157(1):203-13.
- [138] Ellis JJ, Sadosky AB, Ten Eyck LL, Mudumby P, Cappelleri JC, Ndehi L, Suehs BT, Parsons B. A retrospective, matched cohort study of potential drug-drug interaction prevalence and opioid utilization in a diabetic peripheral neuropathy population initiated on pregabalin or duloxetine. *BMC Health Serv Res.* 2015 Apr 15;15:159. doi: 10.1186/s12913-015-0829-9.
- [139] Johnston SS, Udall M, Cappelleri JC, Johnson BH, Shrady G, Chu BC, Silverman SL. Cost comparison of drug-drug and drug-condition interactions in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin versus duloxetine. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Dec 15;70(24):2207-17. doi: 10.2146/ajhp130088.
- [140] Sicras A, Rejas J, Navarro R, Planas A. Adding pregabalin or gabapentin for the management of community-treated patients with painful diabetic peripheral neuropathy: a comparative cost analysis. *Clin Drug Investig.* 2013 Nov;33(11):825-35. doi: 10.1007/s40261-013-0131-8.
- [141] 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 Jun 4;13:56. doi: 10.1186/1471-2377-13-56.
- [142] Chevalier P, Lamotte M, Van Campenhout H, 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. doi: 10.3111/13696998.2013.773333.
- [143] Udall M, Mardekian J, Cabrera J. Identification of patients with painful diabetic peripheral neuropathy who have a favorable cost profile with pregabalin treatment. *Pain Pract.* 2013 Jul;13(6):476-84. doi: 10.1111/papr.12008.
- [144] 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):1097-109.
- [145] de Salas-Cansado M, Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, González-Gómez FJ, Ruiz L, Rejas J. An economic evaluation of pregabalin versus usual care in the management of community-treated patients with refractory painful diabetic peripheral neuropathy in primary care settings. *Prim Care Diabetes.* 2012 Dec;6(4):303-12. doi: 10.1016/j.pcd.2012.03.001.
- [146] de Salas-Cansado M, Pérez C, Saldaña 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 May;13(5):699-710. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01375.x.
- [147] Bellows BK, Dahal A, Jiao T, Biskupiak J. A cost-utility analysis of pregabalin versus duloxetine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012 Jun;26(2):153-64.
- [148] Udall M, Harnett J, Mardekian J. Costs of pregabalin or gabapentin for painful diabetic peripheral neuropathy. *J Med Econ.* 2012;15(2):361-70. doi:10.3111/13696998.2011.650773.
- [149] Carlos F, Ramírez-Gámez J, Dueñas H, Galindo-Suárez RM, Ramos E. Economic evaluation of duloxetine as a first-line treatment for painful diabetic peripheral neuropathy in Mexico. *J Med Econ.* 2012;15(2):233-44. doi:10.3111/13696998.2011.640730.
- [150] 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. *J Med Econ.* 2012;15(2):207-18. doi: 10.3111/13696998.2011.632797.
- [151] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez 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 Dec;18(6):1170-9. doi: 10.1111/j.1365-2753.2011.01752.x.

