

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2013

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
Polska

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	6
1 CEL ANALIZY	8
2 METODY	9
2.1 Technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy.....	9
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	9
2.4 Model.....	10
2.5 Populacja.....	12
2.6 Dane wejściowe.....	12
2.6.1 Wyniki zdrowotne.....	12
2.6.1.1 Źródło danych.....	13
2.6.1.2 Prawdopodobieństwo remisji.....	13
2.6.1.3 Prawdopodobieństwo zaostrzenia.....	16
2.6.1.4 Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia.....	18
2.6.1.5 Działania niepożądane.....	21
2.6.1.6 Objawy zespołu odstawiennego.....	25
2.6.1.7 Zaburzenia snu.....	26
2.6.1.8 Prawdopodobieństwo zgonu.....	26
2.6.2 Koszty.....	28
2.6.2.1 Koszty leków antydepresyjnych.....	29
2.6.2.2 Epizod depresji.....	35
2.6.2.3 Okres remisji.....	38
2.6.2.4 Działania niepożądane.....	39
2.6.2.5 Objawy zespołu odstawiennego.....	45
2.6.2.6 Koszty pośrednie.....	48
2.6.3 Użyteczności.....	48
2.7 Dyskontowanie.....	50

2.8	Walidacja modelu	50
2.9	Analiza wrażliwości	50
3	WYNIKI	52
3.1	Scenariusz podstawowy.....	52
3.2	Analiza wrażliwości	55
4	OGRANICZENIA	65
5	DYSKUSJA	66
5.1	Metody	66
5.2	Wyniki	67
5.3	Wyniki innych analiz	67
6	WNIOSKI	70
7	ANEKS	71
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	71
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności	77
7.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	86
SPIS TABEL		89
SPIS RYCIN		93
PIŚMIENNICTWO		94

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASEX	kwestionariusz umożliwiający ilościową ocenę popędu płciowego, podniecenia, nawilżenia pochwy/erekcji, zdolności do osiągnięcia orgazmu i satysfakcji z orgazmu (ang. <i>Arizona Sexual Experience Scale</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DESS	skala objawów związanych z zespołem odstawiennym leczenia (ang. <i>Discontinuation Emergent Signs and Symptoms</i>)
DSM IV-TR	klasyfikacja <i>Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Text Revision</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAM-D	skala depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
LSEQ	kwestionariusz oceny snu Leeds (ang. <i>Leeds Sleep Evaluation Questionnaire</i>)
MADRS	Skala Depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery Åsberg Depression Rating Scale</i>)
MDD	depresja z dużymi napadami (ang. <i>major depressive disorder</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
Sex FX	kwestionariusz oceny wpływu na życie seksualne (ang. <i>Sex Effects Scale</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w porównaniu z fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, wenlafaksyną oraz komparatorem połączonym (uwzględniającym wymienione wyżej leki)

Metody

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika i pacjenta). Brano pod uwagę bezpośrednie koszty me-dyczne. Koszty pośrednie analizowano wyłącznie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Dla oceny kosztów i efektów przyjęto jednakowy, 2-letni horyzont czasowy analizy, zgodny z wytycznymi terapii depresji. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów.

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model stosowany uprzednio w innych państwach. Model adaptowano do warunków polskich, przyjmując polskie dane kosztowe dotyczące stosowanych leków antydepresyjnych, innych kosztów bezpośrednich leczenia depresji w trakcie epizodu i w remisji, kosztów leczenia działań niepożądanych antydepresantów oraz kosztów leczenia zaburzeń snu i zespołu odstawiennego po antydepresantach. Uwzględniono polskie dane demograficzne. Parametry skuteczności modelu zaczerpnięto z wyników przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu depresji typu MDD. Użyty model był już oceniany przez AOTM podczas ewaluacji poprzedniego wniosku refundacyjnego dla preparatu Valdoxan, złożonego w Ministerstwie Zdrowia 06/10/2011 roku.

Niepewność oszacowań poszczególnych parametrów badano w deterministycznej, prostej jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

[REDAKCYJNE CZARNOKĄTY]

Wyniki

Z perspektywy NFZ, [REDAKCYJNE CZARNOKĄTY] we wszystkich analizach z wyjątkiem porównania z wenlafaksyną wykazano dominację agomelatyny nad komparatorem. Względem wenlafaksyny, agomelatyna jest efektywna kosztowo. Wartość ICUR, tj. 6 865 zł/QALY nie przekracza progu efektywności kosztów wynoszącego 111 381 zł/QALY.

spowoduje dominację agomelatyny również nad wenlafaksyną.

Po uwzględnieniu kosztów pacjentów agomelatyna nadal dominuje nad sertralina, paroksetyną i komparatorem połączonym, natomiast jest efektywna kosztowo względem fluoksetyny i wenlafaksyny odpowiednio 1 467,02 zł/QALY i 31 077,52 zł/QALY.

agomelatyna dominuje dodatkowo nad fluoksetyną a ICUR dla porównania agomelatyny z wenlafaksyną zmniejsza się do poziomu 23 842,93 zł/QALY.

Wnioski

Agomelatyna w porównaniu do 4 refundowanych leków antydepresyjnych w Polsce o największym udziale w refundacji, tj. sertraliny, wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny jest efektywna kosztowo zgodnie z progiem efektywności kosztowej określonym ustawą. prowadzi z perspektywy NFZ do dominacji agomelatyny nad wszystkimi pozostałymi komparatorami.

Słowa kluczowe

agomelatyna, Valdoxan®, leki antydepresyjne, depresja

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania agomelatyny (Valdoxan®, Servier) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (typu MDD) u dorosłych.

Zgodnie z uzasadnieniem zamieszczonym w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku komparatorem dla agomelatyny jest fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna oraz komparator połączony.¹

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Osoby pełnoletnie z dużym epizodem depresyjnym (czyli tzw. depresją typu MDD, ang. <i>major depressive disorder</i>)
Interwencja	Agomelatyna (Valdoxan®), w dawce 25-50 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci tabletek doustnych
Komparator	Leki antydepresyjne finansowane z budżetu państwa (grupa ATC: N06A), z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych (tzw. badaniach head-to-head): <ul style="list-style-type: none">• fluoksetyna• paroksetyna• sertralina• wenlafaksyna• komparator połączony*
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• koszty,• lata życia skorygowane o jakość (QALY),• inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR)

* Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki antydepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie w porównaniu z agomelatyną: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna.

2 METODY

2.1 Technika analityczna

Analizie ekonomicznej nadano formę analizy użyteczności-kosztów (ang. *cost-utility analysis*).

Analiza efektywności - kosztów- nie jest odpowiednią metodą analityczną w odniesieniu do depresji, gdyż trudno jest wyodrębnić jedną jednostkę fizyczną oceny wyników leczenia depresji. Efekty terapii depresji są liczne i wszystkie wpływają na jakość życia pacjenta. Wyrażenie wyników zdrowotnych przy pomocy lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life years*) pozwoliło na uwzględnienie w modelu zmian jakości życia związanych ze znajdowaniem się w różnych stanach zdrowia (epizod depresji, remisja, brak depresji, zgon) oraz zmian jakości życia związanych z wystąpieniem takich zdarzeń, jak: działania niepożądane leków antydepresyjnych, zespół odstawienny po lekach antydepresyjnych czy zaburzenia snu.

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model autorstwa renomowanego dostawcy rozwiązań HTA (██████████), wykorzystany wcześniej m.in. w Szwecji, Finlandii i Grecji.^{42,49,51} Zadanie analityczne polegało na wprowadzeniu polskich danych kosztowych oraz weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz zgodnie z wynikami przeprowadzonej uprzednio analizy klinicznej.²

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami,³ analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

2.3 Horyzont czasowy analizy

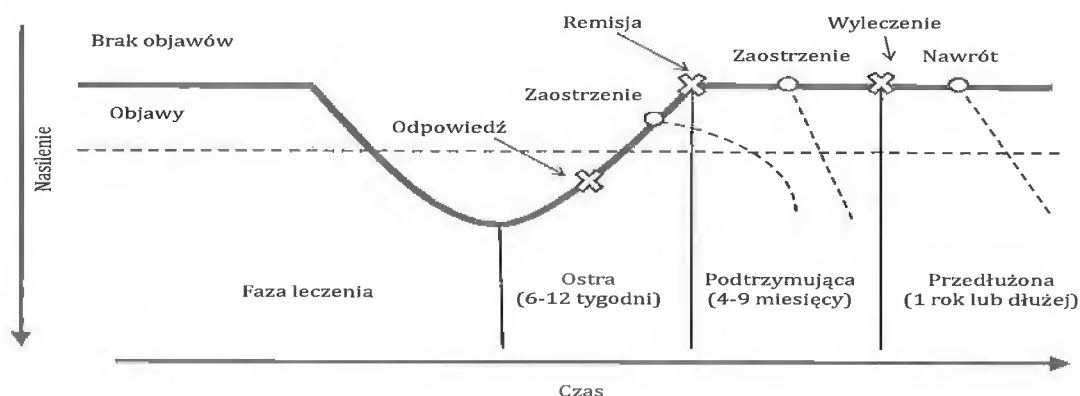
W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych w modelu założono 2-letni horyzont czasowy. Zgodnie z praktyką kliniczną⁵ taki horyzont czasowy jest wystarczający do zaobserwowania epizodu depresji, ewentualnych zaostrzeń i nawrotów (Ryc. 1, Tab. 2). Horyzont czasowy był taki sam dla wyników zdrowotnych, jak i kosztów.

Dodatkowo, zgodnie z aktualnymi regulacjami prawnymi horyzont dwuletni jest również zgodny z okresem obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.

Tab. 2
Czas leczenia depresji na podstawie Świącicki 2006.⁴

Faza terapii	Czas trwania terapii
Faza aktywnego leczenia	6-10 tygodni
Faza utrwalania poprawy	6-9 miesięcy
Faza zapobiegania nawrotom	12-36 miesięcy (lub dłużej)

Ryc. 1
Fazy leczenia depresji (oprac. własne na podstawie Quaseem 2008⁵).



2.4 Model

Model przygotowany przez firmę [REDAKTOWANE] na zlecenie producenta leku agomelatyna i stosowany wcześniej w innych państwach, został zaadaptowany do warunków polskich.^{6,7} Użyty model był już oceniany przez AOTM podczas ewaluacji poprzedniego wniosku refundacyjnego dla preparatu Valdoxan, złożonego w Ministerstwie Zdrowia 06/10/2011 roku.

W opartym na łańcuchach Markowa modelu wyróżniono sześć stanów zdrowia: epizod depresji (pacjent bez leczenia), epizod depresji (pacjent w trakcie leczenia), remisja (pacjent w trakcie leczenia), remisja (pacjent bez leczenia), bez depresji oraz zgon (porównaj Ryc. 2).

Pacjent przyjmujący leki antydepresyjne, czy to w trakcie epizodu depresji, czy w trakcie remisji objawów, może zaprzestać leczenia. Ryzyko zaprzestania przyjmowania leku antydepresyjnego jest specyficzne dla każdej substancji. W przypadku przerwania leczenia, istnieje określone ryzyko wystąpienia u chorego objawów odstawiennych. Objawy odstawienia mogą wystąpić również u pacjenta kończącego terapię przy przejściu ze stanu „remisja (pacjent w trakcie leczenia)” do stanu „bez depresji”.

Stanem wejściowym do modelu jest stan depresji w trakcie leczenia. Ze stanu depresji pacjent może przemieścić się do stanu „remisja”. Chory w remisji może mieć zaostrzenie choroby i doświadczyć nowego epizodu depresji lub może wyzdrowieć i przemieścić się do stanu „bez depresji” (po spędzeniu sześciu miesięcy w stanie „remisja”).

W przypadku nawrotu pacjent zawsze rozpoczyna leczenie lekiem stosowanym uprzednio. Pacjenci w stanie „bez depresji” mogą doświadczyć nawrotu choroby i przejść do stanu „epizod depresji, pacjent w trakcie leczenia”.

W każdym ze stanów modelu istnieje określone ryzyko zgonu. Ryzyko to jest identyczne i równe populacyjnemu dla wszystkich stanów z wyjątkiem stanu „epizod depresji”, gdzie ryzyko populacyjne jest skorygowane o czynnik uwzględniający zwiększone ryzyko samobójstwa.

Prawdopodobieństwo zgonu, zaostrzenia depresji oraz remisji jest niezależne od czasu spędzonego w danym stanie. Prawdopodobieństwo zaostrzenia depresji oraz prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia zostały zaimplementowane przy zastosowaniu funkcji Weibulla.

W trakcie depresji (zarówno leczonej, jak i nieleczonej) pacjent może doświadczyć zaburzeń snu. Chorzy przyjmujący leki antydepresyjne (zarówno w trakcie epizodu depresji, jak i w trakcie remisji) mogą doświadczyć działań niepożądanych. Epizody działań niepożądanych są związane z utratą użyteczności stanu zdrowia oraz kosztami leczenia działań niepożądanych.

Leczenie antydepresyjne jest prowadzone zarówno w trakcie epizodu depresji, jak i w czasie remisji. Począwszy od drugiego epizodu depresji, przez drugi i kolejne okresy remisji, koszty podawanych leków są zwiększone, aby odpowiadać zwiększonej dawce leku.

Tab. 3 zawiera charakterystykę podstawowych parametrów modelu ekonomicznego.

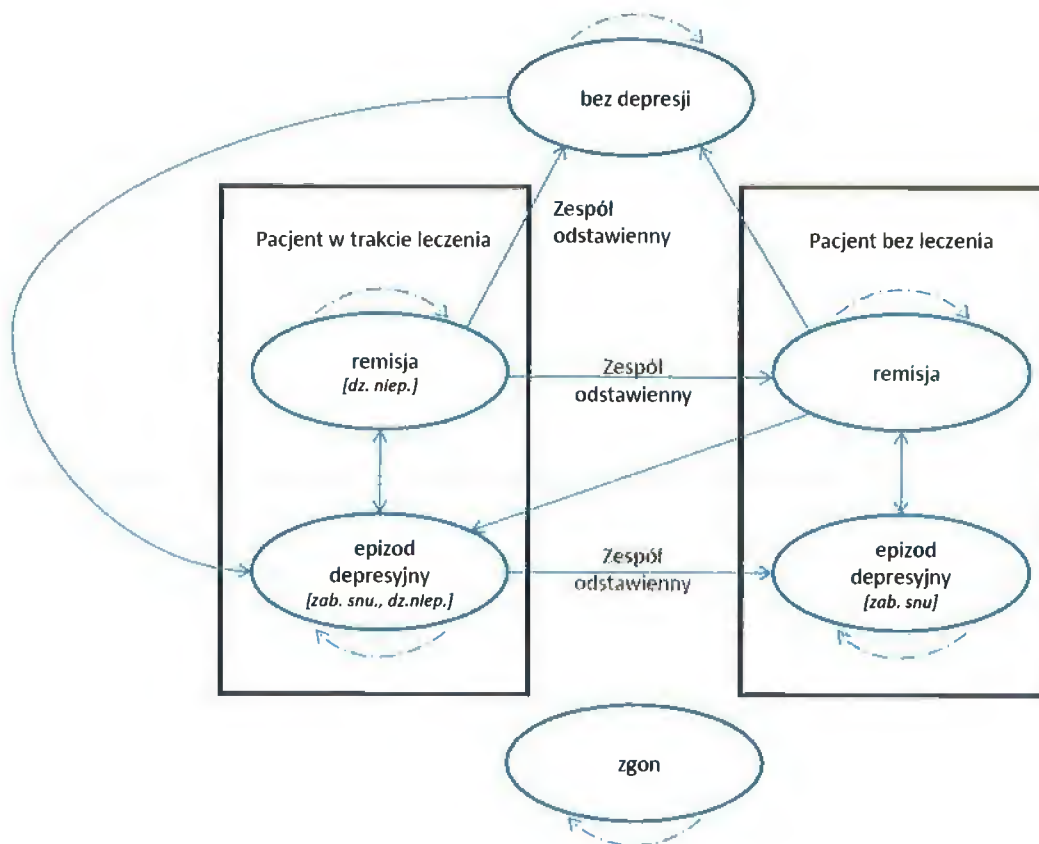
Tab. 3
Podstawowe parametry modelu ekonomicznego depresji wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

Parametr	Charakterystyka
Typ modelu	Stochastyczny
Stany	<ul style="list-style-type: none">• epizod depresji (pacjent bez leczenia)• epizod depresji (pacjent w trakcie leczenia)• remisja (pacjent w trakcie leczenia)• remisja (pacjent bez leczenia)• bez depresji• zgon
Inne zdarzenia uwzględnione w modelu	<ul style="list-style-type: none">• działania niepożądane (zaparcia, biegunka, objawy dyspeptyczne, bóle głowy, nudności, senność, zaburzenia seksualne)• zaburzenia snu• objawy odstawienne
Komparator	sertralina, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna, połączony* (sertralina, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna)
Długość cyklu	1 miesiąc
Horyzont czasowy	2 lata (24 cykle)

* Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki antydepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna.

Ryc. 2

Schemat modelu depresji wykorzystanego w analizie. Do stanu pochłaniającego „zgon” można przejść z każdego stanu wyróżnionego w modelu (zab. snu. – zaburzenia snu, dz. niep. – działania niepożądane).



zab. snu. – zaburzenia snu, dz. niep. – działania niepożądane

2.5 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ciężkim epizodem depresyjnym w przebiegu depresji typu MDD. Na podstawie randomizowanych badań skuteczności agomelatyny średnią wieku populacji można określić na ok. 42 lata. Oszacowanie to jest zgodne z obserwacjami dt. występowania depresji wśród pacjentów lekarzy rodzinnych w Polsce.⁸

2.6 Dane wejściowe

2.6.1 Wyniki zdrowotne

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie wyników zdrowotnych:

- remisję depresji,
- zaostrzenie depresji,
- zaprzestanie leczenia,
- zespół odstawienny,
- działania niepożądane leków antydepresyjnych (agomelatyny, sertraliny i wenlafaksyny),
- zaburzenia snu.

2.6.1.1 Źródło danych

Wszystkie użyte w modelu dane dotyczące skuteczności terapii zostały zaczerpnięte z randomizowanych badań klinicznych.

Za źródło danych do modelu ekonomicznego posłużył przegląd systematyczny badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w terapii depresji typu MDD w porównaniu do sertraliny, wenlafaksyny, fluoksetyny i paroksetyny wykonany uprzednio przez autorów analizy klinicznej.² Dane dotyczące prawdopodobieństwa zaostrzenia depresji – z badania o długim okresie obserwacji – Goodwin 2009.⁹ Badanie Goodwin zidentyfikowano na podstawie przeglądów wtórnych.

2.6.1.2 Prawdopodobieństwo remisji

W przeciwieństwie do częstości nawrotów depresji, gdzie dostępne są długookresowe dane z badania Goodwin 2009, w odniesieniu do częstości remisji – takich długookresowych danych brak (w fazie przedłużonej badania Lemoine 2007¹⁰ nie raportowano wyników skali HAM-D₁₇). Źródło danych dotyczących prawdopodobieństwa remisji i wykonane założenia opisano poniżej.

Agomelatyna vs sertralina

Do oceny prawdopodobieństwa remisji w trakcie leczenia agomelatyną lub sertralina wykorzystano dane z jedyne randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio oba wymienione leki – Kasper 2010.¹¹ Remisję w skali HAM-D₁₇ w badaniu Kasper 2010 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów w ocenianej skali (brak zaburzeń depresyjnych) (Tab. 4).

Tab. 4

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
Kasper 2010	49	150	32,7	45	156	28,8	0,469	1,13 (0,81; 1,59) p=0,47

Agomelatyna vs wenlafaksyna

Do oceny prawdopodobieństwa remisji w trakcie leczenia agomelatyną lub wenlafaksyną wykorzystano dane z jedyne randomizowanego badania klinicznego

porównującego bezpośrednio oba wymienione leki i raportującego wynik skali HAM-D – Lemoine 2007. Pozostano przy danych zamieszczonych przez twórców modelu ze względu na brak danych dla remisji wg skali HAM-D₁₇. W innym badaniu agomelatyny vs wenlafaksyna oceniono remisję na podstawie skali MADRS, co było powodem wykorzystania danych występujących w modelu.

Po czterech tygodniach leczenia w badaniu Lemoine 2007, remisję depresji osiągnęło 28,9% (44 z 152) leczonych agomelatyną oraz 28,0% (37 z 132) leczonych wenlafaksyną (Tab. 5).

Tab. 5
Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
Lemoine 2007	44	152	28,9	37	132	28,0	0,864	1,03 (0,71; 1,49) p=0,86

Agomelatyna vs fluoksetyna

Remisję w skali HAM-D₁₇ w badaniu Hale 2010²⁴ definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów w ocenianej skali (brak zaburzeń depresyjnych). (Tab. 6).

Tab. 6
Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
Hale 2010	79	247	32,0	73	257	28,4	0,381	1,13 (0,86; 1,47), p=0,38

Agomelatyna vs paroksetyna

Remisję w skali HAM-D₁₇ w badaniu Loo 2002¹² definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 7 punktów w analizowanej skali po 8-tygodniowym okresie leczenia (brak zaburzeń depresyjnych). Natomiast remisję w badaniu CAGO178A2303¹³ definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali. Ze względu na różnice w definiowaniu punktu końcowego nie przeprowadzono metaanalizy, a do modelu ekonomicznego wstawiono dane z badania Loo 2002 (Tab. 7).

Tab. 7
Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p*	RR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
Loo 2002	41	135	30,4	37	144	25,7	0,424	1,18 (0,81;1,72) p=0,39
CAGO178A2303	9	162	5,6	37	163	22,7	<0,001	0,24 (0,12; 0,49) p<0,001

* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Loo 2002 nie było zaprojektowane aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę. W protokole z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono wyników istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy agomelatyną i paroksetyną.

Agomelatyna vs komparator połączony

W metaanalizie wykorzystano dane odnalezione w toku przeglądu systematycznego. Przy tak dużej heterogeniczności wyników łączna analiza danych jest możliwa tylko przy zachowaniu szczególnej rezerwy i ostrożności przy interpretacji wyników (Ryc. 3). Wykonano metaanalizę 3 badań po wykluczeniu badania CAGO178A2303 (Tab. 59, Ryc. 4). Remisję w skali HAM-D₁₇ w badaniu Loo 2002 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 7 punktów, w badaniach Hale 2010 i Kasper 2010 jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów, natomiast w badaniu CAGO178A2303 definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali. Przyczynę niejednorodności upatruję się w odmiennym zdefiniowaniu remisji w skali HAM-D₁₇ w badaniach Loo 2002, Hale 2010, Kasper 2010 (zakres) i badaniu CAGO178A2303 (konkretna wartość). (Tab. 8). Tym samym założono, że prawdopodobieństwo remisji będzie oszacowane na podstawie metaanalizy 3 badań.

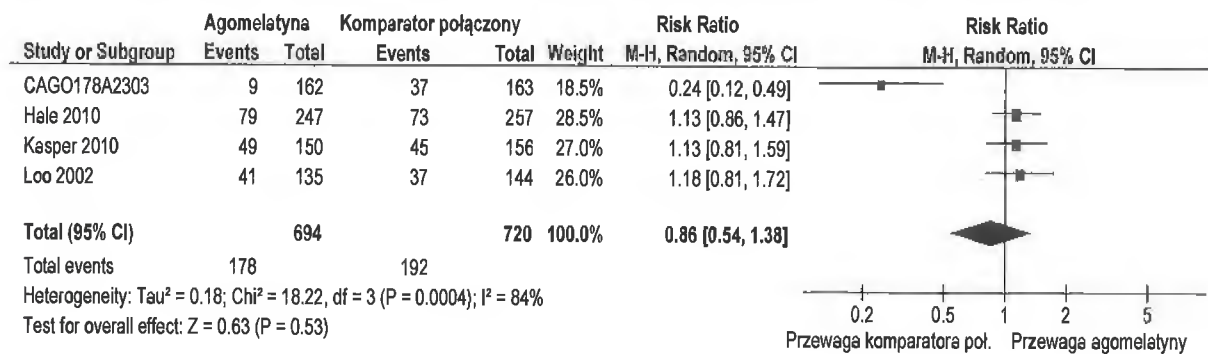
Tab. 8
Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D₁₇.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	Waga z metaanalizy (%)	RR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178 A2303 (paroksetyna)	9	162	5,6	37	163	22,7	<0,001	-	0,24 (0,12; 0,49) p<0,001
Kasper 2010 (sertralina)	49	150	32,7	45	156	28,8	0,469	29,1	1,14 (0,95; 1,37) p=0,16
Hale 2010 (fluoksetyna)	79	247	32	73	257	28,4	0,381	47,2	
Loo 2002 (paroksetyna)	41	135	30,4	37	144	25,7	0,424	23,6	
Średnia *	-	-	31,8	-	-	28,4	-	-	-

* odsetek dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych z wagą z metaanalizy, wartość dla komparatora po uwzględnieniu oszacowanego ryzyka względnego (RR) dla porównania.

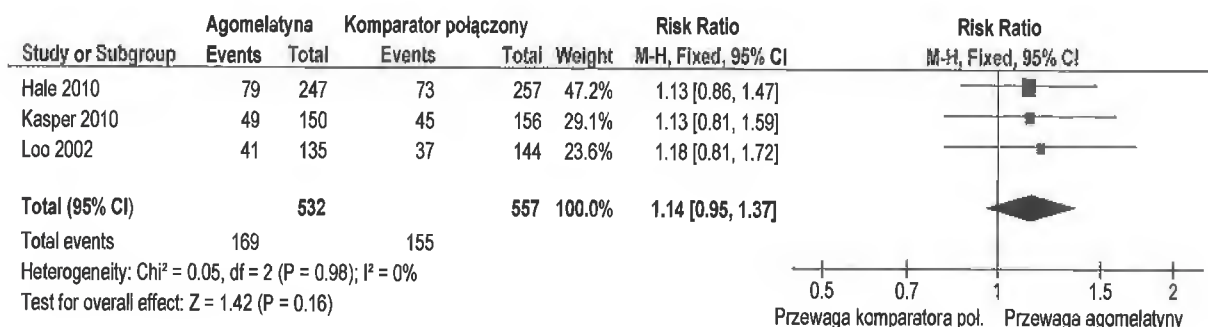
Ryc. 3

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D₁₇. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 4

Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D₁₇ (wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303). Miara wyników: ryzyko względne.



2.6.1.3 Prawdopodobieństwo zaostrzenia

Do chwili obecnej zidentyfikowano 3 badania agomelatyny z długim okresem obserwacyjnym, które raportowały występowanie zaostrzenia choroby (ang. *relapse*) (patrz Koesters 2013).¹⁴ W modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo zaostrzenia (ang. *relapse*) depresji oszacowano na podstawie danych z badania Goodwin 2009⁹ – jedyne opublikowanego w czasopiśmie naukowym, charakteryzującego się 24-tygodniowym okresem obserwacji, prawdopodobieństwem zaostrzenia, jako pierwszorzędownym punktem końcowym oraz raportującego wyniki w postaci krzywej Kaplana-Meiera (Ryc. 5). Dane z badania Goodwin 2009 (Ryc. 5) posłużyły do zbudowania krzywej przeżycia określonej rozkładem Weibulla (Ryc. 6).

Zaostrzenie depresji zostało zdefiniowane jako wystąpienie jednego z poniższych zdarzeń:

- ocena depresji według 17-punktowej skali HAM-D: 16 punktów lub więcej,
- utrata skuteczności leczenia w opinii badacza, zaobserwowana w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania,
- jakiegokolwiek samobójstwo lub próba samobójcza.

Funkcja przeżycia Weibulla została oszacowana według wzoru:

$$S(t) = e^{-\lambda t^\alpha} \text{ gdzie } \lambda = e^\beta$$

$S(t)$ oznacza odsetek pacjentów pozostających w remisji po czasie t , przy $S(0)=1$. Parametry krzywej Weibulla oszacowanej na podstawie badania Goodwin 2009 przedstawiono w Tab. 9.

W modelu ekonomicznym założono, że pacjenci leczeni pozostałymi lekami charakteryzują się identyczną krzywą przeżycia bez zaostrzenia depresji. Przyjęte założenie wynikało z braku danych z badań długookresowych, które porównywałyby prawdopodobieństwo nawrotu depresji pomiędzy agomelatyną a komparatorami.²

Chorzy przebywający w okresie remisji przez 6 kolejnych cykli (6 miesięcy), u których nie wystąpi zaostrzenie depresji lub zgon, przechodzą do stanu zdrowia (bez depresji).⁷

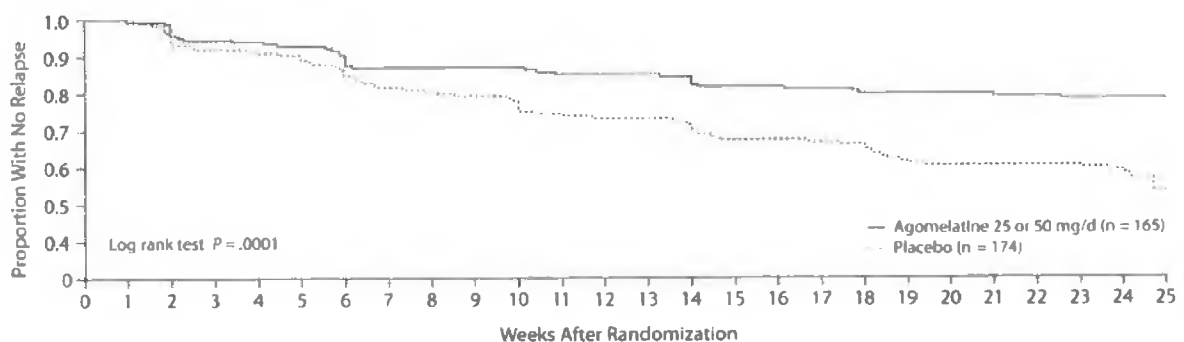
Tab. 9

Parametry rozkładu krzywej Weibulla - przeżycia bez zaostrzenia depresji, oszacowane na potrzeby modelu na podstawie danych z badania Goodwin 2009.

	Oszacowanie		Błąd standardowy	
	α	β	α	β
Agomelatyna w dawce 25 - 50 mg (w modelu, identyczne parametry przyjęto dla komparatorów)	0,789	-5,434	0,128	0,665

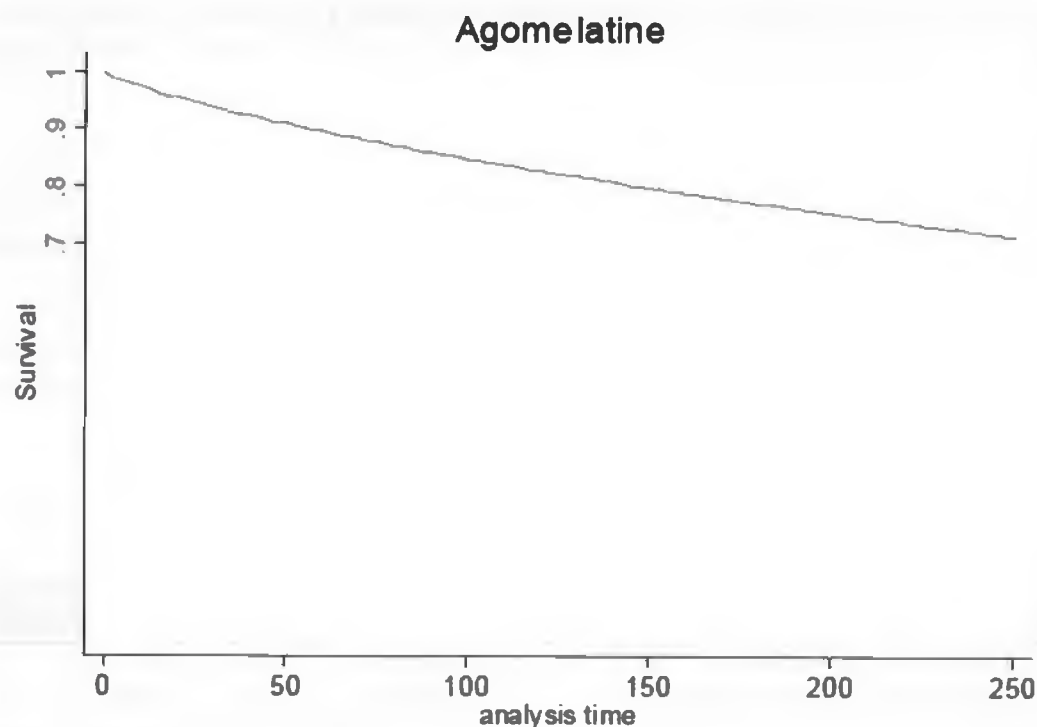
Ryc. 5

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Goodwin 2009: czas do zaostrzenia depresji wśród leczonych agomelatyną (n=165) w porównaniu do otrzymujących placebo (n=174), w trakcie 6-miesięcznej fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (Źródło: Goodwin 2009, Fig. 3).



Ryc. 6

Rozkład Weibulla opisujący czas do zaostrenia depresji, oszacowany dla agomelatyny i innych komparatorów aktywnych, na podstawie danych z badania Goodwin 2009.



2.6.1.4 Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia

Agomelatyna charakteryzuje się niskim odsetkiem zaprzestania leczenia w porównaniu z innymi lekami z grupy antydepresantów.

Autorzy modelu prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia agomelatyną oraz wenlafaksyną oszacowali na podstawie danych z badania Lemoine 2007 (CL3-035) i jego fazy przedłużonej, tj. łącznie z okresu 24 tygodni (dane z fazy przedłużonej nie zostały opublikowane). Rozkładem Weibulla przybliżono dane z całego 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Zaprzestanie leczenia było brane pod uwagę, jeżeli w opinii pacjenta było konsekwencją działań niepożądanych leku oraz braku jego skuteczności.

Funkcja przeżycia Weibulla została oszacowana według wzoru:

$$S(t) = e^{-\lambda t^\alpha} \text{ gdzie } \lambda = e^\beta$$

gdzie $S(t)$ oznacza odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po czasie t , przy $S(0)=1$. Parametry rozkładu krzywej Weibulla (α – kształtu, β – skali) oszacowanej na podstawie badania Lemoine 2007 przedstawiono w Tab. 10.

W badaniu 035 zaprzestanie leczenia agomelatyną miało miejsce relatywnie później niż w przypadku wenlafaksyny, czemu odpowiadają większe bezwzględne wartości oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla agomelatyny w porównaniu z wenlafaksyną.

Parametry krzywej dla pozostałych komparatorów (Tab. 10) zostały oszacowane na podstawie metodyki zaproponowanej przez autorów modelu, tj. na podstawie wartości ryzyka względnego między agomelatyną a komparatorem (Tab. 11). Wynikało to z braku dokładnych danych z badań dla różnych punktów czasowych. Oszacowanie zamieszczono w dołączonym do wniosku pliku excel. Otrzymane krzywe zostały przedstawione na Ryc. 8.

Tab. 10

Parametry rozkładu krzywej Weibulla – przeżycia bez zaprzestania leczenia, oszacowane na potrzeby modelu.

	Oszacowanie ^a		Źródło oszacowania
	α	β	
Agomelatyna	0,7658022	-6,050349	Oszacowanie autorów modelu na podstawie danych z różnych okresów badania
Wenlafaksyna	0,5437482	-4,200598	Oszacowanie autorów modelu na podstawie danych z różnych okresów badania
Sertralina	0,7658022	-5,159079925	Oszacowanie na podstawie RR (metodyka sugerowana przez autorów modelu)
Fluoksetyna	0,7658022	-5,912542583	
Paroksetyna	0,7658022	-5,912542583	
Komparator połączony	0,7658022	-5,688842872	

* parametry można zmieniać w modelu w komórce M1 (parametr alfa) oraz komórce M2 (parametr beta) w arkuszu 'A.1 Control (1)' dla agomelatyny i 'A.1 Control (2)' dla komparatora

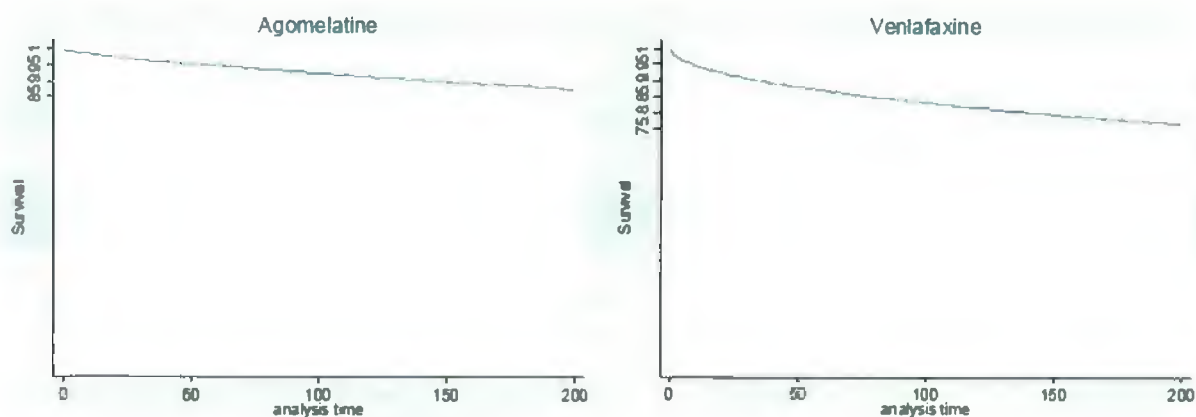
Tab. 11

Ryzyko względne dla zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych.

Badanie	Agomelatyna			Komparator			RR (95% CI)	Waga w metaanalizie	Czas trwania badania [dni]
	n	N	%	n	N	%			
Sertralina									
Kasper 2010	9	154	5,8%	22	159	13,8%	0,42 (0,20; 0,89)	1	42
Fluoksetyna									
022	17	133	12,8%	13	137	9,5%	0,87 (0,39; 1,95)	0,473	42
Hale 2010	17	252	6,7%	30	263	11,4%		0,527	56
Średni czas trwania (średnia ważona udziałem badania w metaanalizie)									49
Paroksetyna									
023	15	142	10,6%	16	138	11,6%	0,87 (0,59; 1,29)	0,349	42
Loo 2002	20	137	14,6%	21	147	14,3%		0,436	56
CAGO178 A2303	5	169	3,0%	10	168	6,0%		0,216	56
Średni czas trwania (średnia ważona udziałem badania w metaanalizie)									51
Komparator połączony									
022	17	133	12,8%	13	137	9,5%	0,70 (0,54; 0,90)	0,095	42
023	15	142	10,6%	16	138	11,6%		0,12	42
Hale 2010	17	252	6,7%	30	263	11,4%		0,217	56
Kasper 2010	9	154	5,8%	22	159	13,8%		0,16	42
Lemoine 2007	10	165	6,1%	25	167	15,0%		0,184	42
Loo 2002	20	137	14,6%	21	147	14,3%		0,15	56
CAGO178 A2303	5	169	3,0%	10	168	6,0%		0,074	56
Średni czas trwania (średnia ważona udziałem badania w metaanalizie)									48

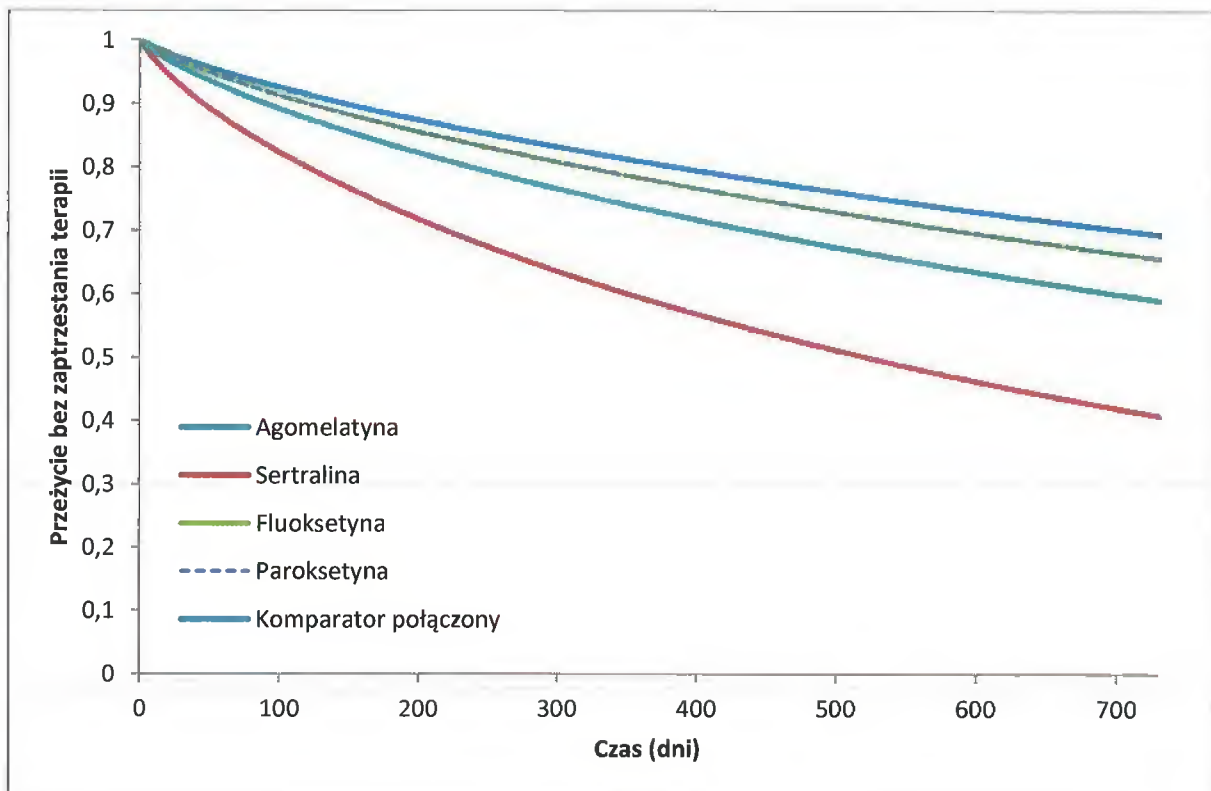
Ryc. 7

Krzywa przeżycia Weibulla czasu do zaprzestania leczenia, oszacowana dla agomelatyny i wenlafaksyny, na podstawie danych z badania CL3-035 (publikacja Lemoine 2007 oraz 18-tygodniowa faza przedłużona badania prowadzona metodą podwójnie ślepej próby).