- [152] Burke JP, Sanchez RJ, Joshi AV, Cappelleri JC, Kulakodlu M, Halpern R. Health care costs in patients with painful diabetic peripheral neuropathy prescribed pregabalin or duloxetine. *Pain Pract.* 2012 Mar;12(3):209-18. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00478.x
- [153] Gore M, Tai KS, Zlateva G, Bala Chandran A, Leslie D. Clinical characteristics, pharmacotherapy, and healthcare resource use among patients with diabetic neuropathy newly prescribed pregabalin or gabapentin. *Pain Pract.* 2011 Nov-Dec;11(6):528-39. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00450.x.
- [154] 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 May;27(5):939-50.
- [155] Margolis J, Cao Z, Fowler R, Harnett J, Sanchez RJ, Mardekian J, Silverman SL. Evaluation of healthcare resource utilization and costs in employees with pain associated with diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin or duloxetine. *J Med Econ.* 2010;13(4):738-47. doi: 10.3111/13696998.2010.535878.
- [156] Chen S, Wu N, Fraser K, Boulanger L, Zhao Y. Opioid use and healthcare costs among patients with DPNP initiating duloxetine versus other treatments. *Curr Med Res Opin.* 2010 Oct;26(10):2507-16. doi: 10.1185/03007995.2010.518438.
- [157] Kirson NY, Ivanova JI, Birnbaum HG, Wei R, Kantor E, Puenpatom RA, Ben-Joseph RH, Summers KH. 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):482-91. doi: 10.3111/13696998.2010.506176
- [158] Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Masramón 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 Jul;32(7):1357-70.
- [159] 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. doi: 10.2165/11533310-000000000-00000.
- [160] O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG. A cost-utility comparison of four first-line medications in painful diabetic neuropathy. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(12):1045-64. doi: 10.2165/0019053-200826120-00007.
- [161] Annemans L, Caekelbergh K, Morlion B, Hans G, De Cock P, Marbaix S. A cost-utility analysis of pregabalin in the management of peripheral neuropathic pain. *Acta Clin Belg.* 2008 May-Jun;63(3):170-8.
- [162] Liedgens H, Hertel N, Gabriel A, Nuijten M, Dakin H, Mitchell S, Nautrup BP. 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.
- [163] Rodríguez MJ, Díaz 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 Oct;23(10):2585-96.
- [164] 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 Aug;55(8):1176-84.
- [165] 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 Nov;28(11):1922-34.
- [166] Beard S M, McCrink L, Le T K, Garcia-Cebrian A, Monz B, Malik R A. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(2): 385-399
- [167] Zhao Y, Watson P, Sun P. Medication adherence and healthcare costs among patients with diabetic peripheral neuropathic pain initiating duloxetine versus pregabalin. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27(4): 785-792.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawki (mg/d) porównywanych leków w zidentyfikowanych badaniach. ....	13
Tabela 2. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Egzysta®. Wartości zaokrąglone, w PLN, Grupa limitowa 242.0. ....	24
Tabela 3. Udział wykorzystania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii. ....	24
Tabela 4. Koszt jednostkowy komparatorów. ....	25
Tabela 5. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	26
Tabela 6. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	51
Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej. ....	52
Tabela 8. Progowe ceny zbytu netto. ....	52
Tabela 9. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. ....	73
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 28.06.2019). ....	74
Tabela 11. Zidentyfikowane badania ekonomiczne dla pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego. ....	78
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości. ....	84
Tabela 13. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	94

---

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram tornado dla porównania z amitryptyliną z perspektywy NFZ. ....	54
Rysunek 2. Diagram tornado dla porównania z wenlafaksyną z perspektywy NFZ. ....	54
Rysunek 3. Diagram tornado dla porównania z gabapentyną z perspektywy wspólnej.....	55
Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania z amitryptyliną z perspektywy wspólnej.....	55
Rysunek 5. Diagram tornado dla porównania z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej. ....	56
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	77

## 12. ANEKS

### 12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* ([link.springer.com/journal/41669](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com/](http://www.jhpor.com/)), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego (por. rozdział 2.3.).

#### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

---

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. tylko pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym nowotworem, pacjenci z depresją),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak pregabaliny),
- analizy ekonomiczne wyłącznie w formie streszczeń konferencyjnych (brak dokładnego opisanie metod i możliwości przeprowadzenia walidacji),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce MESH w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

---



przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).



**Tabela 9. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.**

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]		
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economics\$ or costs or costlly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costlly[tiab] OR costlly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costlly OR costlly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1-11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13-15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18-20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