Ryc. 8

Krzywa przeżycia Weibulla czasu do zaprzestania leczenia, oszacowana na podstawie ryzyka względnego między agomelatyną a komparatorami.



2.6.1.5 Działania niepożądane

W analizie ekonomicznej, zgodnie z trendem zapoczątkowanym przez inne analizy ekonomiczne dt. depresji, uwzględniono działania niepożądane leków antydepresyjnych.¹⁵ Wyróżniono następujące kategorie działań niepożądanych: zaparcia, biegunkę, objawy dyspeptyczne, nudności, senność, bóle głowy oraz zaburzenia seksualne.

Ponieważ zaburzenia snu są wyróżnione w modelu ekonomicznym jako oddzielna kategoria wyników zdrowotnych, nie były uwzględniane po raz kolejny w obrębie działań niepożądanych.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych w pierwszej kolejności pochodziły z publikacji z badań. Dane te zostały uzupełnione przez zleceniodawcę, który był sponsorem badań oraz na podstawie publikacji Maniadakis 2013. Publikacja ta podawała wartości z badań, których nie było w publikacji pierwotnej. Zmiany dotyczyły prawdopodobieństwa zaburzeń seksualnych i snu, które określono na podstawie kwestionariuszy.

Agomelatyna vs sertralina

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych podczas terapii agomelatyną oraz sertralina było bezpośrednio porównywane w badaniu Kasper 2010. W publikacji raportowano tylko działania niepożądane, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów w jednej z grup badanych. Tym samym dane z badania Kasper 2010 o odsetku pacjentów doświadczających pozostałych działań niepożądanych uzupełnił zleceniodawca.

Agomelatyna vs wenlafaksyna

Z kolei, prawdopodobieństwo działań niepożądanych podczas terapii agomelatyną oraz wenlafaksyną było bezpośrednio porównywane w badaniu Lemoine 2007 oraz Kennedy 2008.¹⁶ Dane o prawdopodobieństwie występowania zaburzeń seksualnych w badaniu Lemoine 2007 w grupie stosujących wenlafaksynę pochodzą z publikacji Maniadakis 2013. Ze względu na brak danych o częstości zaburzeń seksualnych w grupie z agomelatyną w publikacji Maniadakis 2013 tylko z badania Lemoine 2007, do modelu wstawiono średnią wartość dla agomelatyny z kilku badań, którą zamieścili autorzy publikacji.

Zgodnie z analizą kliniczną działania niepożądane raportowano również w badaniu Kennedy 2008. W publikacji zamieszczono informację dotyczącą odsetków pacjentów zgłaszających ból głowy i nudności. Prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych w grupie stosujących agomelatynę oszacowano jako średnią ważoną wagą przypisaną w wykonanej metaanalizie, natomiast wartość dla komparatora stosując uzyskane w ramach metaanalizy RR.²

Agomelatyna vs fluoksetyna

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych dla tego porównania pochodziło z badania Hale 2010. Było to jedyne badanie włączone do analizy klinicznej raportujące odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi uwzględnionych w modelu dla porównania agomelatyna vs fluoksetyna. Dane zamieszczono w Tab. 14.

Agomelatyna vs paroksetyna

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych dla tego porównania pochodziły z badania Loo 2002¹² oraz z badania CAGO178A2303. Były to jedyne badania włączone do analizy klinicznej raportujące odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu dla porównania agomelatyna vs paroksetyna. Dane zamieszczono w Tab. 15.

W dokumencie dla badania CAGO178A2303 raportowano zgłoszenie zaburzeń seksualnych przez 3 pacjentów (1,8%) otrzymujących agomelatynę i 21 pacjentów (12,7%) otrzymujących paroksetynę. W tym samym dokumencie raportowano wyniki z kwestionariusza ASEX (oceniającego funkcje seksualne) wskazujące na brak różnicy dotyczącej funkcji seksualnych pomiędzy agomelatyną a paroksetyną. Do modelu wstawiono dane z badania CAGO178A2303 ze względu na charakter zgłaszanego zdarzenia.

Agomelatyna vs komparator połączony

Częstości dla komparatora połączonego oszacowano na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej², tj. danych opublikowanych z wyjątkiem danych dla zaburzeń seksualnych. Wartości dla parametrów zostały oszacowane poprzez metaanalizę dostępnych danych (Tab. 16). Częstość występowania zaburzeń seksualnych przyjęto jako średnią arytmetyczną dla 3 komparatorów ujętych w analizie Maniadakis 2013.

Tab. 12

Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub sertralina (Źródło: badanie Kasper 2010/raport z badania klinicznego CL3-20098-046).

Działanie niepożądane	Częstość występowania (%) podczas terapii	
	Agomelatyna	Sertralina
Zaparcia	1,3	0,6
Biegunka	3,9	5,7
Objawy dyspeptyczne	b.d.	b.d.
Nudności	4,6	4,4
Senność	2,6	1,3
Ból głowy	8,6	10,1
Zaburzenia seksualne	0,7	1,9

b.d. – brak danych

Tab. 13

Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub wenlafaksyną (Źródło: badanie Lemoine 2007, Kennedy 2008).

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)	
	Agomelatyna	Wenlafaksyna
Zaparcia	3,6	4,2
Biegunka	4,8	1,8
Objawy dyspeptyczne†	2,4	2,4
Nudności*	8,9	20,8
RR=0,43 (0,17; 1,09)		
Kennedy 2008	11,7	17,1
Lemoine 2007	6,0	22,6
Senność	3,6	4,8
Ból głowy*	9,8	10,0
RR=0,98 (0,61; 1,58)		
Kennedy 2008	10,2	7,9
Lemoine 2007	9,6	11,9
Zaburzenia seksualne‡	0,5	1,8

* odsetek dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych z wagą z metaanalizy, wartość dla wenlafaksyny po uwzględnieniu oszacowanego ryzyka względnego (RR) dla porównania; ‡ na podstawie Maniadakis 2013; † dane zleceniodawcy

Tab. 14

Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub fluoksetyną (Źródło: badanie Hale 2010)

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)	
	Agomelatyna	Fluoksetyna
Zaparcia	3,2	1,1
Biegunka	2,8	2,7
Objawy dyspeptyczne	b.d	b.d
Nudności	8,0	11,4
Senność	6	3,4
Ból głowy	16,0	11,4
Zaburzenia seksualne	b.d	b.d

b.d. – brak danych

Tab. 15

Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub paroksetyną (Źródło: badanie Loo 2002,).

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)		Waga z metaanalizy (patrz analiza kliniczna)
	Agomelatyna	Paroksetyna	
Zaparcia	b.d	b.d	-
Biegunka	3,6	4,1	-
Objawy dyspeptyczne	b.d	b.d	-
Nudności*	4,5	16,2	-
RR=0,28 (0,16; 0,49)			
Loo 2002	2,9	17,0	0,471
CAGO178 A2303	6,0	16,3	0,529
Senność*	5,8	8,6	-
RR=0,67 (0,37; 1,20)			
Loo 2002	2,9	7,5	0,414
CAGO178 A2303	7,8	9,0	0,586
Ból głowy*	11,4	15,6	-

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)		Waga z metaanalizy (patrz analiza kliniczna)
	Agomelatyna	Paroksetyna	
RR=0,73 (0,48; 1,13)			
Loo 2002	6,6	8,2	0,271
CAGO178 A2303	13,2	18,7	0,729
Zaburzenia seksualne	1,8	12,7	-

* odsetki dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych z wagą z metaanalizy, wartości dla paroksetyny poprzez uwzględnienie wartości ryzyka względnego (RR); b.d – brak danych

Tab. 16
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub komparatorem połączonym.

Działanie	Odsetek pacjentów (%)		Waga z metaanalizy (patrz analiza kliniczna)
	Agomelatyna	Komparator połączony	
Zaparcia: RR=1,44 (0,65; 3,20)			
Hale 2010	3,2	1,1	0,296
Lemoine 2007	3,6	4,2	0,704
Średnia	3,5	2,4	-
Biegunka: RR=1,09 (0,63; 1,87)			
Hale 2010	2,8	2,7	0,28
Kasper 2010	3,9	5,7	0,361
Lemoine 2007	4,8	1,8	0,122
Loo 2002	3,6	4,1	0,237
Średnia	3,7	3,4	-
Objawy dyspeptyczne (niestrawność)			
Lemoine 2007	2,4	2,4	-
Nudności: RR=0,41 (0,25; 0,68)			
CAGO178 A2303	6,0	16,3	0,199
Hale 2010	8,0	11,4	0,235
Kennedy 2008	11,7	17,3	0,224
Lemoine 2007	6,0	22,6	0,206
Loo 2002	2,9	17,0	0,136
Średnia	7,3	17,9	-
Senność: RR=0,91 (0,59; 1,39)			
CAGO178 A2303	7,8	9,0	0,355
Hale 2010	6,0	3,4	0,207
Lemoine 2007	3,6	4,8	0,188
Loo 2002	2,9	7,5	0,25
Średnia	5,4	5,9	-
Ból głowy: RR= 0,98 (0,77; 1,24)			
CAGO178 A2303	13,2	18,7	0,263
Hale 2010	16,0	11,4%	0,247
Kasper 2010	8,6	10,1	0,132
Kennedy 2008	10,2	7,9	0,092
Lemoine 2007	9,6	11,9	0,168
Loo 2002	6,6	8,2	0,098
Średnia†	11,8	12,6	-
Zaburzenia seksualne			
Wenlafaksyna		1,8	-
Fluoksetyna	0,5	0,4	-
Sertralina		1,9	-
Średnia *	0,5	1,37	-

* średnia arytmetyczna na podstawie wartości zamieszczonych w publikacji Maniadakis 2013; † odsetki dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych z wagą z metaanalizy, wartości dla komparatora poprzez uwzględnienie wartości ryzyka względnego (RR).

2.6.1.6 Objawy zespołu odstawiennego

Objawy odstawienia związane z zaprzestaniem leczenia były raportowane dla wielu klas farmakologicznych leków antydepresyjnych.¹⁷ W jedynym randomizowanym badaniu klinicznym agomelatyny ukierunkowanym na ocenę objawów odstawiennych – Montgomery 2004¹⁸ (CL3-030), stwierdzono brak objawów odstawiennych u chorych, u których przerwano leczenie agomelatyną oraz obecność objawów odstawiennych u chorych, u których przerwano leczenie paroksetyną.¹⁸ Z kolei w badaniu Baldwin 2007, w którym porównywano obecność objawów odstawiennych po zaprzestaniu leczenia u chorych z depresją lub zaburzeniami nerwicowymi, stwierdzono, że objawy odstawienia po paroksetynie i wenlafaksynie są bardzo zbliżone.¹⁷ W innym randomizowanym badaniu klinicznym (Rosenbaum 1998), w którym porównywano nasilenie objawów odstawiennych po fluoksetynie, sertralinie i paroksetynie, stwierdzono, że sertralina i paroksetyna powodują znamienne statystycznie więcej objawów odstawiennych w porównaniu z fluoksetyną, natomiast różnice pomiędzy sertralina i paroksetyną nie są znamienne.¹⁹ W konsekwencji, w analizie ekonomicznej, założono że odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi po zaprzestaniu leczenia wenlafaksyną lub sertralina będzie zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniach klinicznych u chorych, którzy przerwali leczenie paroksetyną.

Odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi na podstawie danych z badania Montgomery 2004 założono na poziomie 0% dla agomelatyny i 20% dla paroksetyny, wenlafaksyny i sertraliny.

Odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi po fluoksetynie określono na 4,5% poprzez pomnożenie częstości występowania objawów po paroksetynie z badania Montgomery 2004 przez RR uzyskane z badania Rosenbaum 1998, tj. 0,23 (14%/60%).

Odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi dla komparatora połączonego określono na 17% (średnia ważona udziałem w refundacji), patrz Tab. 17.

Tab. 17
Odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi.

Porównanie	Udział w refundacji*	Agomelatyna	Komparator
vs sertralina	0,41615073	0	20%
vs wenlafaksyna	0,214257479	0	20%
vs fluoksetyna	0,193634851	0	5%
vs paroksetyna	0,17595694	0	20%
vs komparator połączony		0	17,00%†

* dziennych dawek w okresie styczeń-sierpień 2013; † średnia ważona udziałem w refundacji

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących częstość objawów zespołu odstawiennego dla sertraliny, wenlafaksyny, fluoksetyny oraz dużą różnicę w częstości

występowania między agomelatyną a komparatorami w analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych.

2.6.1.7 Zaburzenia snu

Zaburzenia snu były oceniane w badaniu bezpośrednio porównującym agomelatynę i wenlafaksynę – Lemoine 2007 oraz w badaniu porównującym agomelatynę i sertralinę – Kasper 2010. W obu badaniach korzystano ze skali subiektywnej oceny jakości snu - *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ).²⁰ Wyniki skali LSEQ mieszczą się w zakresie od 0 do 100, a im niższy wynik, tym lepsza jakość snu. Klinicznie istotne zaburzenia snu są zdefiniowane jako wynik domeny „Zasypianie” na poziomie 50 lub powyżej.

W badaniu Kasper 2010 wykazano statystycznie znaczącą przewagę agomelatyny nad sertralina w zakresie domeny „Zasypianie” kwestionariusza LSEQ po 2 tygodniach trwania badania (średnia różnica 7,40; 95%CI 3,38 do 11,41; $p < 0,001$), ale już po 4 i 6 tygodniach trwania badania różnice były nieznamiennie statystycznie. Dla obu leków założono częstość zaburzeń snu raportowaną w badaniu w publikacji Maniadakis 2013.

W publikacji Maniadakis 2013 raportowano zaburzenia snu na podstawie badania Lemoine 2007, wskazując, że zaburzenia snu dotyczą 2,4% pacjentów na wenlafaksynie i 0,7% pacjentów na agomelatynie. Wartość dla agomelatyny była średnią z 4 badań agomelatyny.

Ze względu na brak danych w publikacjach z badań porównujących agomelatynę z fluoksetyną i paroksetyną pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń snu założono, że prawdopodobieństwo zaburzeń snu w tych porównaniach będzie takie jak w publikacji Maniadakis 2013. Dane zebrano w Tab. 18.

Tab. 18
Prawdopodobieństwo zaburzeń snu (na podstawie Maniadakis 2013).

Porównanie	Udział w refundacji ‡	Agomelatyna [%]	Komparator [%]
vs sertralina	0,41615073	0,7	1,9
vs wenlafaksyna	0,214257479	0,7	2,4
vs fluoksetyna	0,193634851	0,7	1,9
vs paroksetyna	0,17595694	0,7	0,7†
vs komparator złożony	-	0,7	1,8*

* średnia ważona udziałem w refundacji; † założenie; ‡ dawek w okresie styczeń-sierpień 2013

2.6.1.8 Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w zależności od wieku oparto na danych Głównego Urzędu Statystycznego – tablicach trwania życia dla 2012 roku (Tab. 19).²¹

Zakładano, że średni wiek chorego wchodzącego do modelu jest zgodny ze średnią ważoną wieku uczestników wszystkich randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny³ i wynosi 42 lata (dokładnie 42,36).

Metaanaliza 249 badań obserwacyjnych z różnych państw wskazała, że chorzy w depresji mają zwiększone ryzyko podjęcia próby samobójczej, a w konsekwencji zgonu. Wspomniane ryzyko zgonu wzrasta ok. 20,35 razy w porównaniu do ryzyka zgonu w populacji ogólnej.²²

Tab. 19
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w zależności od wieku (Źródło: GUS 2012).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu kobiet	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzn	Oszacowanie średniej na potrzeby modelu
0	0,00426	0,00503	0,004645
1	0,00021	0,00031	0,00026
2	0,00015	0,00025	0,0002
3	0,00012	0,00020	0,00016
4	0,00010	0,00016	0,00013
5	0,00010	0,00014	0,00012
6	0,00009	0,00012	0,000105
7	0,00009	0,00012	0,000105
8	0,00009	0,00012	0,000105
9	0,00008	0,00012	0,0001
10	0,00009	0,00012	0,000105
11	0,00010	0,00012	0,00011
12	0,00011	0,00013	0,00012
13	0,00013	0,00016	0,000145
14	0,00016	0,00022	0,00019
15	0,00018	0,00033	0,000255
16	0,00021	0,00047	0,00034
17	0,00023	0,00064	0,000435
18	0,00024	0,00080	0,00052
19	0,00024	0,00091	0,000575
20	0,00024	0,00097	0,000605
21	0,00023	0,00099	0,00061
22	0,00023	0,00100	0,000615
23	0,00023	0,00102	0,000625
24	0,00022	0,00106	0,00064
25	0,00022	0,00109	0,000655
26	0,00022	0,00111	0,000665
27	0,00024	0,00111	0,000675
28	0,00027	0,00112	0,000695
29	0,00031	0,00114	0,000725
30	0,00033	0,00120	0,000765
31	0,00036	0,00127	0,000815
32	0,00039	0,00136	0,000875
33	0,00043	0,00148	0,000955
34	0,00047	0,00162	0,001045
35	0,00053	0,00178	0,001155
36	0,00058	0,00196	0,00127
37	0,00065	0,00216	0,001405
38	0,00073	0,00238	0,001555
39	0,00082	0,00261	0,001715
40	0,00091	0,00287	0,00189
41	0,00103	0,00316	0,002095
42	0,00115	0,00348	0,002315
43	0,00129	0,00384	0,002565
44	0,00145	0,00425	0,00285
45	0,00164	0,00470	0,00317
46	0,00185	0,00521	0,00353
47	0,00208	0,00578	0,00393
48	0,00233	0,00640	0,004365

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu kobiet	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzn	Oszacowanie średniej na potrzeby modelu
49	0,00261	0,00708	0,004845
50	0,00291	0,00781	0,00536
51	0,00324	0,00859	0,005915
52	0,00358	0,00941	0,006495
53	0,00394	0,01029	0,007115
54	0,00433	0,01122	0,007775
55	0,00475	0,01220	0,008475
56	0,00519	0,01325	0,00922
57	0,00567	0,01436	0,010015
58	0,00619	0,01554	0,010865
59	0,00675	0,01678	0,011765
60	0,00735	0,01809	0,01272
61	0,00798	0,01946	0,01372
62	0,00864	0,02088	0,01476
63	0,00933	0,02236	0,015845
64	0,01006	0,02389	0,016975
65	0,01083	0,02549	0,01816
66	0,01166	0,02717	0,019415
67	0,01255	0,02896	0,020755
68	0,01353	0,03088	0,022205
69	0,01464	0,03298	0,02381
70	0,01591	0,03529	0,0256
71	0,01740	0,03785	0,027625
72	0,01914	0,04072	0,02993
73	0,02121	0,04394	0,032575
74	0,02366	0,04754	0,0356
75	0,02655	0,05157	0,03906
76	0,02994	0,05604	0,04299
77	0,03387	0,06098	0,047425
78	0,03837	0,06641	0,05239
79	0,04348	0,07234	0,05791
80	0,04921	0,07877	0,06399
81	0,05555	0,08570	0,070625
82	0,06253	0,09316	0,077845
83	0,07014	0,10115	0,085645
84	0,07840	0,10970	0,09405
85	0,08733	0,11883	0,10308
86	0,09698	0,12859	0,112785
87	0,10737	0,13901	0,12319
88	0,11856	0,15012	0,13434
89	0,13062	0,16199	0,146305
90	0,14352	0,17458	0,15905
91	0,15752	0,18808	0,1728
92	0,17245	0,20235	0,1874
93	0,18830	0,21739	0,202845
94	0,20508	0,23320	0,21914
95	0,22278	0,24977	0,236275
96	0,24138	0,26709	0,254235
97	0,26086	0,28515	0,273005
98	0,28120	0,30392	0,29256
99	0,30236	0,32337	0,312865
100	0,32429	0,34347	0,33388

2.6.2 Koszty

W scenariuszu podstawowym brano pod uwagę jedynie bezpośrednio koszty medyczne. Ze względu na wpływ depresji na produktywność, koszty pośrednie (m.in. koszty utraconej produktywności) zostały uwzględnione w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Pomiar zużycia najbardziej istotnego zasobu – hospitalizacji z powodu depresji – przeprowadzono w oparciu o istniejącą bazę danych – rocznik statystyczny Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.²³ Zaletą tego źródła danych jest duża wiarygodność zewnętrzna danych o długości okresu hospitalizacji z powodu depresji w Polsce.