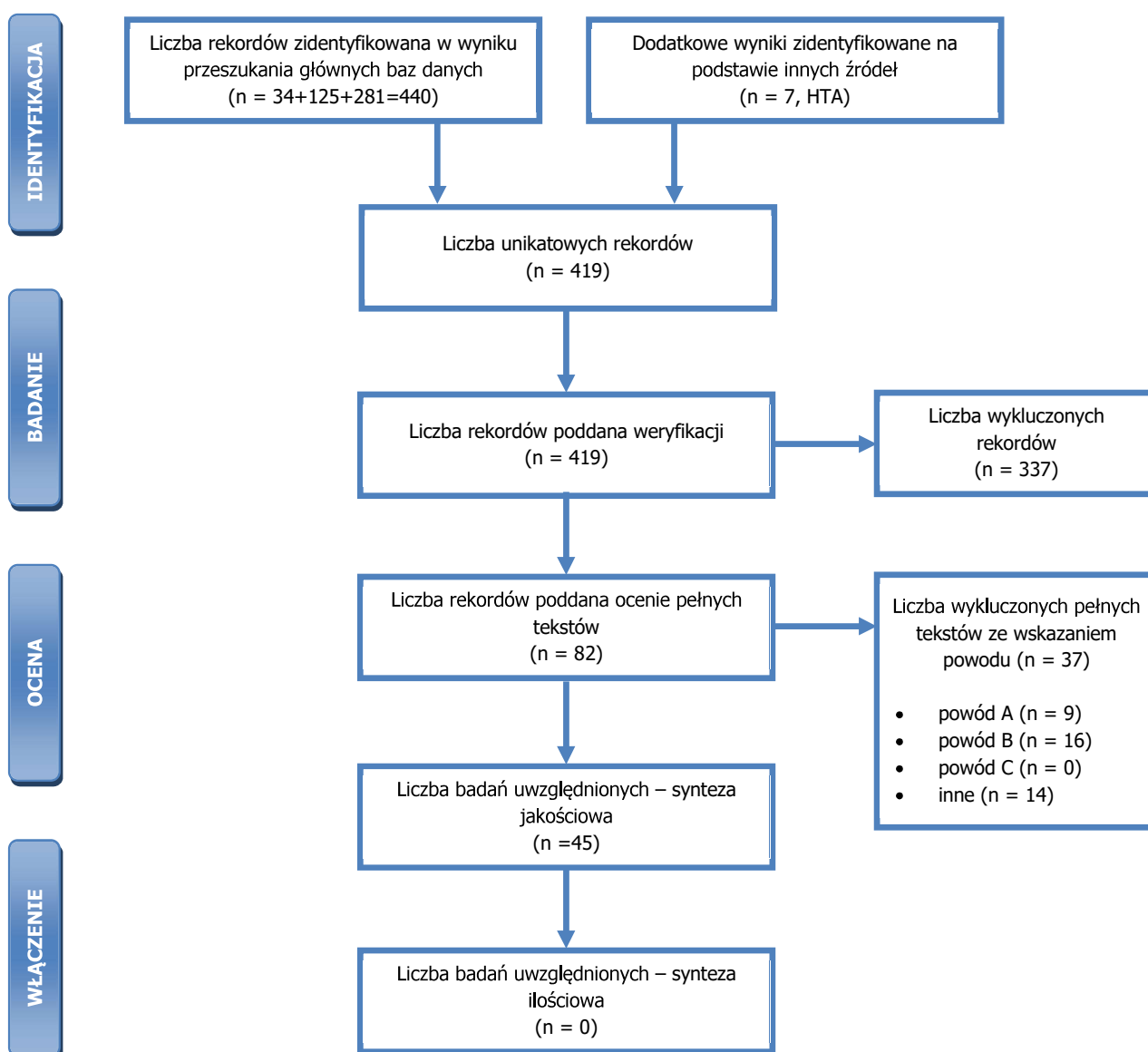


Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	CRD	Wynik zapytania – liczba rekordów	
			MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#3	<p><i>(neuropathic AND pain) OR neuralgia OR neuropathy</i></p> <p><b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b>  <b>PubMed:</b> (((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab])) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT ((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	786 102	1 090 307
#4	<p><b>Podsumowanie</b>  <b>CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA</b>  <b>PubMed: #1 AND #2 AND #3</b>  <b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p> <p><b>Suma rekordów</b></p>	34	125	281
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>			34+125+281=440	412

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed) Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:		7 streszczeń raportów HTA (AOTMIT, PBAC, NICE, 2x SMC, 2x CADTH) [113], [123], [124], [125], [126], [127], [128]
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		419
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		419
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		82
	sumarycznie:		37
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		9
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		16
	• z powodu odrębnej populacji/ odrębnego wskazania (powód C):		0
	• inne:		14 (streszczenie konferencyjne)
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>45</b> tj. tj. <b>7</b> [113], [123]-[128] + <b>38</b> [79], [130]-[155], [157]-[167]

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NiHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



**Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeglądu zidentyfikowano 45 publikacji opisujących analizy ekonomiczne dla pregabaliny, w tym 7 streszczeń analiz ekonomicznych przedkładanych agencjom oceny technologii medycznych.

Informacje na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Zidentyfikowane badania ekonomiczne dla pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego.**

Badanie	Opis metod	Podstawowe wyniki i wnioski
<b>Streszczenia analiz przedkładanych agencjom oceny technologii medycznych</b>		
[113]	<p><u>Neuralgia popółpaścowa</u>                      Oceniana przez AOTMiT analiza kosztów-użyteczności w horyzoncie 6 miesięcy dla porównania pregabaliny (lek oryginalny) vs amitryptylina.                      Różnice w skuteczności klinicznej pregabaliny i amitryptyliny na podstawie badania Achar 2012, 2013 [56,58]</p>	<p>Pregabalina kosztowo-użyteczna względem amitryptyliny.                      AOTMiT zwraca uwagę na niską wiarygodność dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną pregabaliny</p>
[123]	<p><u>Ból neuropatyczny</u>                      Oceniana przez PBAC (Australijska Agencja HTA) analiza kosztów-użyteczności dla porównania istniejącej sekwencji podawania leków z nową sekwencją uwzględniającą podawanie dodatkowo pregabaliny (lek oryginalny)                      Założono, że wszystkie leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne będą miały taką samą skuteczność kliniczną. Różnica pomiędzy scenariuszami wynika z dodania dodatkowej opcji terapeutycznej i tym samym wydłużenie całkowitego okresu skutecznego leczenia</p>	<p>ICER dla dodania pregabaliny poniżej 15 tys. AUD za QALY                      Agencja przyjmuje założenia w zakresie skuteczności klinicznej porównywanych leków (pregabalina nie gorsza od komparatorów), ale zwraca uwagę na ograniczenia związane z wyborem sekwencji leków do porównania</p>
[124]	<p><u>Oporny na leczenie ból neuropatyczny</u>                      Oceniana przez NCPE (Irlandzka Agencja HTA) analiza dodania pregabaliny do istniejącej praktyki (opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inne środki przeciwbólowe).                      Skuteczność wnioskowanej technologii oparta na założeniach autorów analizy</p>	<p>ICER dla dodania pregabaliny 2360 EUR za QALY.                      Agencja zwróciła uwagę na niepewność założeń dotyczących przewagi klinicznej pregabaliny, wskazała na brak uwzględnienia aktywnych komparatorów (gabapentyny, karbamazepiny, wenlafaksyny, duloksetyny) i wysoką niepewność dotyczącą pozostałych danych wejściowych modelu</p>
[125]	<p><u>Centralny ból neuropatyczny</u>                      Oceniana przez SMC (Szkocka Agencja HTA) analiza kosztów-użyteczności dla porównania pregabaliny (lek oryginalny) z placebo</p>	<p>Pregabalina: +0,11 QALY; ICER: £7694 za QALY                      Agencja zwróciła uwagę na szereg ograniczeń modelowania oraz wskazała na brak porównania z lekami przeciwdepresyjnymi (głównie amitryptyliną, gabapentyną i karbamazepiną) stosowanymi w analizowanym wskazaniu.                      Agencja oceniła, że aktualnie stosowane leki są tańsze od pregabaliny.</p>
[126]	<p><u>Obwodowy ból neuropatyczny</u>                      Oceniana przez SMC (Szkocka Agencja HTA) analiza kosztów-użyteczności dla porównania pregabaliny (lek oryginalny) z placebo jako kolejna linia leczenia <u>po amitryptylinie, gabapentynie i dowolnej trzeciej opcji</u></p>	<p>ICER: £8800 za QALY (nerwoból po opryszczce) i £16300 za QALY (bolesna neuropatia cukrzycowa)                      Agencja zwróciła uwagę na szereg ograniczeń modelowania (jedno badanie kliniczne jako dane wejściowe)</p>
[127]	<p><u>Nerwoból po opryszczce i bolesna neuropatia cukrzycowa</u>                      Oceniana przez CADTH (Kanadyjska Agencja HTA) analiza ekonomiczna porównująca koszty stosowania pregabaliny, amitryptyliny i gabapentyny                      Założono, że wszystkie leki mają taką samą skuteczność kliniczną.</p>	<p>Pregabalina droższa od amitryptyliny; brak możliwości porównania kosztów pregabaliny i gabapentyny ze względu na założenia analizy wnioskodawcy dotyczące wysokości dawki gabapentyny</p>
[128]	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>                      Oceniana przez CADTH (Kanadyjska Agencja HTA) analiza ekonomiczna porównująca pregabalinę z amitryptyliną, gabapentyną, duloksetyną                      Założono wyższą skuteczność pregabaliny od duloksetyny wśród chorych po niepowodzeniu amitryptyliny i gabapentyny</p>	<p>W ramach porównania samych kosztów leków w zalecanych zakresach dawek Agencja oceniła, że pregabalina jest droższa od wszystkich uwzględnionych leków                      Agencja stwierdziła, że nie ma dowodów naukowych na przewagę kliniczną pregabaliny nad pozostałymi lekami</p>
<b>Opublikowane analizy ekonomiczne</b>		