W obrębie bezpośrednich kosztów medycznych zidentyfikowano:

- koszty bezpośrednie leczenia epizodu depresji (bez uwzględnienia kosztów leków),
- koszty bezpośrednie leczenia depresji w okresie remisji (bez kosztów leków),
- koszty leków (agomelatyny, sertraliny, wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny),
- koszty leczenia objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych (koszt wizyty lekarskiej, koszt dodatkowej farmakoterapii),
- koszty leczenia zaburzeń snu w trakcie epizodu depresji (koszt wizyty lekarskiej, koszt dodatkowej farmakoterapii),
- koszty leczenia działań niepożądanych po lekach antydepresyjnych (koszt wizyty lekarskiej, koszt dodatkowej farmakoterapii).

2.6.2.1 Koszty leków antydepresyjnych

2.6.2.1.1 Zużycie

W modelu zakładano, że leki antydepresyjne są przyjmowane w trakcie epizodu depresyjnego oraz w trakcie okresu remisji. Leczenie lekami antydepresyjnymi rozpoczyna się od najniższych zarejestrowanych dawek leków:

- 25 mg dla agomelatyny,
- 75 mg dla wenlafaksyny,
- 50 mg dla sertraliny,
- 20 mg dla fluoksetyny,
- 20 mg dla paroksetyny.

Porównanie z wenlafaksyną

Począwszy od kolejnego cyklu epizodu depresyjnego w modelu (dla przypomnienia – cykle w modelu mają długość 1 miesiąca), dawka leku jest zwiększana zgodnie z danymi empirycznymi z badania Lemoine 2007 (10,2% pacjentów w grupie z wenlafaksyną zaczyna przyjmować dawkę 150 mg wenlafaksyny, natomiast 13,9% pacjentów w grupie z agomelatyną zaczyna przyjmować dawkę 50 mg agomelatyny). Wzrost stosowanych dawek wiąże się z odpowiednim wzrostem kosztów.

Porównanie z sertralina

Począwszy od kolejnego cyklu epizodu depresyjnego w modelu (dla przypomnienia – cykle w modelu mają długość 1 miesiąca), dawka leku jest zwiększana zgodnie z danymi empirycznymi z badań Kasper 2010 (24,5% pacjentów w grupie z sertralina zaczyna przyjmować dawkę 100 mg, natomiast 25,3% pacjentów w grupie z agomelatyną

zaczyna przyjmować dawkę 50 mg agomelatyny). Wzrost stosowanych dawek wiąże się z odpowiednim wzrostem kosztów.

Porównanie z fluoksetyną

Począwszy od kolejnego cyklu epizodu depresyjnego w modelu, dawka leku jest zwiększana zgodnie z danymi empirycznymi z badania Hale 2010²⁴ (23% pacjentów w grupie z fluoksetyną zaczyna przyjmować dawkę 40 mg, natomiast 29% pacjentów w grupie z agomelatyną zaczyna przyjmować dawkę 50 mg agomelatyny). Wzrost stosowanych dawek wiąże się z odpowiednim wzrostem kosztów.

Porównanie z paroksetyną

Spśród badań porównujących agomelatynę z paroksetyną w żadnym nie raportowano odsetka pacjentów, u których zwiększono dawkę agomelatyny i paroksetyny. Tym samym założono, że odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki będzie taki sam dla obu leków. Tym samym założono, że zwiększenia dawki będzie potrzebowało 22,73% pacjentów (średnia arytmetyczna wartości: 13,9%, 23,5%, 29% - odsetek wymagających zwiększenia dawki agomelatyny w badaniach wykorzystanych dla pozostałych komparatorów).

Porównanie z komparatorem połączonym

Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki określono poprzez wyznaczenie średniej ważonej na podstawie dostępnych danych (dane dla 3 leków). Szczegóły zamieszczono w Tab. 20.

Tab. 20

Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki w grupie stosującej komparator połączony.

Badanie	Agomelatyna			Komparator			Wagi z metaanalizy
	N*	N	%	N*	N	%	
Lemoine 2007 (wenlafaksyna)	23	165	13,9	17	167	10,2	14,80%
Kasper 2010 (sertralina)	39	154	25,3	39	159	24,5	33,70%
Hale 2010 (fluoksetyna)	73	252	29	60	263	23	51,50%
Średnia ważona	-	-	25,52	-	-	21,61	-

* oszacowanie na podstawie populacji i odsetka

2.6.2.1.2 Ceny leków

Preparat Valdoxan®

Na potrzeby analizy ekonomicznej producent leku agomelatyna (Servier) zadeklarował cenę ex-factory netto 1 opakowania preparatu Valdoxan® (25 mg; 28 tabl.) na poziomie ██████████. Zgodnie z ustawą refundacyjną leki kwalifikują się do tej samej grupy limitowej, jeśli mają podobną skuteczność i mechanizm działania. Ze względu na inny profil bezpieczeństwa agomelatyny względem aktywnych komparatorów: sertraliny, wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny, inne wskazanie refundacyjne w porównaniu do

Koszt leków oszacowano na podstawie cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia z 25 października 2013 roku.²⁵ Koszt dawki leków oszacowano jako średnią ważoną udziałem w refundacji od stycznia do czerwca 2013 roku. Dane zestawiono w Tab. 24.

Szczegółowe dane zamieszczono:

- dla sertraliny w Tab. 25,
- dla wenlafaksyny w Tab. 26,
- dla fluoksetyny w Tab. 27,
- dla paroksetyny w Tab. 28.

Tab. 24
Koszt dawek komparatorów.

Substancja czynna	Dawka [mg]	Zrefundowane DDD styczeń-sierpień 2013†	Udział w refundacji	Koszt dawki NFZ [zł]	Koszt dawki perspektywa wspólna [zł]
Sertralina	50	32331094,26	41,62%	0,32258528	0,60729723
Wenlafaksyna	75	16645840,7	21,43%	0,59265874	1,07793383
Fluoksetyna	20	15043651,67	19,36%	0,32336359	0,74754459
Paroksetyna	20	13670240,1	17,60%	0,32132269	0,84841538
Komparator połączony*	-	-	-	0,38037908	0,77771783

* średnia ważona udziałem w refundacji DDD w okresie styczeń-sierpień 2013; † DDD wg WHO

Tab. 25
Zestawienie preparatów sertraliny.

Nazwa preparatu	EAN	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Limit [zł]	Udział w refundacji*	Koszt dawki 50 mg [zł]	Perspektywa wspólna
Asentra	5909990963218	30,86	30%	12,94	7,4%	0,323571429	1,102142857
Asentra	5909990963317	54,57	30%	25,87	3,1%	0,323392857	0,974464286
Asertin 100	5909990422685	29,06	30%	27,72	10,5%	0,323333333	0,484333333
Asertin 50	5909990422692	16,15	30%	13,86	22,2%	0,323333333	0,538333333
Miravil	5909990804344	13,29	30%	13,29	2,0%	0,31	0,443
Miravil	5909990804368	25,05	30%	25,05	1,1%	0,292166667	0,4175
Sertagen	5909990046621	28,24	30%	25,87	1,7%	0,323392857	0,504285714
Sertagen	5909990046690	14,83	30%	12,94	2,0%	0,323571429	0,529642857
Sertralina KRKA	5909990919888	12,15	30%	12,15	0,3%	0,283333333	0,405
Sertralina KRKA	5909990919987	22,76	30%	22,76	0,1%	0,2655	0,379333333
Sertraline Arrow	5909990641925	11,4	30%	11,4	0,0%	0,285	0,407142857
Sertralinum 123ratio	5909990049943	15,58	30%	13,86	0,0%	0,323333333	0,519333333
Sertralinum 123ratio	5909990049981	25,05	30%	25,05	0,0%	0,292166667	0,4175
Sertranorm	5909990663040	14,2	30%	13,86	1,3%	0,323333333	0,473333333
Sertranorm	5909990663163	27,91	30%	27,72	0,5%	0,323333333	0,465166667
Setaloft	5909990571925	13,86	30%	13,86	23,9%	0,323333333	0,462
Setaloft	5909990571963	29,06	30%	27,72	11,6%	0,323333333	0,484333333
Stimuloton	5909990994816	32,18	30%	13,86	1,7%	0,323333333	1,072666667
Zoloft	5909990753116	34,3	30%	12,94	3,5%	0,323571429	1,225
Zoloft	5909990753215	67,17	30%	25,87	0,8%	0,323392857	1,199464286
Zotral	5909990013982	20,56	30%	12,94	5,1%	0,323571429	0,734285714

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Nazwa preparatu	EAN	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Limit [zł]	Udział w refundacji*	Koszt dawki 50 mg [zł]	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Zotral	5909990569472	37,4	30%	25,87	1,2%	0,323392857	0,667857143
Średnia ważona udziałem w refundacji						0,322585275	0,607297229

* w okresie styczeń-sierpień 2013

Tab. 26
Zestawienie preparatów wenlafaksyny.

Nazwa preparatu	EAN	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Limit [zł]	Udział w refundacji*	Koszt dawki 75 mg [zł] Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Alventa	5909990047895	32,98	30%	24,29	5,6%	0,607142857	1,177857143
Alventa	5909990047956	61,17	30%	48,57	3,1%	0,607142857	1,092321429
Axyven	5909990660636	14,83	30%	12,14	0,6%	0,607142857	1,059285714
Axyven	5909990660643	28,52	30%	24,29	2,9%	0,607142857	1,018571429
Axyven	5909990660650	47,67	30%	47,67	2,3%	0,595892857	0,85125
Efectin ER 150	5909990494019	88,64	30%	48,57	2,1%	0,607142857	1,582857143
Efectin ER 75	5909990493913	59,55	30%	24,29	4,7%	0,607142857	2,126785714
Efevelon SR	5909990715299	13,81	30%	12,14	0,6%	0,607142857	0,986428571
Efevelon SR	5909990715350	25,54	30%	24,29	10,8%	0,607142857	0,912142857
Efevelon SR	5909990715374	50,12	30%	48,57	2,9%	0,607142857	0,895
Faxigen XL 150 mg	5909990721528	48,57	30%	48,57	1,1%	0,607142857	0,867321429
Faxigen XL 37	5909990721498	16,1	30%	12,14	0,2%	0,607142857	1,15
Faxigen XL 75 mg	5909990721504	29,55	30%	24,29	1,6%	0,607142857	1,055357143
Faxolet ER	5909990691760	13,78	30%	12,14	0,8%	0,607142857	0,984285714
Faxolet ER	5909990691883	49,42	30%	48,57	2,6%	0,607142857	0,8825
Faxolet ER	5909990691906	24,64	30%	24,29	6,7%	0,607142857	0,88
Jarvis 75	5909990077359	29,76	30%	26,02	0,3%	0,607	0,992
Lafactin	5909990673728	24,46	30%	12,14	0,3%	0,607142857	1,747142857
Lafactin	5909990673766	38,55	30%	24,29	2,3%	0,607142857	1,376785714
Lafactin	5909990673803	70,36	30%	48,57	0,8%	0,607142857	1,256428571
Olwexya	5909990663507	25,53	30%	24,29	0,0%	0,607142857	0,911785714
Oriven	5909990795789	19,24	30%	19,24	1,6%	0,481071429	0,687142857
Oriven	5909990795796	57,3	30%	57,3	0,5%	0,409285714	0,584693878
Oriven	5909990795802	10,37	30%	10,37	0,0%	0,518571429	0,740714286
Oriven	5909990795819	31,23	30%	31,23	0,1%	0,446122449	0,637346939
Oriven	5909990795826	32,55	30%	32,55	0,4%	0,406785714	0,58125
Oriven	5909990795833	99,08	30%	99,08	0,4%	0,353877551	0,505510204
Prefaxine	5909990727490	15,52	30%	12,14	0,8%	0,607142857	1,108571429
Prefaxine	5909990727506	29,55	30%	24,29	5,7%	0,607142857	1,055357143
Prefaxine	5909990727520	56,59	30%	48,57	2,8%	0,607142857	1,010535714
Symfaksin ER	5909990048106	31,98	30%	31,98	0,9%	0,399821429	0,571071429
Symfaksin ER	5909990048397	19,12	30%	19,12	3,6%	0,477857143	0,682857143
Symfaksin ER	5909990048403	9,46	30%	8,67	0,2%	0,607	0,946
Velafax	5909991093815	22,17	30%	12,14	0,8%	0,607142857	1,583571429
Velafax	5909991093822	43,68	30%	24,29	0,2%	0,607142857	1,56
Velafax	5909991093914	40,09	30%	24,29	1,6%	0,607142857	1,431785714
Velafax	5909991093921	80,35	30%	48,57	0,3%	0,607142857	1,434821429
Velafax XL	5909990626670	37,84	30%	24,29	2,8%	0,607142857	1,351428571
Velafax XL	5909990626724	70,64	30%	48,57	1,5%	0,607142857	1,261428571
Średnia ważona udziałem w refundacji						0,592658735	1,07793383

* w okresie styczeń-sierpień 2013

Tab. 27
Zestawienie preparatów fluoksetyny.

Nazwa preparatu	EAN	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Limit [zł]	Udział w refundacji*	Koszt tabletki 20 mg [zł] Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Andepin	5909991065515	18,42	30%	13,86	18,9%	0,323333333	0,614
Bioxetin	5909990372317	27,43	30%	13,86	19,3%	0,323333333	0,914333333
Deprexetin	5909990747610	28,17	30%	13,86	0,6%	0,323333333	0,939
Fluoksetyna EGIS	5909990776955	16,67	30%	12,94	7,9%	0,323571429	0,595357143
Fluoxetin Polpharma	5909990770311	19,93	30%	13,86	10,6%	0,323333333	0,664333333
Fluxemed	5909990742509	14,56	30%	13,86	3,7%	0,323333333	0,485333333
Seronil	5909990374311	16,5	30%	6,93	5,2%	0,323333333	1,1
Seronil	5909990374328	48,03	30%	23,1	2,1%	0,3234	0,9606
Seronil	5909990374410	24,29	30%	13,86	16,8%	0,323333333	0,809666667
Seronil	5909990374427	67,6	30%	46,2	15,0%	0,3234	0,676
Średnia ważona udziałem w refundacji						0,323363585	0,747544592

* w okresie styczeń-sierpień 2013

Tab. 28
Zestawienie preparatów paroksetyny.

Nazwa preparatu	EAN	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Limit [zł]	Udział w refundacji*	Koszt tabletki 20 mg [zł] Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Arketis	5909990047109	23,59	30%	13,86	12,5%	0,323333333	0,786333333
Parogen	5909990425877	24,17	30%	13,86	20,9%	0,323333333	0,805666667
Parogen	5909990425884	46,8	30%	27,72	10,4%	0,323333333	0,78
Paroxinor	5909990798346	13,29	30%	13,29	15,1%	0,31	0,443
Paxtin 20	5909990010189	23,93	30%	13,86	7,0%	0,323333333	0,797666667
Paxtin 40	5909990010202	45,66	30%	27,72	1,3%	0,323333333	0,761
Rexetin	5909991006310	24,6	30%	13,86	14,6%	0,323333333	0,82
Seroxat	5909990640515	56,37	30%	13,86	8,6%	0,323333333	1,879
Xetanor	5909990570515	27,03	30%	13,86	9,6%	0,323333333	0,901
Średnia ważona udziałem w refundacji						0,321322688	0,848415379

* w okresie styczeń-sierpień 2013

2.6.2.2 Epizod depresji

Koszty bezpośrednie leczenia epizodu depresji (bez kosztów leków) oszacowano przy założeniu, że epizod depresji typu MDD z definicji wymaga leczenia w warunkach szpitalnych, a więc głównym czynnikiem kosztotwórczym będzie koszt hospitalizacji. Według rocznika statystycznego psychiatrycznej opieki zdrowotnej z 2009 roku, średnia długość hospitalizacji chorych z rozpoznaniem „Epizod depresyjny” (F32) wynosi 40 dni (Tab. 29), a chorych z rozpoznaniem „Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe”(F31 i F33) – 42 dni,²³ a więc przekracza 1 miesiąc. Średni miesięczny koszt bezpośredni leczenia epizodu depresji oszacowano jako koszt 30 dni hospitalizacji w oddziale psychiatrycznym (procedura NFZ nr 5.15.12.0000034). Według „Katalogu zakresów świadczeń” dla opieki psychiatrycznej, jeden osobodzień na oddziale psychiatrycznym jest wyceniony na 15 punktów.²⁶ Na podstawie danych z 16 losowo

wybranych ośrodków spośród wszystkich wojewódzkich oddziałów Narodowego Funduszu Zdrowia,²⁷ średni miesięczny koszt pobytu można wycenić na 4 712,91 zł (Tab. 30).

Średnia długość hospitalizacji z powodu depresji, przekraczająca 1 miesiąc, została w modelu uwzględniona dzięki mniejszej od 100% szansie przejścia do stanu remisji.

Tab. 29

Długość hospitalizacji z powodu epizodu depresyjnego (F.32) w Polsce, w 2009 roku, według Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii.²³

Czas hospitalizacji z powodu epizodu depresyjnego (F.32)	Wszystko	1 i poniżej 1 miesiąca	1-2	3-5	6-11	1 rok i dłużej	Średni czas hospitalizacji (w dniach)
Epizod depresyjny (F32)	5654	2596	2116	919	17	6	40
Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe (F31, F33)	13137	5874	5062	2112	64	25	42

Tab. 30

Średnia wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie w oddziale psychiatrycznym (5.15.12.0000034), na podstawie danych z losowo wybranych ośrodków spośród wszystkich oddziałów wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia (Źródło: Informator o Umowach NFZ, 2013).

Oddział NFZ	Wybrany losowo ośrodek	Wartość punktu (zł)	Koszt osobodnia na oddziale psychiatrycznym (0,170002102; 15 punktów) (zł)	Miesięczny koszt hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym (zł)
Dolnośląski	"Zespół Opieki Zdrowotnej" W Kłodzku	10,00	150	4500
Kujawsko-Pomorski	Wojewódzki Szpital Dla Nerwowo I Psychicznie Chorych Im. Dr Józefa Bednarza W Świeciu	12,00	180	5400
Lubelski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Psychiatryczny W Radeckim	9,77	146,55	4396,5
Lubuski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Dla Nerwowo I Psychicznie Chorych Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Ciburzu	9,70	145,50	4365
Łódzki	Wojewódzki Szpital Psychiatryczny W Warcie	11,00	165,00	4950
Małopolski	Szpital Specjalistyczny Im. Dr. J. Babińskiego W Krakowie - Lecznictwo Szpitalne	11,00	165,00	4950
Mazowiecki	Instytut Psychiatrii I Neurologii	11,50	172,50	5175
Opolski	Samodzielny Wojewódzki Szpital	9,20	138,00	4140

Oddział NFZ	Wybrany losowo ośrodek	Wartość punktu (zł)	Koszt osobodnia na oddziale psychiatrycznym (0 : 17,00 : 21,02; 15 punktów) (zł)	Miesięczny koszt hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym (zł)
	Dla Nerwowo I Psychiczenie Chorych Im. Ks. Biskupa Nathana W Branicach			
Podkarpacki	Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej Im. Profesora Antoniego Kępińskiego W Jarosławiu	10,00	150,00	4500
Podlaski	Samodzielny Publiczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej Im. Dr. Stanisława Deresza W Choroszczu	10,20	153,00	4590
Pomorski	Szpital Dla Nerwowo I Psychiczenie Chorych Im. St. Kryzana	9,90	148,50	4455
Śląski	Sp Zoz Szpital Psychiatryczny	10,50	157,50	4725
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Psychiatrii W Morawicy	10,60	159,00	4770
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Zespół Lecznictwa Psychiatrycznego W Olsztynie	10,20	153,00	4590
Wielkopolski	Spzoz Wojewódzki Szpital Dla Nerwowo I Psychiczenie Chorych "Dziekanka" Im. Aleksandra Piotrowskiego	11,50	172,50	5175
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Zdroje"	10,50	157,50	4725
Średnia				4712,91
Odchylenie standardowe				341,75

Tab. 31

Średnia wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie w poradni zdrowia psychicznego oraz średnia wartość porady, na podstawie danych z losowo wybranych ośrodków spośród wszystkich oddziałów wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia (Źródło: Informator o Umowach NFZ, 2013).