Badanie	Opis metod	Podstawowe wyniki i wnioski
[79]	<u>Nerwoból po opryszczce</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i gabapentynę (analiza medycznych baz danych pacjentów)	Wykazano brak istotnych różniących w kosztach całkowitych opieki z perspektywy płatnika publicznego, ale wyższe koszty leków w grupie pregabaliny (lek oryginalny) i niższy koszt wizyt u lekarza w grupie pregabaliny
[130]	<u>Obwodowy ból neuropatyczny</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i gabapentynę (analiza medycznych baz danych pacjentów)	Niższy koszt całkowity opieki z perspektywy społecznej w grupie pregabaliny ( $p=0,014$ )
[131]	<u>Obwodowy ból neuropatyczny</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i gabapentynę (analiza medycznych baz danych pacjentów)	Niższy koszt całkowity opieki z perspektywy społecznej w grupie pregabaliny, nawet w przypadku uwzględnienia kosztu leków generycznych w obydwu grupach
[132]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i duloksetyna (prospektywne badanie)	Pregabalina tańsza od duloksetyny, ale z mniejszym efektem zdrowotnym
[133]	<u>Obwodowy ból neuropatyczny</u> Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca plastry 8% kapsaicyny z pregabalina z perspektywy szkockiego płatnika za świadczenia. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników jednego badania <i>non-inferiority</i>	Plastry kapsaicyny zdominowały pregabalina
[134]	<u>Nerwoból po opryszczce i bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca gabapentynę z pregabalina z perspektywy płatnika publicznego w Chinach. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań dla poszczególnych leków (porównanie pośrednie bez adiestacji)	Leczenie pregabalina bardziej skuteczne ale droższe
[135]	<u>przewlekły ból krzyża z towarzyszącym bólem neuropatycznym</u> Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa porównująca pregabalina z leczeniem standardowym (leki przeciwbólowe stosowane w praktyce) z perspektywy płatnika publicznego i społecznej w Japonii. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników jednego badania z praktyki klinicznej.	ICER: ¥2025000 (płatnik publiczny) i ¥1435000 (społeczna) za QALY
[136]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca pregabalina z duloksetyna z perspektywy płatnika publicznego w Wenezueli. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników badań dla poszczególnych leków vs placebo (porównanie pośrednie bez adiestacji)	Duloksetyna tańsza i związana z wyższym efektem klinicznym
[137]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa porównująca pregabalina, duloksetyna, gabapentynę i dezypraminę z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w US, w horyzoncie 10-letnim. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników badań dla poszczególnych leków odnalezionych w wyniku przeszukania baz danych publikacji medycznych (porównanie pośrednie bez adiestacji)	Pregabalina związana z najniższą opłacalnością
[138]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalina i duloksetyna	Duloksetyna: wyższy koszt opieki w przypadku pacjentów stosujących dodatkowe leki

Badanie	Opis metod	Podstawowe wyniki i wnioski
	(retrospektywna analiza danych pacjentów z dopasowanymi grupami)	
[139]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i duloksetynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US)	Pacjenci stosujący duloksetynę generują wyższy koszt opieki z perspektywy płatnika
[140]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i gabapentynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z Hiszpanii)	Pacjenci stosujący gabapentynę częściej stosują dodatkowe leki przeciwbólowe; koszt całkowity niższy w grupie pacjentów stosujących pregabalinę
[141]	<u>Nerwoból po opryszczce i bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca gabapentynę z pregabaliną z perspektywy płatnika publicznego w Grecji. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań dla poszczególnych leków (porównanie pośrednie bez adiacji)	Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne, ale droższe
[142]	<u>Obwodowy ból neuropatyczny</u> Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa oceniająca dodanie pregabalinę do standardowego leczenia z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w Belgii. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań dla poszczególnych leków względem placebo (porównanie pośrednie bez adiacji)	Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne i tańsze oceniając na podstawie danych z 2 badań; stosowanie pregabalinę u chorych po niepowodzeniu gabapentyny nieopłacalne
[143]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę, amitryptylinę, gabapentynę lub duloksetynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US, dopasowane grupy pacjentów)	Zaobserwowano wzrost kosztów po rozpoczęciu leczenia pregabaliną, który był nieistotnie statystycznie różny od wzrostu koszty w przypadku rozpoczęcia leczenia pozostałymi lekami
[144]	<u>Oporny na leczenie ból neuropatyczny</u> Analiza ekonomiczna oparta na symulacji zdarzeń dyskretnych dla dodania pregabalinę do standardowego leczenia (kombinacja leków) w warunkach szwedzkich; perspektywa społeczna. Skuteczność kliniczna oceniona na podstawie 5 nierandomizowanych, badań bez grupy kontrolnej	Dodanie pregabalinę bardziej skuteczne, ale droższe. ICER poniżej progu
[145]	<u>Oporna na leczenie bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza ekonomiczna porównująca pregabalinę ze standardowym leczeniem oparta na danych pacjentów z jednego badania obserwacyjnego. Warunki hiszpańskie	Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne, ale droższe niezależnie od perspektywy ekonomicznej; ICER poniżej progu
[146]	<u>Oporny na leczenie ból neuropatyczny</u> Analiza ekonomiczna porównująca pregabalinę ze standardowym leczeniem oparta na danych pacjentów z jednego badania obserwacyjnego. Warunki hiszpańskie	Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne i tańsze
[147]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca pregabalinę z duloksetyną; perspektywa płatnika w US. Skuteczność kliniczna oceniona na podstawie syntezy grup badanych wybranych badań klinicznych (naiwne porównanie bez adiacji)	Leczenie duloksetyną bardziej skuteczne i tańsze



Badanie	Opis metod	Podstawowe wyniki i wnioski
<b>[148]</b>	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę lub gabapentynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US, dopasowane grupy pacjentów)</p>	<p>Pregabalina: wyższy koszt leków, ale oszczędności wynikające z redukcji innych zasobów medycznych (brak istotnych różnic w całkowitych kosztach opieki)</p>
<b>[149]</b>	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>            Analiza ekonomiczna porównująca pregabalinę, duloksetynę i gabapentynę z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w Meksyku, w horyzoncie 6-miesięcznym.            Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników badań dla poszczególnych leków odnalezionych w wyniku przeszukania baz danych publikacji medycznych (porównanie pośrednie poprzez placebo)</p>	<p>Duloksetyna tańsza od gabapentyny (lek oryginalny) i pregabaliny; droższa od generycznej gabapentyny            Duloksetyna najbardziej skuteczna.</p>
<b>[150]</b>	<p><u>Oporny na leczenie ból neuropatyczny</u>            Analiza ekonomiczna oparta na symulacji zdarzeń dyskretnych dla dodania pregabaliny do standardowego leczenia (kombinacja leków) w UK; perspektywa płatnika.            Skuteczność kliniczna oceniona na podstawie 4 nierandomizowanych, badań bez grupy kontrolnej</p>	<p>Dodanie pregabaliny bardziej skuteczne, ale droższe.            ICER poniżej proggu</p>
<b>[151]</b>	<p><u>Obwodowy ból neuropatyczny</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i gabapentynę (analiza medycznych baz danych pacjentów z Hiszpanii)</p>	<p>Niższy koszt całkowity opieki z perspektywy społecznej w grupie pregabaliny (<math>p=0,003</math>)</p>
<b>[152]</b>	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę duloksetynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US)</p>	<p>Brak istotnych różnic w koszcie całkowitym opieki (uwzględniając koszty bezpośrednie medyczne)</p>
<b>[153]</b>	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę lub gabapentynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US, dopasowane grupy pacjentów)</p>	<p>Stosowanie pregabaliny związane z nieistotnie statystycznie wyższym kosztem od gabapentyny</p>
<b>[154]</b>	<p><u>Nerwoból po opryszczce</u>            Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa porównująca plastry 8% kapsaicyny, amitryptylinę, plastry z lidokainą, pregabalinę, duloksetynę i gabapentynę z perspektywy płatnika za świadczenia w US            Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań klinicznych o różnej wiarygodności</p>	<p>Plastry kapsaicyny opłacalne względem komparatorów;            Pregabalina skuteczniejsza tylko od gabapentyny i duloksetyny; droższa od wszystkich komparatorów za wyjątkiem plastrów kapsaicyny</p>
<b>[155]</b>	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa u pracowników</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę lub duloksetynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US, dopasowane grupy pacjentów)</p>	<p>Stosowanie pregabaliny związane z nieistotnie statystycznie niższym kosztem od duloksetyny</p>
<b>[157]</b>	<p><u>Nerwoból po opryszczce</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym plastry z lidokainą 5%, pregabalinę lub gabapentynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US, dopasowane grupy pacjentów)</p>	<p>Brak istotnych różnic między grupami</p>
<b>[158]</b>	<p><u>Obwodowy ból neuropatyczny</u>            Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę i gabapentynę (analiza medycznych baz danych pacjentów z Hiszpanii; dopasowane grupy pacjentów)</p>	<p>Pregabalina związana z wyższą skutecznością i z podobnym kosztem całkowitym opieki nad pacjentem (w tym leków)</p>