Oddział NFZ	Wybrany losowo ośrodek	Wartość punktu (zł)	Porada lekarska diagnostyczna (wartość: 9 punktów) (zł)	Porada lekarska terapeutyczna (wartość: 6 punktów) (zł)
Dolnośląski	"Zespół Opieki Zdrowotnej" W Kłodzku	9,00	81,00	54,00
Kujawsko-Pomorski	Regionalny Szpital Specjalistyczny Im. Dr Władysława Biegańskiego W Grudziądzu	9,00	81,00	54,00
Lubelski	Szpital Neuropsychiatryczny Im. Prof. M. Kaczyńskiego Spzoz	7,40	66,60	44,40
Lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Dla Nerwowo I Psychiczenie Chorych W Międzyrzeczu	9,00	81,00	54,00

Oddział NFZ	Wybrany losowo ośrodek	Wartość punktu (zł)	Porada lekarska diagnostyczna (wartość: 9 punktów) (zł)	Porada lekarska terapeutyczna (wartość: 6 punktów) (zł)
Łódzki	Szpital Wojewódzki Im. Jana Pawła II W Bełchatowie	8,91	80,19	53,46
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	8,00	72,00	48,00
Mazowiecki	Samodzielny Wojewódzki Zespół Publicznych Zakładów Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej W Warszawie	9,00	81,00	54,00
Opolski	Wojewódzki Specjalistyczny Zespół Neuropsychiatryczny Im. Św. Jadwigi	8,03	72,27	48,18
Podkarpacki	Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej Im. Profesora Antoniego Kępińskiego W Jarosławiu	8,60	77,40	51,60
Podlaski	Samodzielny Publiczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej Im. Dr. Stanisława Deresza W Choroszczu	8,80	79,20	52,80
Pomorski	Niepubliczny Specjalistyczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Son"	8,00	72,00	48,00
Śląski	Wojewódzki Szpital Neuropsychiatryczny Im. Dr. Emila Cyrana W Lublińcu	9,00	81,00	54,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Psychiatrii W Morawicy	7,20	64,80	43,20
Warmińsko-Mazurski	Powiatowy Szpital Im. Władysława Biegańskiego W Iławie	8,30	74,70	49,80
Wielkopolski	Poznański Ośrodek Zdrowia Psychicznego	8,00	72,00	48,00
Zachodniopomorski	107 Szpital Wojskowy Z Przychodnią Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Wałczu	8,70	78,30	52,20
Średnia			75,90	50,60
Odchylenie standardowe			5,40	3,60

2.6.2.3 Okres remisji

Koszty bezpośrednio leczenia depresji w remisji (bez kosztów leków) oszacowano przy założeniu, że pacjenci z remisją nie wymagają hospitalizacji, a jedynie psychiatrycznej opieki ambulatoryjnej. Według ekspertów, pacjent z depresją po opuszczeniu szpitala wymaga 1 świadczenia w poradni zdrowia psychicznego miesięcznie (procedura NFZ nr 5.15.12.0000124 i 5.15.12.0000257).²⁸ Na podstawie danych z 16 losowo wybranych ośrodków spośród wszystkich wojewódzkich oddziałów Narodowego Funduszu Zdrowia, średni koszt porady lekarskiej diagnostycznej można wycenić na 75,90 zł (9 punktów), zaś średni koszt porady lekarskiej terapeutycznej na 50,60 zł (6 punktów);

patrz Tab. 31).²⁷ Zakładano jednakowy udział porad diagnostycznych i porad lekarskich terapeutycznych, co przekłada się na średni koszt porady psychiatrycznej na poziomie 63,25 zł (SD=4,5).

2.6.2.4 Działania niepożądane

Tab. 32 przedstawia szczegóły leczenia farmakologicznego działań niepożądanych uwzględnionych w analizie ekonomicznej. Założono, że senność nie jest przyczyną przyjmowania żadnych dodatkowych leków. Konserwatywnie założono, że leczenie działań niepożądanych odbywa się w ramach regularnych, zaplanowanych porad psychiatrycznych i nie wiąże się z kosztami dodatkowych porad lekarskich. Założono również, że działania niepożądane utrzymują się u określonego odsetka chorych przez okres 1 cyklu (1 miesiąca). W oryginalnej wersji analizy autorzy zakładali utrzymywanie się objawów niepożądanych przez okres 6 miesięcy. Modyfikacja zastosowana w polskim opracowaniu decyduje o jego konserwatywnym charakterze w stosunku do oryginału.

Tab. 32
Leczenie farmakologiczne działań niepożądanych oraz jego koszty.

Działanie niepożądane	Lek	Dawka, czas leczenia	Miesięczny koszt [zł]	
			NFZ	wspólna
Zaparcia	laktuloza	45 ml przez pierwsze 3 dni następnie 15 ml raz dziennie Czas trwania terapii 1 tydzień	0	15,94
Biegunka	loperamid	2 tabletki (4 mg) a następnie 1 tabletkę (2 mg) po każdym kolejnym wolnym stolcu. Dawka maksymalna to 8 tabletek (16 mg) na dobę. Założono, że objawy biegunki będą leczone przez 7 dni, a pacjent w tym czasie zużyje jedno opakowanie leku zawierającego 30 tabletek z 2 mg loperamidu	3,81	7,63
Objawy dyspeptyczne	ranitydyna (50% chorych) omeprazol (50% chorych)	ranitydyna: 150 mg/2 x dz.; 5 tygodni omeprazol: 20 mg/dz.; 5 tygodni	8,73	12,16
Nudności	prochlorperazyna	5 mg/4 x dz.; 5 tygodni	0	34,16
Senność	-	-	-	-
Ból głowy	ibuprofen (50% chorych) paracetamol (50% chorych)	ibuprofen: 400 mg/3 x dz.; 5 tygodni paracetamol: 500 mg/4 x dz.; 5 tygodni	0	40,50
Zaburzenia seksualne	sildenafil (tylko u mężczyzn)	50 mg/ 6 dni w miesiącu	0	29,94

2.6.2.4.1 Zaparcia

W leczeniu zaparcí stosowana jest laktuloza. Preparaty zawierające tę substancję nie są refundowane, tym samym koszt z perspektywy NFZ wynosi 0 zł. Koszt z perspektywy

pacjenta oszacowano przy założeniu tygodniowej terapii o dawkowaniu zgodnym z ChPL.²⁹

Tab. 33
Koszt leczenia zaparc na podstawie ofert z 03.12.2013.

Apteka internetowa	Nazwa preparatu	EAN	Zawartość opakowania	Cena opakowania [zł]
http://www.cefarm24.pl/	Lactulosum Hasco	5909991008413	2,5 g/5ml; 150 ml	7,5
http://www.doz.pl/	Lactulosum Hasco	5909991008413	2,5 g/5ml; 150 ml	8,09
http://www.zdro-vita.pl/	Lactulosum Polfarmex	5909990460311	7,5 g/15ml; 150 ml	8,9
http://www.apteka7na7.pl	Lactulosum Polfarmex	5909990460311	7,5 g/15ml; 150 ml	7,99
http://www.e-lek.pl	Lactulosum Aflofarm	5909990945313	7,5 g/15ml; 150 ml	7,48
Średni koszt opakowania				7,992
Średni koszt tygodnia terapii przy założeniu dawkowania: 45 ml raz dziennie przez 3 dni, a następnie 15 ml/dzień (koszt 2 opakowań)				15,98

2.6.2.4.2 Biegunki

W leczeniu biegunki stosowany jest loperamid i difenoksyilat. Oba leki dostępne są na receptę. Spośród wymienionych substancji refundowany jest loperamid. Tym samym koszt leczenia biegunki oszacowano jako koszt nabycia loperamidu.

Zgodnie z ChPL loperamidu³⁰ pierwsza dawka wynosi 2 tabletki (4 mg) a następnie 1 tabletkę (2 mg) po każdym kolejnym wolnym stolcu. Dawka maksymalna to 8 tabletek (16 mg) na dobę. Założono, że objawy biegunki będą leczone przez 7 dni.

Założono, że koszt leczenia biegunki to koszt zakupu jednego opakowania leku zawierającego 30 tabletek z 2 mg loperamidu, tj. 3,81 zł z perspektywy NFZ i 7,63 zł z perspektywy wspólnej (Tab. 38).

2.6.2.4.3 Objawy dyspeptyczne

W leczeniu objawów dyspeptycznych stosowane mogą być ranitydyna oraz omeprazol. Założono taki sam udział tych leków w leczeniu objawów dyspeptycznych.

Założono następujące dawkowanie:

- 150 mg 2 x dziennie dla ranitydyny (DDD wg WHO),
- 20 mg/dzień dla omeprazolu (DDD wg WHO).

Czas trwania leczenia określono na 5 tygodni (35 dni).

Terapia 5-tygodniowa ranitydyną wymaga zakupu 2 opakowań leku.

Koszt terapii omeprazolem oszacowano na podstawie kosztu DDD omeprazolu, który obliczono w oparciu o udziały w refundacji ze względu na różne pojemności opakowań dostępnych w refundacji (Tab. 39).

Przy założeniu 50% udziału ranitydyny koszt z perspektywy NFZ wynosi 8,73 zł oraz 12,18 zł z perspektywy wspólnej (Tab. 34).

Tab. 34
Koszt leczenia objawów dyspeptycznych.

Substancja czynna	Udział w leczeniu [†]	Zużycie w jednostkach	Koszt jednostki Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Koszt terapii Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
ranitydyna	50%	2 opakowania	8,57	11,77	17,14	23,54
omeprazol	50%	35 DDD**	0,315490537	0,815397079	11,04216878	28,53889777
Średni koszt 5-tygodniowej terapii (50% udział ranitydyny)					8,73	12,18

** założenie

2.6.2.4.4 Nudności

Założono, że nudności będą leczone prochlorperazyną w dawce 20 mg dziennie w dawce podzielonej. Założono, że leczenie nudności będzie trwało 5 tygodni.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z 25 października 2013 roku prochlorperazyna nie jest refundowana. Tym samym koszt z perspektywy NFZ wynosi 0 zł. Koszty zakupu leku ponosi pacjent.

Nie odnaleziono preparatu zawierającego prochlorperazynę w aptekach internetowych tym samym koszt opakowania przyjęto za danymi ze strony www.bartoszmowi.pl (dane o lekach na stronie dostarcza Pharmindex, dostęp: 03.12.2013), tj. 8,54 zł za opakowanie zawierające 20 tabletek po 10 mg. Zgodnie z założonym dawkowaniem wymagany będzie zakup 4 opakowań leku, co odpowiada kwocie 34,16 zł.

2.6.2.4.5 Ból głowy

Założono, że chorzy będą korzystać z leków dostępnych w aptece bez recepty, tj. z ibuprofenu (50% pacjentów) lub paracetamolu (50%).

Założone dawkowanie dla leków zgodnie z ChPL:

- 400 mg/3 x dziennie dla ibuprofenu;
- 500 mg/4 x dziennie dla paracetamolu.

Założono, że objawy występują przez okres 5 tygodni.

Ibuprofen oraz paracetamol nie są refundowane. Koszty ponoszone przez pacjenta oszacowano na podstawie losowo wybranych ofert aptek internetowych.

Tab. 35

Koszt leczenia bólu głowy na podstawie ofert aptek internetowych z 03.12.2013.

Apteka internetowa	Nazwa preparatu	EAN	Zawartość opakowania	Cena opakowania [zł]	Cena za dzień terapii [zł]
Paracetamol					
http://www.cefarm24.pl/	Paracetamol (Herbapol Wrocław)	5909990878543	500 mg x 30 tabl.	5,65	0,753333333
http://www.doz.pl/	Paracetamol LGO	5909990864508	500 mg x 20 tabl.	4,30	0,86
http://www.zdro-vita.pl/	Paracetamol (Herbapol Wrocław)	5909990878543	500 mg x 30 tabl.	5,66	0,754666667
http://www.apteka7na7.pl	Apap	5909990296057	500 mg x 50 tabl.	16,37	1,3096
http://www.e-lek.pl	Apap	5909990296057	500 mg x 50 tabl.	17,86	1,4288
Średni koszt (średnia arytmetyczna)					1,02128
Ibuprofen					
http://www.cefarm24.pl/	Ibuprofen (Aflofarm)	5909990664719	400 mg x 20 tabl.	6,35	0,9525
http://www.doz.pl/	Ibum Forte	5909991086428	400 mg x 24 tabl.	11,09	1,38625
http://www.zdro-vita.pl/	Ibuprom max	5909990970032	400 mg x 24 tabl.	11,25	1,40625
http://www.apteka7na7.pl	Ibum Forte	5909991086428	400 mg x 24 tabl.	10,9	1,3625
http://www.e-lek.pl	Nurofen forte	5909990493739	400 mg x 12 tabl.	10,54	1,4975
Średni koszt (średnia arytmetyczna)					1,5485
Średni koszt stosowania przez 5 tygodni przy założeniu 50% udziału paracetamolu w leczeniu					44,97

2.6.2.4.6 Zaburzenia seksualne

U pacjentów odczuwających zaburzenia seksualne, ale tylko mężczyzn aktywnych seksualnie można stosować sildenafil. Lek ten nie jest refundowany w tym wskazaniu. Tym samym koszt z perspektywy NFZ wynosi 0 zł. Koszty ponoszone przez pacjenta są trudne do oszacowania. W celu oszacowania kosztu z perspektywy pacjenta konieczne było przyjęcie założenia o odsetku pacjentów mogących stosować leczenie. Założono, że tak jak w badaniu wśród zgłaszających zaburzenia seksualne jako działanie niepożądane leczenia 29,7% stanowią mężczyźni (Tab. 36). Założono, że mężczyźni będą stosowali leczenie sildenafiliem w dawce 50 mg przez 6 dni w miesiącu. Koszt sildenafilu określono na podstawie cen preparatów zawierających sildenafil zamieszczonych na stronie bartoszmowi.pl (dane dostarcza Pharmindex). Oszacowano średni koszt 50 mg (Tab. 36).

Tab. 36

Koszt leczenia zaburzeń seksualnych (koszty ze strony bartoszmowi.pl dostęp: 03.12.2013).

Preparat*	Cena detaliczna [zł]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt 50 mg [zł]
-----------	----------------------	---------------------------	------------------

Preparat*	Cena detaliczna [zł]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt 50 mg [zł]
Viagra™ tabl. powl.(25 mg) - 2 szt.	93,86	50,00	93,86
Viagra™ tabl. powl.(25 mg) - 4 szt.	185,66	100,00	92,83
Viagra™ tabl. powl.(50 mg) - 2 szt.	112,64	100,00	56,32
Viagra™ tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	206,7	200,00	51,675
Viagra™ tabl. powl.(100 mg) - 2 szt.	129,86	200,00	32,465
Viagra™ tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	249,6	400,00	31,2
Maxigra tabl. powl.(50 mg) - 1 szt.	32,07	50,00	32,07
Maxigra tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	120,22	200,00	30,055
Maxigra tabl. powl.(100 mg) - 1 szt.	36,07	100,00	18,035
Maxigra tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	130,25	400,00	16,28125
Vizarsin tabl. powl.(50 mg) - 1 szt.	24,68	50,00	24,68
Vizarsin tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	79,07	200,00	19,7675
Vizarsin tabl. powl.(100 mg) - 1 szt.	26,36	100,00	13,18
Vizarsin tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	84,78	400,00	10,5975
Vigrande tabl. powl.(100 mg) - 1 szt.	13,2	100,00	6,6
Vigrande tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	33,09	400,00	4,13625
Vigrande tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	25,89	200,00	6,4725
Sildenafil Actavis tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	29,53	200,00	7,3825
Sildenafil Actavis tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	34,54	400,00	4,3175
Viagra™™ tabl. powl.(100 mg) - 8 szt.	379,87	800,00	23,741875
Sildenafil Sandoz tabl.(100 mg) - 4 szt.	54,39	400,00	6,79875
Sildenafil Teva tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	63,39	200,00	15,8475
Sildenafil Teva tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	38,22	400,00	4,7775
Sildenafil Teva tabl. powl.(100 mg) - 8 szt.	102,01	800,00	6,375625
Falsigra tabl. powl.(50 mg) - 1 szt.	31,26	50,00	31,26
Falsigra tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	82,28	200,00	20,57
Falsigra tabl. powl.(100 mg) - 1 szt.	32,91	100,00	16,455
Falsigra tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	26,33	400,00	3,29125
Falsigra tabl. powl.(100 mg) - 8 szt.	159,61	800,00	9,975625
Sildenafil Medana tabl. powl.(50 mg) - 1 szt.	8,29	50,00	8,29
Sildenafil Medana tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	27,17	200,00	6,7925
Sildenafil Medana tabl. powl.(100 mg) - 1 szt.	12,05	100,00	6,025
Sildenafil Medana tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	37,31	400,00	4,66375
Sildenafil Ratiopharm tabl. powl.(50 mg) - 4 tabl.	70,2	200,00	17,55
Sildenafil Ratiopharm tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	79,28	400,00	9,91
Vizarsin tabl. powl.(50 mg) - 12 szt.	155,94	600,00	12,995
Vizarsin tabl. powl.(100 mg) - 12 szt.	169,47	1200,00	7,06125
Ecriten tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	72,94	400,00	9,1175
Silfeldrem tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	51,17	400,00	6,39625
Silfeldrem tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	43,36	200,00	10,84
Sildenafil Apotex tabl. powl.(50 mg) - 1 szt.	22,36	50,00	22,36

Preparat*	Cena detaliczna [zł]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt 50 mg [zł]
Sildenafil Apotex tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	23,32	50,00	23,32
Sildenafil Apotex tabl. powl.(100 mg) - 1 szt.	12,43	100,00	6,215
Sildenafil Apotex tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	79,97	400,00	9,99625
Sildenafil Symphar tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	31,28	200,00	7,82
Sildenafil Symphar tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	44,95	400,00	5,61875
Vigrande tabl. powl.(50 mg) - 8 szt.	37,3	400,00	4,6625
Vigrande tabl. powl.(100 mg) - 8 szt.	66,19	800,00	4,136875
Vizarsin tabl. uleg. rozpad. w j. ustnej(50 mg) - 4 szt.	51,13	200,00	12,7825
Vizarsin tabl. uleg. rozpad. w j. ustnej(50 mg) - 12 szt.	102,11	600,00	8,509166667
Vizarsin tabl. uleg. rozpad. w j. ustnej(100 mg) - 4 szt.	55,04	400,00	6,88
Sildenafil Actavis tabl. powl.(100 mg) - 8 szt.	58,42	800,00	3,65125
Lekap tabl. powl.(50 mg) - 4 szt.	45,14	200,00	11,285
Lekap tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	56,04	400,00	7,005
Sildenafil Ranbaxy tabl. powl.(100 mg) - 4 szt.	29,81	400,00	3,72625
Sildenafil Ranbaxy tabl. powl.(100 mg) - 8 szt.	56,64	800,00	3,54
Średnia			16,65
Koszt leczenia zaburzeń seksualnych (przy założeniu dawkowania 50 mg 6 dni w miesiącu oraz leczenia 29,7% zgłaszających, tj. mężczyzn)			29,66

* wykluczono dwa preparaty, dla których podano cenę 0 zł

Tab. 37
Odsetek mężczyzn w badaniach agomelatyny.