Badanie	Opis metod	Podstawowe wyniki i wnioski
[159]	<p><u>Nerwoból po opryszczce</u>                      Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa porównująca plastry 5% lidokainy i pregabaliny z perspektywy płatnika za świadczenia w UK. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników jednego badania klinicznego <i>noninferiority</i></p>	<p>Pregabalina mniej skuteczna, ale tańsza; plaster lidokainy opłacalny</p>
[160]	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>                      Analiza ekonomiczna porównująca pregabaliny, desipraminę, duloksetynę i gabapentynę z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w US, w horyzoncie 3-miesięcznym. Skuteczność kliniczna oceniona na podstawie syntezy grup badanych wybranych badań klinicznych (nawne porównanie bez adiustacji)</p>	<p>Pregabalina (lek oryginalny) tańsza i bardziej skuteczna tylko od gabapentyny;</p>
[161]	<p><u>Obwodowy ból neuropatyczny</u>                      Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa oceniająca dodanie pregabaliny do standardowego leczenia z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w Belgii. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników 1 randomizowanego badania klinicznego</p>	<p>Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne i tańsze</p>
[162]	<p><u>Nerwoból po opryszczce</u>                      Analiza ekonomiczna oparta na modelu Markowa porównująca plastry 5% lidokainy, gabapentyny i pregabaliny z perspektywy płatnika za świadczenia w Niemczech. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników pojedynczych badań dla leków (porównanie pośrednie bez adiustacji)</p>	<p>Pregabalina bardziej skuteczna tylko od gabapentyny, droższa od gabapentyny (300 mg/d i 600 mg/d) i plastrów 5% lidokainy (tylko 600 mg/d)</p>
[163]	<p><u>Nerwoból po opryszczce i bolesna neuropatia cukrzycowa</u>                      Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca gabapentynę z pregabaliną z perspektywy płatnika publicznego w Hiszpanii. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań dla poszczególnych leków (porównanie pośrednie bez adiustacji)</p>	<p>Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne, ale droższe</p>
[164]	<p><u>Nerwoból po opryszczce</u>                      Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca gabapentynę i desipraminę z pregabaliną z perspektywy płatnika publicznego w US. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań dla poszczególnych leków (porównanie pośrednie bez adiustacji)</p>	<p>Leczenie pregabaliną najmniej skuteczne i najdroższe</p>
[165]	<p><u>Nerwoból po opryszczce i bolesna neuropatia cukrzycowa</u>                      Analiza ekonomiczna oparta na drzewie decyzyjnym porównująca gabapentynę z pregabaliną z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie. Różnice w skuteczności klinicznej określono na podstawie wyników wybranych badań dla poszczególnych leków (porównanie pośrednie bez adiustacji)</p>	<p>Leczenie pregabaliną bardziej skuteczne i tańsze</p>
[166]	<p><u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u>                      Analiza ekonomiczna porównująca pregabaliny, i duloksetynę z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w UK.</p>	<p>Duloksetyna i pregabalina stosowane w II linii związane z podobnym efektem klinicznym, ale stosowanie duloksetyny było tańsze</p>

Badanie	Opis metod	Podstawowe wyniki i wnioski
	Skuteczność kliniczna oceniona na podstawie syntezy wyników badań klinicznych vs placebo	
[167]	<u>Bolesna neuropatia cukrzycowa</u> Analiza wyników zdrowotnych i kosztów opieki nad pacjentem stosującym pregabalinę lub duloksetynę (retrospektywna analiza danych pacjentów z US, dopasowane grupy pacjentów)	Stosowanie pregabaliny związane z wyższym kosztem od duloksetyny







Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Nr	Koszt całkowity z perspektywy NFZ (PLN)		Koszt całkowity z perspektywy wspólnej (PLN)		Różnica w koszcie, persp. NFZ vs		Różnica w koszcie, persp. wspólnej vs	
	Egzysta®	Wenlafaksyna	Egzysta®	Wenlafaksyna	gabapentyna	amitryptylina	gabapentyna	amitryptylina
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■	■	■
50	■	■	■	■	■	■	■	■
51	■	■	■	■	■	■	■	■
52	■	■	■	■	■	■	■	■
53	■	■	■	■	■	■	■	■
54	■	■	■	■	■	■	■	■
55	■	■	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■	■
61	■	■	■	■	■	■	■	■
62	■	■	■	■	■	■	■	■
63	■	■	■	■	■	■	■	■
64	■	■	■	■	■	■	■	■
65	■	■	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■	■	■
67	■	■	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■	■	■
69	■	■	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■	■	■
71	■	■	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■	■	■
73	■	■	■	■	■	■	■	■
74	■	■	■	■	■	■	■	■
75	■	■	■	■	■	■	■	■
76	■	■	■	■	■	■	■	■
77	■	■	■	■	■	■	■	■
78	■	■	■	■	■	■	■	■
79	■	■	■	■	■	■	■	■
80	■	■	■	■	■	■	■	■
81	■	■	■	■	■	■	■	■
82	■	■	■	■	■	■	■	■
83	■	■	■	■	■	■	■	■
84	■	■	■	■	■	■	■	■
85	■	■	■	■	■	■	■	■
86	■	■	■	■	■	■	■	■
87	■	■	■	■	■	■	■	■
88	■	■	■	■	■	■	■	■
89	■	■	■	■	■	■	■	■
90	■	■	■	■	■	■	■	■
91	■	■	■	■	■	■	■	■
92	■	■	■	■	■	■	■	■
93	■	■	■	■	■	■	■	■
94	■	■	■	■	■	■	■	■
95	■	■	■	■	■	■	■	■
96	■	■	■	■	■	■	■	■
97	■	■	■	■	■	■	■	■
98	■	■	■	■	■	■	■	■
99	■	■	■	■	■	■	■	■
100	■	■	■	■	■	■	■	■

12. Aneks

Nr	Koszt całkowity z perspektywy NFZ (PLN)			Koszt całkowity z perspektywy wspólnej (PLN)			Różnica w koszcie, persp. NFZ			Różnica w koszcie, persp. wspólna				
	Egzysta@	Gabapentyna	Amitryptylina	Wenlafaksyna	Egzysta@	Gabapentyna	Amitryptylina	Wenlafaksyna	vs gabapentyna	vs amitryptylina	vs wenlafaksyna	vs gabapentyna	vs amitryptylina	vs wenlafaksyna
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														















### 12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 13. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	lipiec 2019 (aktualizacja cen leków: lis'19)
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 listopada 2019)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje 29 czerwca 2019
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.1.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 7-Tabela 8.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 7-Tabela 8.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 7-Tabela 8.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 6.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 6.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 7-Tabela 8.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 2.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 9., Tabela 10	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	Nie dotyczy	-	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci</li> </ul>	TAK	Rysunek 6.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	Nie dotyczy	-	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy	-	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	-	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
<b>pkt 2</b>	<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>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.1.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	-	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	-	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	-	-

<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.