Halc 2010	Populacja*	Odsetek mężczyzn
Kasper 2010	515	0,223300971
Kennedy 2008	313	0,293929712
Lemoine 2007	277	0,281588448
Loo 2002	332	0,289156627
Martinotti 2012	711	0,334739803
Montgomery 2004	60	0,383333333
022	192	0,322916667
023	419	0,31026253
024	417	0,254196643
CAG0178A2303	607	0,275123558
Średnia ważona wielkością populacji		0,297

* na podstawie danych z analizy klinicznej (rozdział „Opis populacji”)

2.6.2.5 Objawy zespołu odstawiennego

W badaniu Montgomery 2004 jednym z częściej występujących objawów odstawiennych paroksetyny były nudności. W modelu założono, że koszty związane z wystąpieniem objawów odstawiennych będą równe tym związanym z wystąpieniem nudności jako działania niepożądanego w trakcie leczenia.

Zgodnie z obserwacjami z badania Montgomery 2004, czas trwania objawów odstawiennych założono na 1 tydzień. Na koszty leczenia objawów odstawiennych składają się koszty porady lekarskiej u lekarza rodzinnego (w warunkach polskich nie obciążające płatnika ze względu na stawkę kapitacyjną za leczenie u lekarza rodzinnego) oraz koszty leczenia nudności (1 opakowanie leku), tj. 8,54 zł (patrz leczenie nudności jako działania niepożądanego). Koszt ten ponoszony jest przez pacjenta.

Tab. 38

Koszt loperamidu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2013 r.

Nazwa preparatu	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Współpłać	Koszt perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Loperamid WZF	5909990038220	30 tabletek 2mg	7,63	7,63	50%	3,81	7,63

Tab. 39

Koszt ranitydyny i omeprazolu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2013 r.

Nazwa preparatu	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Współpłać	Ryczałt	Udział w refundacji*	Koszt D1 z perspektywy NFZ [zł]	Koszt -DD z perspektywy wspólnej [zł]
Ranitydyna									
Ranigast	5909990206728	60 tabletek 150 mg	11,77	11,77		Ryczałt	100%	0,285666667	0,392333333
Omeprazol									
Agastin	5909990068401	14 kaps. 20 mg	10,46	9,42	50%		0,00%	0,321428571	0,747142857
Agastin	5909990068425	28 kaps. 20 mg	17,5	17,64	50%		3,10%	0,3125	0,625
Bioprazol	5909990880218	14 kaps. 20 mg	13,44	9,42	50%		0,15%	0,321428571	0,96
Bioprazol	5909990880225	28 kaps. 20 mg	22,56	18,83	50%		10,57%	0,321071429	0,805714286
Gasec - 20 Gastrocaps	5909990420513	7 kaps. 20 mg	17,16	4,71	50%		0,01%	0,321428571	2,451428571
Gasec - 20 Gastrocaps	5909990420520	14 kaps. 20 mg	24,43	9,42	50%		0,03%	0,321428571	1,745
Gasec - 20 Gastrocaps	5909990420537	28 kaps. 20 mg	25,28	18,83	50%		4,85%	0,321071429	0,902857143
Gasec - 20 Gastrocaps	5909990420544	56 kaps. 20 mg	37,2	37,41	50%		1,03%	0,32125	0,664285714
Goprazol 20mg	5909990077656	14 kaps. 20 mg	10,3	9,42	50%		0,01%	0,321428571	0,735714286
Goprazol 20mg	5909990077663	28 kaps. 20 mg	15,53	15,73	50%		2,41%	0,277142857	0,554642857
HELICID 20	590997014852	28 kaps. 20 mg	21,99	18,83	50%		0,19%	0,321071429	0,785357143
Helicid 10	5909990877317	14 kaps. 10 mg	11,68	4,71	50%		0,02%	0,321428571	1,668571429
Helicid 10	5909990877324	28 kaps. 10 mg	22,02	9,42	50%		0,32%	0,321428571	1,572857143
Helicid 20	5909990420612	14 kaps. 20 mg	19,73	9,42	50%		0,22%	0,321428571	1,409285714
Helicid 20	5909990420629	28 kaps. 20 mg	23,71	18,83	50%		14,32%	0,321071429	0,846785714
Helicid 20	5909990422654	90 kaps. 20 mg	51,51	51,74	50%		6,64%	0,286111111	0,572333333
Helicid 20	5909997014555	28 kaps. 20 mg	22,56	18,83	50%		0,00%	0,321071429	0,805714286

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Nazwa preparatu	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Współpłatność	Udział w refundacji*	K szt DDD z perspektywy NFZ [zł]	K szt DDD z perspektywy woj. polskiej [zł]
Helicid 20	5909997070384	90 kaps. 20 mg	57	57,22	50%	0,00%	0,3166666667	0,6333333333
Helicid Forte	5909990921324	28 kaps. 40 mg	31,34	31,55	50%	2,19%	0,279821429	0,559642857
Heligen	5909990889600	28 tabl. 20 mg	15,58	17,83	50%	0,27%	0,278214286	0,556428571
Heligen	5909990891351	28 tabl. 40 mg	29,28	33,73	50%	0,01%	0,261428571	0,522857143
Losec	5909990193721	14 kaps. 20 mg	33,84	9,42	50%	0,24%	0,321428571	2,417142857
Loseprazol	5909991100926	28 kaps. 20 mg	17,57	17,72	50%	1,29%	0,313571429	0,6275
Omeprazole Genoptim	5909990668779	28 szt. 20 mg	15,65	15,79	50%	1,08%	0,279285714	0,558928571
Ortanol 20 Plus	5909990613205	28 kaps. 20 mg	23,71	18,83	50%	7,22%	0,321071429	0,846785714
Ortanol 20 Plus	5909990615230	56 kaps. 20 mg	40,97	37,66	50%	2,40%	0,32125	0,731607143
Ortanol 40 Plus	5909990613359	28 kaps. 40 mg	40,97	37,66	50%	1,85%	0,32125	0,731607143
Polprazol	5909990772629	14 kaps. 20 mg	24,88	9,42	50%	0,47%	0,321428571	1,777142857
Polprazol	5909990772667	28 kaps. 20 mg	28,86	18,83	50%	18,13%	0,321071429	1,030714286
Polprazol PPH	5909990077731	28 kaps. 40 mg	43,25	37,66	50%	13,62%	0,32125	0,772321429
Prazol	5909990772919	14 kaps. 20 mg	16,3	9,42	50%	0,03%	0,321428571	1,164285714
Prazol	5909990772926	7 kaps. 20 mg	8,24	4,71	50%	0,01%	0,321428571	1,177142857
Prazol	5909990772933	28 kaps. 20 mg	20	18,83	50%	2,96%	0,321071429	0,714285714
Progastim	5909990635450	28 kaps. 20 mg	18,33	18,47	50%	0,60%	0,321071429	0,654642857
Tuizol	5909990659449	14 kaps. 20 mg	10,71	9,42	50%	0,01%	0,321428571	0,765
Tuizol	5909990659456	28 kaps. 20 mg	17,57	17,72	50%	1,43%	0,313571429	0,6275
Ultop	5909990796205	28 kaps. 10 mg	11,72	9,42	50%	0,05%	0,321428571	0,837142857
Ultop	5909990796298	28 kaps. 20 mg	17,65	17,79	50%	1,72%	0,315	0,630357143
Ultop	5909990796359	56 tabl. 20 mg	32,04	32,26	50%	0,17%	0,286071429	0,572142857
Ultop	5909990796533	28 tabl. 40 mg	32,04	32,26	50%	0,37%	0,286071429	0,572142857
Sredni koszt DDD omeprazolu ważony udziałem w refundacji od stycznia do sierpnia 2013 r.							0,315490537	0,815397079

2.6.2.6 Koszty pośrednie

Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich był elementem analizy wrażliwości.

Publikacje oceniające koszty pośrednie depresji zidentyfikowano poprzez wykorzystanie przeglądu systematycznego badań kosztów pośrednich w Polsce Wrona 2011.³¹ Korzystano również z wyszukiwarki internetowej Google Scholar. W publikacji Wrona 2011 wymienione zostały dwie publikacje dotyczące kosztów depresji. Obie opublikowano w 2001 roku. Za źródło danych o kosztach pośrednich leczenia depresji w Polsce przyjęto dane z publikacji Kiejna 2001.³² Dane z publikacji odnoszą się do kosztów z roku 1999. W szacowaniu tych kosztów autorzy opierali się na metodzie produktu krajowego brutto (PKB).

Całkowite koszty pośrednie leczenia 149 chorych z pierwszym (n=52), drugim (n=52) lub trzecim (n=47) epizodem depresji wyniosły 1 131 729,53 zł. Koszty zaktualizowano na dzień dzisiejszy poprzez skorygowanie o wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2000-2013 (do października).³³ Po zaktualizowaniu średni miesięczny koszt pośredni leczenia epizodu depresji wynosi 1991,31 zł.

Tab. 40
Koszt pośredni leczenia epizodu depresji.

Rok	roczny wskaźnik cen towarów i usług (poprzedni rok 100)	Koszt całkowity dla grupy z 6-miesięcznej obserwacji [zł]	Średni koszt na pacjenta przy 6-miesięcznej obserwacji [zł]	Koszt miesięczny na pacjenta [zł]
1999	-	1 131 729,53	7 595,50	1 265,92
2000	110,1	1 246 034,21	8 362,65	1 393,77
2001	105,5	1 314 566,09	8 822,59	1 470,43
2002	101,9	1 339 542,85	8 990,22	1 498,37
2003	100,8	1 350 259,19	9 062,14	1 510,36
2004	103,5	1 397 518,26	9 379,32	1 563,22
2005	102,1	1 426 866,15	9 576,28	1 596,05
2006	101,0	1 441 134,81	9 672,05	1 612,01
2007	102,5	1 477 163,18	9 913,85	1 652,31
2008	104,2	1 539 204,03	10 330,23	1 721,70
2009	103,5	1 593 076,17	10 691,79	1 781,96
2010	102,6	1 634 496,16	10 969,77	1 828,30
2011	104,3	1 704 779,49	11 441,47	1 906,91
2012	103,7	1 767 856,33	11 864,81	1 977,47
2013 (do października)	100,7	1 780 231,33	11 947,86	1 991,31

2.6.3 Użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych³ wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu, tj. epizod depresji (pacjent bez leczenia), epizod depresji (pacjent w trakcie leczenia), remisja (pacjent w trakcie leczenia), remisja (pacjent bez leczenia), bez depresji poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego.

Metodyka przeglądu została opisana szczegółowo w aneksie (patrz 7.2).

W wyniku przeglądu odnaleziono publikację Sobocki 2006,^{34,35} która zawierała wartości użyteczności dla epizodu depresji, remisji oraz stanu bez depresji. Zestaw wartości z publikacji Sobocki 2006 uznano za najbardziej odpowiedni dla wykonywanej analizy. Uzyskane w publikacji wartości dotyczyły w całości populacji szwedzkiej. Użyteczności stanów zdrowia: epizod depresji, remisja depresji zostały zaczerpnięte ze szwedzkiego badania obserwacyjnego pacjentów z depresją – HEADIS.³⁶

Dekreментy związane z działaniami niepożądanymi

Wielkość redukcji użyteczności związanej z wystąpieniem różnych działań niepożądanych podczas leczenia antydepresantami zostały zaczerpnięte z pracy Sullivan 2004.¹⁵

Objawy zespołu odstawiennego

W badaniu Montgomery 2004 jednym z częściej występujących objawów odstawiennych paroksetyny były nudności. W modelu założono, że utrata użyteczności stanu zdrowia związana z wystąpieniem objawów odstawiennych będzie równa utracie związanej z wystąpieniem nudności jako działania niepożądanego w trakcie leczenia.

Zaburzenia snu

Botteman i wsp. oszacowali utratę użyteczności związaną z bezsennością na 0,08095.³⁷ Z kolei Sullivan i wsp. oszacowali redukcję użyteczności w wyniku bezsenności spowodowanej działaniami niepożądanymi leków antydepresyjnych na 0,129.¹⁵ W analizie ekonomicznej zastosowano niższe z oszacowań, aby zachować konserwatywność analizy.

Wartości zamieszczono w Tab. 41.

Tab. 41
Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznym depresji.

Stan zdrowia / zdarzenie	Użyteczność	Redukcja użyteczności	Źródło
Stany zdrowia w modelu			
Bez depresji	0,86		Sobocki 2006 ³⁴
Remisja	0,81		
Epizod depresji	0,57		
Działania niepożądane po lekach antydepresyjnych			
Zaparcia	-	0,065	Sullivan 2004 ¹⁵
Biegunka	-	0,044	
Objawy dyspeptyczne	-	0,086	
Nudności	-	0,065	
Senność	-	0,085	
Ból głowy	-	0,115	
Zaburzenia sfery seksualnej	-	0,049	
Inne			
Zaburzenia snu	-	0,08095	Sullivan 2004 ¹⁵
Objawy odstawienne	-	0,065	

2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.8 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

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

Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. Do tego celu wykorzystano analizy odnalezione w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (patrz rozdział 5.3). Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie wyników.

Walidacja zewnętrzna

Dane o zaostrzeniu depresji pochodzą z badania Goodwin 2009 o 24-tygodniowym okresie obserwacyjnym. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla agomelatyny pozwalających na zwalidowanie wyników analizy dla agomelatyny w horyzoncie wykraczającym poza 24 tygodnie leczenia.

2.9 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości badano wpływ zmian wszystkich kluczowych parametrów modelu na wyniki końcowe analizy:

- brak uwzględnienia objawów odstawiennych ze względu na niepewność danych (scenariusz A),
- brak uwzględnienia zaburzeń snu (scenariusz B),
- wzrostu lub spadku szacowanych kosztów bezpośrednich leczenia epizodu depresji lub depresji w remisji (scenariusze od C do F),
- uwzględnienia kosztów pośrednich depresji (scenariusz G),
- zróżnicowania wysokości stopy dyskontowej zgodnie z minimalnymi wymaganiami (scenariusze od H do J),
- zmiany wartości użyteczności (scenariusz K).

Tab. 42
Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.

Kod scenariusza	Opis scenariusza
A.	Scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych
B.	Scenariusz bez uwzględnienia zaburzeń snu
C.	Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (ostatecznie: 4371,16 zł).
D.	Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 5054,66 zł).
E.	Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 58,75 zł).
F.	Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 67,75 zł).
G.	Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich
H.	Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 5%.
I.	Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 0%.
J.	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%, dla wyników zdrowotnych: 0%.
K.	Zmiana wartości użyteczności dla stanu epizod depresji i remisja na podstawie danych z publikacji Revicki 1998, tj. najczęściej wykorzystywanego zestawu wśród odnalezionych analiz ekonomicznych w toku przeglądu badań użyteczności. Dane dotyczące epizodu depresji wymagały modyfikacji, ze względu na raportowanie wartości w zależności od ciężkości depresji. Modyfikacja polegała na uśrednieniu wartości. Wartością dla remisji była wartość dla remisji bez leczenia. Dane zawarto w Tab. 43.

Tab. 43
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki 1998 wykorzystane w analizie wrażliwości.

Stan zdrowia / zdarzenie	Użyteczność	Źródło
Remisja†	0,80	Revicki 1998 ³⁸
Epizod depresji*	0,55	
Epizod ciężkiej depresji	0,3	
Epizod umiarkowanej depresji	0,63	
Epizod łagodnej depresji	0,73	

* średnia arytmetyczna; †wykorzystano wartość remisji z leczeniem ze względu na wysoką wartość dla stanu remisja bez leczenia odpowiadającej przyjętej wartości dla stanu bez depresji. Pacjenci w okresie remisji mają mniejszą użyteczność stanu zdrowia niż występująca w populacji ogólnej. Wynika to m.in. z objawów resztkowych występujących w okresie remisji u znacznej części pacjentów.³⁹

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Z perspektywy NFZ, [REDAKTOWANE], we wszystkich analizach z wyjątkiem porównania z wenlafaksyną wykazano dominację agomelatyny nad komparatorem. Agomelatyna jest efektywna kosztowo względem wenlafaksyny. Wartość ICUR, tj. 6 865 zł/QALY nie przekracza progu efektywności kosztów wynoszącego 111 381 zł/QALY (Tab. 44).

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej zamieszczono w Tab. 46.

Tab. 44
Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: perspektywa NFZ.

Parametr	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator
Porównanie z sertralina						
QALY	1,285	1,239	0,045	1,285	1,239	0,045
Koszt całkowity	17 195,37	18 806,71	-1 611,34	17 069,04	18 806,71	-1 737,67
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z wenlafaksyną						
QALY	1,258	1,242	0,016	1,258	1,242	0,016
Koszt całkowity	18 705,57	18 594,40	111,17	18 588,42	18 594,40	-5,98
ICUR			6 865,29			Dominacja agomelatyny
Porównanie z fluoksetyną						
QALY	1,279	1,252	0,027	1,279	1,252	0,027
Koszt całkowity	17 512,15	17 929,90	-417,75	17 381,92	17 929,90	-547,98

Parametr	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z paroksetyną						
QALY	1,269	1,229	0,040	1,269	1,229	0,040
Koszt całkowity	18 119,79	19 294,86	-1 175,07	17 994,82	19 294,86	-1 300,04
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z komparatorem połączonym						
QALY	1,278	1,247	0,031	1,278	1,247	0,031
Koszt całkowity	17 558,10	18 195,12	-637,02	17 431,13	18 195,12	-763,99
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny

Tab. 45

Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: perspektywa wspólna.

Parametr	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator
Porównanie z sertralina						
QALY	1,285	1,239	0,045	1,285	1,239	0,045
Koszt całkowity	17 775,39	18 899,32	-1 123,93	17 649,06	18 899,32	-1 250,26
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z wenlafaksyną						
QALY	1,258	1,242	0,016	1,258	1,242	0,016
Koszt całkowity	19 245,84	18 742,61	503,23	19 128,69	18 742,61	386,08
ICUR			31 077,52			23 842,93
Porównanie z fluoksetyną						
QALY	1,279	1,252	0,027	1,279	1,252	0,027
Koszt całkowity	18 113,69	18 073,71	39,98	17 983,46	18 073,71	-90,25
ICUR			1467,02			Dominacja agomelatyny
Porównanie z paroksetyną						
QALY	1,269	1,229	0,040	1,269	1,229	0,040
Koszt całkowity	18 694,67	19 480,55	-785,88	18 569,70	19 480,55	-910,85
ICUR			Dominacja			Dominacja

3.2 Analiza wrażliwości

Porównanie z sertralina

Zmiana założeń nie zmieniła wniosków z analizy (Tab. 47, Tab. 48).

Tab. 47

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z sertralina: perspektywa NFZ.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 48
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z sertralina: perspektywa
wspólna.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie z fluoksetyną

Zmiana założeń scenariusza podstawowego nie wpłynęła na wniosek z analizy o efektywności kosztowej agomelatyny względem fluoksetyny (Tab. 51, Tab. 52).

Tab. 51
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z fluoksetyną: perspektywa NFZ.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Porównanie z paroksetyną

Zmiana założeń scenariusza podstawowego nie wpłynęła na wniosek z analizy o dominacji agomelatyny nad paroksetyną (Tab. 53, Tab. 54).

Tab. 53
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z paroksetyną: perspektywa NFZ.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 54
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z paroksetyną: perspektywa
wspólna.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komparator połączony

Zmiana założeń scenariusza podstawowego nie wpłynęła na wniosek z analizy o dominacji agomelatyny nad komparatorem połączonym (Tab. 55, Tab. 56).

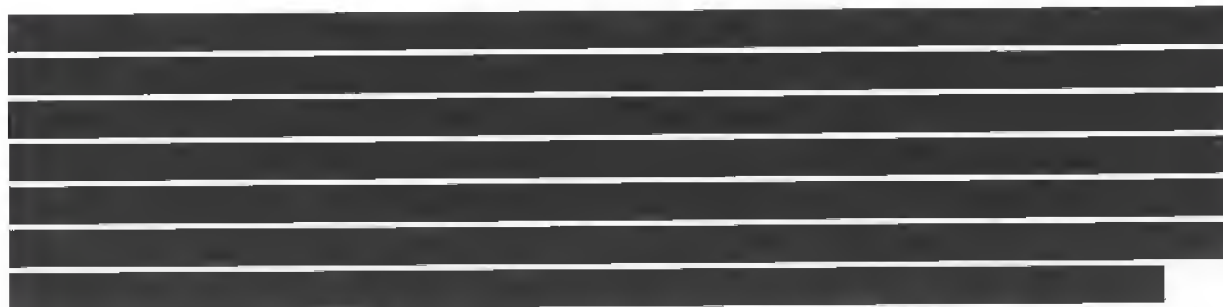
Tab. 55
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z komparatorem połączonym:
perspektywa NFZ.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 56
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z komparatorem połączonym: perspektywa wspólna.

Sc.	Lek	QALY	ΔQALY	Koszt całkowity [zł]	ΔKoszt całkowity [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
■	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 OGRANICZENIA



Za pewne ograniczenie analizy może zostać uznane oparcie szacunków dla niektórych parametrów z pojedynczych badań. Należy jednak podkreślić, że działanie to było poparte wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego, według którego jedynie te badania zawierały odpowiedzi na precyzyjnie postawione pytanie kliniczne – odnosiły się do odpowiedniego komparatora lub charakteryzowały się odpowiednio długim okresem obserwacji, czy też odpowiednimi punktami końcowymi.²

Pewnym ograniczeniem jest również brak badań porównujących leki pod względem ryzyka zaostrzenia. W analizie założono, że ryzyko zaostrzenia będzie takie samo dla porównywanych leków. Takie samo podejście opisano w innej analizie ekonomicznej dla agomelatyny – O’Leary 2011.⁴⁶

Pewnym ograniczeniem jest wykonanie przybliżenia rozkładu Weibulla dla sertraliny, fluoksetyny, paroksetyny i komparatora połączonego na podstawie ryzyka względnego z końca okresu obserwacyjnego badań. Wymagało to założenia stałej wartości parametru kształtu dla krzywej Weibulla. Parametry dla agomelatyny i wenlafaksyny, dla czasu do zaprzestania terapii, zostały oszacowane przez autorów modelu na podstawie posiadanych przez nich danych z całego 24-tygodniowego okresu obserwacji badania. Ograniczeniem jest brak opublikowania danych z okresu od 6 do 24 tygodnia badania Lemoine 2007 wykorzystanych przez autorów. Zgodnie z danymi z początkowej fazy badania Lemoine 2007 ryzyko względne zaprzestania leczenia w grupie leczonej agomelatyną stanowiło 40% ryzyka w grupie leczonej wenlafaksyną (RR=0,40 (95%CI=0,20; 0,82) p=0,0115).

Wreszcie pewnym ograniczeniem analizy jest konieczność szacowania miesięcznych kosztów bezpośrednich leczenia pacjenta w epizodzie depresji i w trakcie remisji depresji. Odnalezione polskie badanie kosztów depresji (Kiejna 2001³²) bazuje na danych kosztowych z 1999 roku i dostarcza wyników całkowitych z sześciomiesięcznego okresu obserwacji, bez rozróżnienia kosztów ponoszonych w okresie epizodu depresji i w okresie remisji. W efekcie dane z badania Kiejna 2001, w odniesieniu do kosztów bezpośrednich nie mogły być wykorzystane.

5 DYSKUSJA

5.1 Metody

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz dwuletni horyzont czasowy, zgodny z horyzontem czasowym wynikającym z wytycznych praktyki klinicznej⁵ i wystarczającym do pełnej oceny wszystkich skutków klinicznych oraz kosztów terapii (patrz Ryc. 1).

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model stosowany uprzednio w innych państwach. Model zadaptowano do warunków polskich, przyjmując polskie dane kosztowe dotyczące stosowanych leków antydepresyjnych, innych kosztów bezpośrednich leczenia depresji w trakcie epizodu i w remisji, kosztów leczenia działań niepożądanych antydepresantów oraz kosztów leczenia senności i zespołu odstawiennego po antydepresantach. Wzięto pod uwagę polskie dane demograficzne. Parametry skuteczności modelu sprawdzono pod kątem zgodności z wynikami przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu depresji typu MDD. Dane na temat efektywności eksperymentalnej, pochodzące z randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego, ekstrapolowano do warunków rzeczywistej praktyki na drodze modelowania i analizy wrażliwości. Niepewność oszacowań poszczególnych parametrów badano w deterministycznej, prostej jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości.

Wykonano porównanie z każdym z komparatorów z osobna a także z komparatorem połączonym. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodziły z wykonanych metaanaliz. Koszt dawki leku został oszacowany na podstawie udziału w sprzedaży.

Wartości użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych działań niepożądanych po lekach antydepresyjnych zostały zaczerpnięte z jednego badania. Może to być odebrane jako pewne ograniczenie, z drugiej strony decyduje jednak o jednorodności szacunków (wspólnej metodzie oszacowania) oraz zachowanych relacjach względnych, co jest kluczowe dla wiarygodności wyniku analizy. Podczas przeglądu systematycznego badań użyteczności zidentyfikowano badanie Revicki 1998 raportujące użyteczności dla depresji uzyskane z grupy 70 osób, które zostało wykorzystane w większości przeprowadzonych analiz ekonomicznych. Dane z Revicki 1998 były modyfikowane przez autorów analiz ekonomicznych w zależności od potrzeb. Dane z publikacji Sobecki 2006 uznano na bardziej odpowiadające występującym w modelu niż dane z publikacji Revicki 1998. Dane z Revicki 1998 wymagałyby modyfikacji a także w publikacji nie raportowano wartości użyteczności dla stanu zdrowia bez depresji. Dane z publikacji Revicki 1998 ze względu na konieczność modyfikacji uznano zatem za mniej wiarygodne. Wykonano analizę wrażliwości z tym zestawem danych. Zmiana danych wejściowych nie zmieniła wniosków analizy.

Uważa się, że agomelatyna powoduje mniejsze zaburzenia seksualne w porównaniu z selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny.⁴¹ Zgodnie z wynikami analizy klinicznej stosowanie agomelatyny wiąże się z mniejszym ryzykiem pogorszenia funkcji seksualnych ocenionych podskalał kwestionariusza Sex FX Scale: Popęd/Pożądanie (RR=0,35; 95%CI: 0,14; 0,86) oraz Orgazm (RR=0,46; 95%CI: 0,22; 0,99), a także mniejsze ryzyko pogorszenia Całkowitej Satysfakcji (RR=0,36; 95%CI: 0,13; 0,99) w porównaniu z wenlafaksyną.² W badaniu CAG0178A2303 stwierdzono mniejszą częstość zgłaszania zaburzeń funkcji seksualnych przez pacjentów stosujących agomelatynę w porównaniu z paroksetyną (1,8% vs 12,7%).¹³ W pozostałych publikacjach z badań nie raportowano wyników zdrowotnych dotyczących zaburzeń funkcji seksualnych. Dane dotyczące częstości zaburzeń seksualnych w badaniach agomelatyny raportowano w greckiej analizie ekonomicznej.⁴²

5.2 Wyniki

Z perspektywy NFZ we wszystkich analizach z wyjątkiem porównania z wenlafaksyną wykazano dominację agomelatyny nad komparatorem. Agomelatyna jest efektywna kosztowo względem wenlafaksyny. Wartość ICUR, tj. 6 865 zł/QALY nie przekracza progu efektywności kosztów wynoszącego 111 381 zł/QALY. [REDACTED]

Po uwzględnieniu kosztów pacjentów agomelatyna nadal dominuje nad sertralina, paroksetyną i komparatorem połączonym, natomiast jest efektywna kosztowo względem pozostałych komparatorów.

Zmiana założeń scenariusza podstawowego nie zmieniła wniosków z analizy o efektywności kosztowej leczenia preparatem Valdoxan® w porównaniu z sertralina, wenlafaksyną, fluoksetyną, paroksetyną i komparatorem połączonym.

5.3 Wyniki innych analiz

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dotyczącą agomelatyny w leczeniu depresji opublikowaną w formie pełnotekstowej. Odnaleziono również 9 analiz opublikowanych w formie abstraktu konferencyjnego. Wnioski z analiz wraz z opisem metodyki zamieszczono w Tab. 62.

Nie stwierdzono braku efektywności kosztowej agomelatyny w żadnej z odnalezionych analiz. W 4 z 8 analiz ekonomicznych porównujących agomelatynę z wenlafaksyną stwierdzono dominację agomelatyny. Spośród 10 analiz w 4 porównano agomelatynę z sertralina, w 3 z fluoksetyną a w 1 z komparatorem połączonym (sertralina, paroksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, escilatopram).

Tab. 57

Opis analiz ekonomicznych dla agomelatyny odnalezionych w toku przeglądu systematycznego.

Kod publikacji	Opis metodyki	Wyniki
Maniadakis 2013 ⁴²	Kraj analizy: Grecja Analiza użyteczności kosztów Model Markowa z 6 stanami zdrowia i miesięcznym cyklem Perspektywa społeczna Stopa dyskontowa: 3,5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 2 lata Sponsor: Servier-Hellas	Agomelatyna dominująca w stosunku do fluoksetyny, sertraliny oraz efektywna kosztowo względem wenlafaksyny, tj. ICUR=547 euro za QALY Agomelatyna pozostała dominująca względem generycznej fluoksetyny i sertraliny oraz efektywna kosztowo względem generycznej wenlafaksyny, tj. ICUR=1 446 euro za QALY. Analiza probabilistyczna wykazała dominację agomelatyny względem wenlafaksyny, fluoksetyny, sertraliny odpowiednio w 44,5%, 70,6%, 84,6% symulacji. Agomelatyna efektywna kosztowo względem wszystkich komparatorów po wykluczeniu kosztów pośrednich.
Asultan 2012 (abstrakt konferencyjny) ⁴³	Kraj analizy: Arabia Saudyjska Analiza użyteczności kosztów Perspektywa prywatnych szpitali Stopa dyskontowa: 5% dla efektów i kosztów Współautorem analizy jest pracownik Servier	Agomelatyna dominująca w stosunku do wenlafaksyny.
Kourlaba 2012 (abstrakt konferencyjny) ⁴⁴	Kraj analizy: Grecja Analiza użyteczności kosztów Model Markowa z 6 stanami zdrowia i miesięcznym cyklem Perspektywa społeczna Horyzont czasowy: 2 lata Autorzy tej publikacji są również autorami publikacji Maniadakis 2013	Agomelatyna dominująca w stosunku do wenlafaksyny, sertraliny, fluoksetyny. Analiza probabilistyczna wykazała efektywność kosztową względem komparatorów w granicach 48,9%-97% dla prognozy wynoszącego 50 000 euro za QALY.
Tatar 2012 (abstrakt konferencyjny) ⁴⁵	Kraj analizy: Turcja Analiza efektywności kosztów Symulacja zdarzeń dyskretnych Perspektywa płatnika Stopa dyskontowa: 3% dla efektów i kosztów Współautorem analizy jest pracownik Servier	Agomelatyna dominująca w stosunku do wenlafaksyny.
O'Leary 2011 (abstrakt konferencyjny) ⁴⁶	Kraj analizy: Australia Analiza użyteczności kosztów Model Markowa z 4 stanami zdrowia Stopa dyskontowa: 5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 3 lata Współautorem analizy jest pracownik Servier	Agomelatyna jest efektywna kosztowo względem wenlafaksyny. ICUR wyniósł 18 098 dolarów australijskich za QALY. Stosowanie agomelatyny wiąże się z dodatkowym 0,011 QALY.

Kod publikacji	Opis metodyki	Wyniki
Alegre 2010a (abstrakt konferencyjny) ⁴⁷	Kraj analizy: Irlandia Analiza użyteczności kosztów Model Markowa z 4 stanami zdrowia Stopa dyskontowa: 4% dla efektów i kosztów Perspektywa płatnika oraz społeczna Horyzont czasowy: 2 lata Współautorami analizy są pracownicy Servier	Z perspektywy społecznej agomelatyna jest dominująca względem generycznej sertraliny i fluoksetyny. Z perspektywy płatnika agomelatyna jest efektywna kosztowo względem generycznej sertraliny i fluoksetyny. Analiza probabilistyczna dla progu 45 000 euro/QALY wykazała efektywność kosztową agomelatyny względem obu komparatorów w 93% symulacji.
Golicki 2010 (abstrakt konferencyjny) ⁴⁸	Kraj analizy: Polska Analiza użyteczności kosztów Model Markowa z 4 stanami zdrowia Stopa dyskontowa: 3,5% i 5% dla efektów i kosztów Perspektywa NFZ Horyzont czasowy: 2 lata Analiza złożona do AOTM w ramach wniosku o refundację	Agomelatyna efektywna kosztowo względem sertraliny i wenlafaksyny odpowiednio 92 000 PLN/QALY i 28 000 PLN/QALY. Analiza probabilistyczna wykazała efektywność kosztową w 79,7% i 88,4% symulacji odpowiednio dla sertraliny i wenlafaksyny.
Clapham 2009 (abstrakt konferencyjny) ⁴⁹	Kraj analizy: Szwecja Analiza użyteczności kosztów Model Markowa z 4 stanami zdrowia Stopa dyskontowa: 3% dla efektów i kosztów Analiza wykonana przez twórców modelu międzynarodowego przygotowanego na podmiotu odpowiedzialnego.	Agomelatyna jest dominująca względem wenlafaksyny. Analiza probabilistyczna wskazuje na efektywność kosztową agomelatyny względem wenlafaksyny w 96% symulacji dla progu 50 000 euro za QALY.
Felix 2009 (abstrakt konferencyjny) ⁵⁰	Kraj analizy: Portugalia Analiza użyteczności kosztów Symulacja zdarzeń dyskretnych Stopa dyskontowa 5% dla efektów i kosztów Perspektywa społeczna Horyzont czasowy: 6-37 miesięcy	Agomelatyna jest efektywna kosztowo względem komparatora (wenlafaksyna, paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, escitalopram). Wartość ICUR wyniosła 3 460 euro za QALY.
Soini 2009 (abstrakt konferencyjny) ⁵¹	Kraj analizy: Finlandia Analiza użyteczności kosztów Model Markowa Stopa dyskontowa: 3% dla efektów i kosztów Perspektywa społeczna Analiza wykonana przez twórców modelu międzynarodowego przygotowanego na podmiotu odpowiedzialnego.	Agomelatyna jest efektywna kosztowo względem generycznej wenlafaksyny. ICUR wyniósł 18 000 euro/QALY. Po pominięciu kosztów utraty produktywności ICUR wyniósł 29 000 euro/QALY. Agomelatyna jest efektywna kosztowo w 57% i 90% symulacji odpowiednio dla progu 30 000 euro i 50 000 euro za QALY.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących agomelatyny w populacji dorosłych pacjentów z dużym epizodem depresyjnym:

- MEDLINE (Ovid): do 27.09.2013,
- EMBASE (embase.com): do 27.09.2013,
- Cochrane Library: do 27.09.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 58, Tab. 59, Tab. 60). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Nie stosowano ograniczeń językowych.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 9).

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

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	osoby pełnoletnie z dużym epizodem depresyjnym
<i>Rodzaj interwencji:</i>	agomelatyna (Valdoxan®), w dawce 25-50 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci tabletek doustnych
<i>Porównanie:</i>	fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna
<i>Ograniczenia językowe:</i>	język angielski, niemiecki lub francuski

Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów zamieszczono w Tab. 61 wraz z przyczynami odrzucenia. Przypisy piśmiennicze publikacji włączonych znajdują się w Tab. 62.

Tab. 58

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla agomelatyny, w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 27.09.2013.

1	exp Economics/	491764
2	quality of life/	119025
3	value of life/	5490
4	quality-adjusted life years/	7197
5	models, economic/	6269
6	markov chains/	10581
7	monte carlo method/	20619
8	decision tree/	8944
9	economic\$.tw.	154543
10	(cost? or costing? or costly or costed).tw.	338744
11	(price? or pricing?).tw.	24720
12	(pharmacoeconomic? or (pharmaco adj economic?)).tw.	3658
13	budget\$.tw.	18968
14	expenditure\$.tw.	37309
15	(value adj1 (money or monetary)).tw.	353
16	(fee or fees).tw.	12242
17	quality of life.tw.	149743
18	qol\$.tw.	19781
19	hrqol\$.tw.	7521
20	quality adjusted life year\$.tw.	6269
21	qaly\$.tw.	5395
22	cba.tw.	9097
23	cea.tw.	16873
24	cua.tw.	858
25	utilit\$.tw.	122763
26	markov\$.tw.	14469
27	monte carlo.tw.	29217
28	(decision adj2 (tree\$ or analys\$ or model\$)).tw.	11906
29	{{(clinical or critical or patient) adj (path? or pathway?)).tw.	3899
30	(managed adj2 (care or network?)).tw.	17043
31	or/1-30	1208137
32	agomelatine.tw.	308
33	valdoxan.tw.	23
34	thymanax.tw.	3
35	S 20098.tw.	46
36	32 or 33 or 34 or 35	340
37	31 and 36	17

Tab. 59

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla agomelatyny, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 27.09.2013.

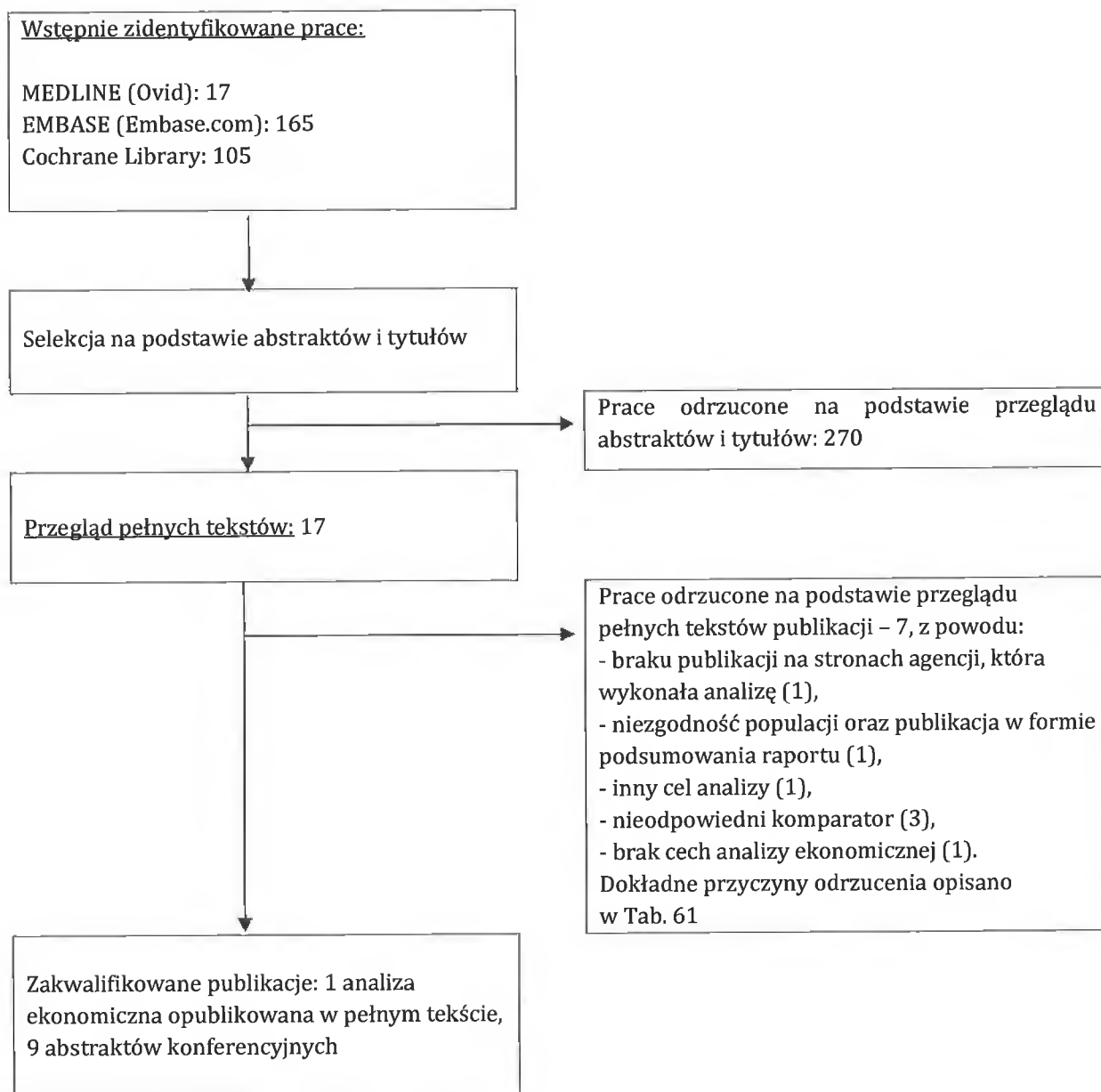
1	'health economics'/exp AND [embase]/lim	361107
2	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	205454
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	140
4	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	9614
5	'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim	13541
6	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	2091
7	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	130213
8	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	325695
9	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	21626
10	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	4970
11	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	14497
12	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	33800
13	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2391
14	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	8912
15	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	154859
16	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	25973
17	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	8445
18	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	9244
19	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	6980
20	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8392
21	cea:ab,ti AND [embase]/lim	17705
22	cua:ab,ti AND [embase]/lim	529
23	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	120331
24	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	10889
25	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	18618
26	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	54194
27	clinical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	531524
28	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	23471
29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1540951
30	'agomelatine'/exp AND [embase]/lim	954
31	agomelatine:ab,ti AND [embase]/lim	523
32	valdoxan:ab,ti AND [embase]/lim	36
33	thymanax:ab,ti AND [embase]/lim	4
34	's 20098':ab,ti AND [embase]/lim	42
35	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	976
36	#29 AND #35	165

Tab. 60

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla agomelatyny, w bazie Cochrane, na dzień 27.09.2013.

1	agomelatine	103
2	valdoxan	4
3	thymanax	1
4	#1 or #2 or #3	105
	#4 in Cochrane Reviews	14
	#4 in Other Reviews	2
	#4 in Clinical Trials	86
	#4 in Methods Studies	0
	#4 in Technology Assessments	2
	#4 in Economic Evaluations	1

Ryc. 9
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla agomelatyny (diagram QUOROM).



Tab. 61
Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Agomelatine (Valdoxan) for generalised anxiety disorder - first or second line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011. http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/agomelatine-valdoxan-for-generalised-anxiety-disor/	Inna populacja, publikacja w formie podsumowania, brak opisu analizy ekonomicznej
Agomelatine for depression - horizon scanning review. Health Technology Assessment Database 2003.	Brak publikacji na stronie Horizon Scanning, Brak możliwości stwierdzenia obecności wyników dla analizy ekonomicznych. Publikacja oparta na nieaktualnych danych klinicznych.
Hallinen T, Soini EJ. The impact of the pharmaceutical pricing system on cost-effectiveness results: Finnish analysis. <i>Open Pharmacocon Health Econ J</i> 2011; 3:6-10.	Celem analizy nie była ocena efektywności kosztowej agomelatyny.
Sughondhabirrom A, Chamchitchun S. Cost-effectiveness of antidepressant based on discrete event simulation modeling in treatment of major depressive episodes: A comparison of agomelatine versus escitalopram-venlafaxine. <i>Value Health</i> 2012; 15(7):A670.	Komparatorem był komparator połączony: escitalopram i wenlafaksyna. Escilopram nie jest komparatorem zgodnie z przyjętym PICO.
Prukkanone B, Kongsuk T. Cost-effectiveness of agomelatine in the treatment of major depressive episodes in Thailand. <i>Value Health</i> 2011; 14(7):A292.	Komparatorem był komparator połączony: escitalopram i wenlafaksyna. Escilopram nie jest komparatorem zgodnie z przyjętym PICO.
Alegre P, Nagy B, Nagy J. Economic evaluation of agomelatine in major depressive disorders in Hungary. <i>Value Health</i> 2010; 13(7):A451.	Nieodpowiedni komparator.
Tomek D, Psenkova M, Hanzelova M. Reimbursement of innovative drugs in Slovakia - pharmacoconomics of agomelatine in depression. <i>Value Health</i> 2009; 12(7):A364-A365.	Brak opisu założeń i dokładnych wyników analizy ekonomicznej. Publikacja zawiera analizę decyzji refundacyjnej dla agomelatyny na Słowacji.

Tab. 62
Analizy ekonomiczne dla agomelatyny odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
Maniadakis 2013	Maniadakis N, Kourlaba G, Mougialkos T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. <i>BMC Health Services Research</i> 2013; 13:173.
Alsultan 2012 (abstrakt konferencyjny)	Alsultan M, Khurshid F, Alegre P. Economic evaluation of agomelatine in patients attending private hospitals in Saudi Arabia. <i>Eur Psychiatry</i> 2012; 27.
Kourlaba 2012 (abstrakt konferencyjny)	Kourlaba G, Maniadakis N, Mougialkos T, Chatzimanolis I. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorders in the Greek setting. <i>Value Health</i> 2012; 15(4):A87.
Tatar 2012 (abstrakt konferencyjny)	Tatar M, Dilbaz N, Oral ET, Tan M. Cost-effectiveness of agomelatine in treatment of major depressive disorders in Turkey. <i>Value Health</i> 2012; 15(4):A88.

Kod publikacji	Przytył piśmienniczy
O'Leary 2011 (abstrakt konferencyjny)	O'Leary BA, Hamann GB, Adena MA. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Australia. Value Health 2011; 14(7):A293-A294.
Alegre 2010a (abstrakt konferencyjny)	Alegre P, Lacey L, McAuliffe A. Economic evaluation of agomelatine in major depressive disorders in Ireland. Value Health 2010; 13(7):A451.
Golicki 2010 (abstrakt konferencyjny)	Golicki D, Pajak K, Dabrowska A, Niewada M. The cost-utility of agomelatine in major depressive disorder in Poland. Value Health 2010; 13(7):A452-A453.
Clapham 2009 (abstrakt konferencyjny)	Clapham E, Berg J, Ekman M, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Sweden. Value Health 2009; 12(3):A176.
Felix 2009 (abstrakt konferencyjny)	Felix J, Almeida J, Varandas P. A discrete event simulation model in major depressive disorder - cost-effectiveness analysis of agomelatine. Value Health 2009; 12(7):A223.
Soini 2009 (abstrakt konferencyjny)	Soini EJ, Hallinen TA. Cost-utility of agomelatine, venlafaxine and placebo in the treatment of major depressive disorder (MDD) in Finland - economic modelling study using representative population data. Value Health 2009; 12(7):A359.

7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji pacjentów z dużym epizodem depresyjnym:

- MEDLINE (PubMed): do 11.10.2013,
- Cochrane Library: do 11.10.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 63, Tab. 64). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED] W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 10).

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

<i>Metodyka</i>	Wartości dla stanów remisja, epizod depresyjny, brak depresji w jednej publikacji
<i>Populacja:</i>	osoby pełnoletnie z dużym epizodem depresyjnym
<i>Ograniczenia językowe:</i>	język angielski

Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów zamieszczono w wraz z przyczynami odrzucenia (Tab. 66). Przypisy piśmiennicze publikacji włączonych znajdują się w Tab. 65.

Tab. 63

Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 11.10.2013.

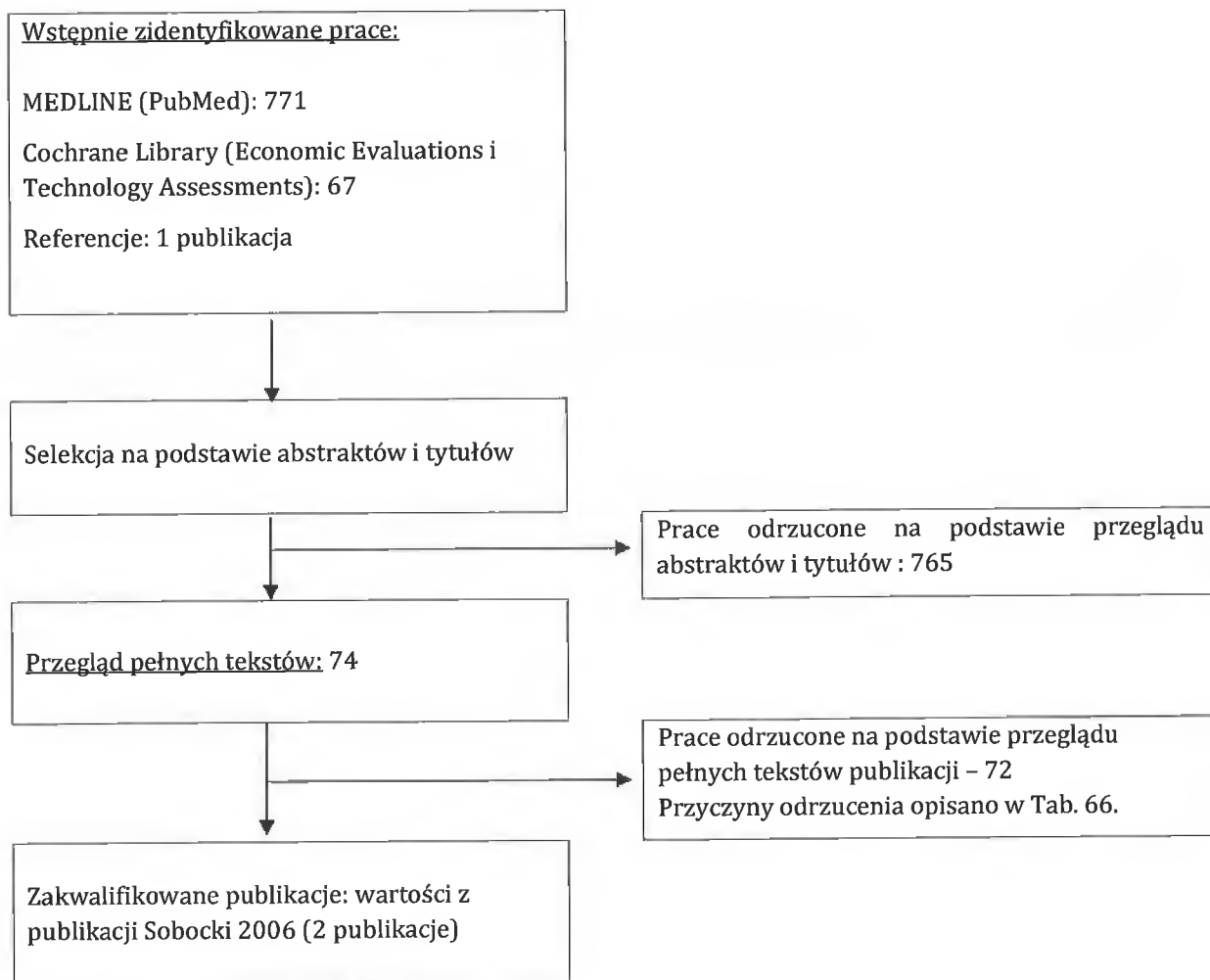
1	"Depression"[Mesh]	70653
2	"Depressive Disorder"[Mesh]	76701
3	depression [tiab]	208142
4	#1 or #2 or #3	261214
5	cost-utility [tw]	2337
6	EQ5D [tw]	159
7	EQ 5D [tw]	2675
8	EQ-5D [tw]	2675
9	EuroQoL [tw]	2044
10	EQ-5D-3L [tw]	39
11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	5842
12	#4 and #11	771

Tab. 64

Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, w bazie Cochrane, na dzień 11.10.2013

1	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	4768
2	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	6883
3	depression:ti,ab	23566
4	#1 or #2 or #3	26553
5	cost-utility	3678
6	EQ5D	84
7	EQ 5D	1191
8	EQ-5D	1187
9	EuroQoL	937
10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	4728
11	#4 and #10	233
	#11 in Economic Evaluations	67
	#11 in Technology Assessments	0

Ryc. 10
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).



Tab. 65
Badania użyteczności stanowiące źródło danych dla użyteczności stanów zdrowia z modelu.

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
Sobocki 2006	Sobocki P, Ekman M, Agren H, Jonsson B, Rehnberg C. Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression (Structured abstract). <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> 2006; 22:469-477. Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jonsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. <i>Int J Clin Pract</i> 2008; 62(4):623-632.

Tab. 66
Publikacji odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Revicki DA, Wood M. Health state utilities for patients with depression. <i>J Affect Disord</i> . 1998;48:25-36.	Brak wartości dla wszystkich stanów z modelu. Inna definicja stanów modelu. Użyteczność stanu epizodu depresji w zależności od ciężkości epizodu.
Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Martensson B et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. <i>Value Health</i> 2007; 10(2):153-160.	Brak wszystkich wartości dla wszystkich stanów z modelu. Brak wartości dla remisji.
Davis R, Wilde MI. Sertraline. A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. <i>Pharmacoeconomics</i> 1996; 10(4):409-431.	Brak pełnego tekstu (przeszukiwane bazy: baza WUM, BUW, Subito, GBL). Stara publikacja.
Revicki DA, Brown RE, Keller MB, Gonzales J, Culpepper L, Hales RE. Cost-effectiveness of newer antidepressants compared with tricyclic antidepressants in managed care settings. <i>J Clin Psychiatry</i> 1997; 58(2):47-58.	Brak pełnego tekstu (przeszukiwane bazy: baza WUM, BUW, Subito, GBL). Inne publikacje tego autora odrzucono ze względu na brak zgodności definicji stanów zdrowia z występującymi w modelu. Stare dane.
Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser WW, Anton SF et al. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. <i>Pharmacoeconomics</i> 1995; 8(6):524-540.	Brak pełnego tekstu (przeszukiwane bazy: baza WUM, BUW, Subito, GBL). Wartości z tej publikacji wykorzystano w innych odrzuconych publikacjach (np. Dardennes 2000) ze względu na brak zgodności definicji stanów zdrowia z występującymi w modelu. Stare dane.
Beil H, Beeber LS, Schwartz TA, Lewis G. Cost-effectiveness of alternative treatments for depression in low-income women. <i>J Ment Health Policy Econ</i> 2013; 16(2):55-65.	Publikacja wtórna.
Hollinghurst S, Peters TJ, Kaur S, Wiles N, Lewis G, Kessler D. Cost-effectiveness of therapist-delivered online cognitive-behavioural therapy for depression: randomised controlled trial (Structured abstract). <i>British Journal of Psychiatry</i> 2010; 197:297-304.	Brak stanów z modelu.
van Roijen LH, van SA, Al M, Rutten F, Donker M. Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety. <i>Br J Psychiatry</i> 2006; 188:323-329.	Brak stanów z modelu.
Kendrick T, Peveler R, Longworth L, Baldwin D, Moore M, Chatwin J et al. Cost-effectiveness and cost-utility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine: randomised controlled trial. <i>Br J Psychiatry</i> 2006; 188:337-345.	Brak stanów z modelu.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Wang HM, Beyer M, Gensichen J, Gerlach FM. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: cross sectional survey. <i>BMC Public Health</i> 2008; 8:246.	Brak stanów z modelu.
Reed C, Monz BU, Perahia DG, Gandhi P, Bauer M, Dantchev N et al. Quality of life outcomes among patients with depression after 6 months of starting treatment: results from FINDER. <i>J Affect Disord</i> 2009; 113(3):296-302.	Brak wszystkich stanów z modelu.
Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M et al. A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. <i>Health Technol Assess</i> 2005; 9(16):1-134, iii.	Brak wartości użyteczności.
Saarni SI, Harkanen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A et al. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. <i>Qual Life Res</i> 2006; 15(8):1403-1414.	Brak wartości użyteczności dla stanu remisja.
Pyne JM, Smith J, Fortney J, Zhang M, Williams DK, Rost K. Cost-effectiveness of a primary care intervention for depressed females (Structured abstract). <i>Journal of Affective Disorders</i> 2003; 74:23-32.	Brak stanów z modelu.
Knapp M, Romeo R, Mogg A, Eranti S, Pluck G, Purvis R et al. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: a multi-centre randomised controlled trial. <i>Journal of Affective Disorders</i> 2008; 109:273-285.	Brak stanów z modelu.
Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Ho S, Gillin JC, Golshan S et al. Preliminary longitudinal assessment of quality of life in patients with major depression. <i>Psychopharmacol Bull</i> 1997; 33(1):23-29.	Brak większości stanów z modelu.
Serrano-Blanco A, Pinto-Meza A, Suarez D, Penarrubia MT, Haro JM. Cost-utility of selective serotonin reuptake inhibitors for depression in primary care in Catalonia. <i>Acta Psychiatr Scand Suppl</i> 2006;(432):39-47.	Brak większości stanów z modelu.
Swan J, Sorrell E, MacVicar B, Durham R, Matthews K. "Coping with depression": an open study of the efficacy of a group psychoeducational intervention in chronic, treatment-refractory depression. <i>J Affect Disord</i> 2004; 82(1):125-129.	Brak większości stanów z modelu.
Bosmans JE, Hermens ML, de Bruijne MC, van Hout HP, Terluin B, Bouter LM et al. Cost-effectiveness of usual general practitioner care with or without antidepressant medication for patients with minor or mild-major depression. <i>J Affect Disord</i> 2008; 111(1):106-112.	Brak większości stanów z modelu.
Serrano-Blanco A, Suarez D, Pinto-Meza A, Penarrubia MT, Haro JM. Fluoxetine and imipramine: are there differences in cost-utility for depression in primary care? <i>J Eval Clin Pract</i> 2009; 15(1):195-203.	Brak większości stanów z modelu.
Dekker J, Van HL, Hendriksen M, Koelen J, Schoevers RA, Kool S et al. What is the best sequential treatment strategy in the treatment of depression? Adding pharmacotherapy to psychotherapy or vice versa? <i>Psychother Psychosom</i> 2013; 82(2):89-98.	Brak większości stanów z modelu.
Gerhards SA, de Graaf LE, Jacobs LE, Severens JL, Huibers MJ, Arntz A et al. Economic evaluation of online computerised cognitive-behavioural therapy without support for depression in primary care: randomised trial. <i>Br J Psychiatry</i> 2010; 196(4):310-318.	Brak większości stanów z modelu.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Goorden M, Vlasveld MC, Anema JR, van MW, Beekman AT, Hoedeman R et al. Cost-Utility Analysis of a Collaborative Care Intervention for Major Depressive Disorder in an Occupational Healthcare Setting. <i>J Occup Rehabil</i> 2013.	Brak większości stanów z modelu.
Warmerdam L, Smit F, van SA, Riper H, Cuijpers P. Cost-utility and cost-effectiveness of internet-based treatment for adults with depressive symptoms: randomized trial. <i>J Med Internet Res</i> 2010; 12(5):e53.	Brak większości stanów z modelu.
Rubio-Valera M, March PM, Fernandez A, Penarrubia-Maria MT, Trave P, Lopez Del HY et al. Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: A randomized controlled superiority trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2013; 23(9):1057-1066.	Brak większości stanów z modelu.
Gerhards SA, Huibers MJ, Theunissen KA, de Graaf LE, Widdershoven GA, Evers SM. The responsiveness of quality of life utilities to change in depression: a comparison of instruments (SF-6D, EQ-5D, and DFD). <i>Value Health</i> 2011; 14(5):732-739.	Brak większości stanów z modelu. Nieodpowiednia populacja.
Gerhards SA, Evers SM, Sabel PW, Huibers MJ. Discrepancy in rating health-related quality of life of depression between patient and general population. <i>Qual Life Res</i> 2011; 20(2):273-279.	Brak większości stanów z modelu.
Underwood M, Lamb SE, Eldridge S, Sheehan B, Slowther A, Spencer A et al. Exercise for depression in care home residents: a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis (OPERA). <i>Health Technol Assess</i> 2013; 17(18):1-281.	Brak większości stanów z modelu.
Schoenbaum M, Sherbourne C, Wells K. Gender patterns in cost effectiveness of quality improvement for depression: results of a randomized, controlled trial. <i>Journal of Affective Disorders</i> 2005; 87:319-325.	Brak większości stanów z modelu.
Casanas R, Catalan R, del Val JL, Real J, Valero S, Casas M. Effectiveness of a psycho-educational group program for major depression in primary care: a randomized controlled trial. <i>BMC Psychiatry</i> 2012; 12:230.	Brak stanu remisja.
Grassi L, Rossi A, Barraco A. Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER): baseline results of Italian patients with depression. <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2009; 8:14.	Brak większości stanów z modelu.
Stewart A. Cost-effectiveness of SSRIs: a European perspective. <i>J Ment Health Policy Econ</i> 1998; 1(1):41-49.	Brak wartości użyteczności.
Gunther OH, Roick C, Angermeyer MC, König HH. The responsiveness of EQ-5D utility scores in patients with depression: A comparison with instruments measuring quality of life, psychopathology and social functioning. <i>J Affect Disord</i> 2008; 105(1-3):81-91.	Brak większości stanów z modelu.
Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. <i>Health Policy</i> 2001; 55(1):51-69.	Brak większości stanów z modelu.
Gilbody S, Bower P, Whitty P. Costs and consequences of enhanced primary care for depression: systematic review of randomised economic evaluations. <i>Br J Psychiatry</i> 2006; 189:297-308.	Brak wartości użyteczności.
Caruso R, Rossi A, Barraco A, Quail D, Grassi L. The Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study: final results of Italian patients with depression. <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2010; 9:33.	Brak większości stanów z modelu.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Pirraglia PA, Rosen AB, Hermann RC, Olchanski NV, Neumann P. Cost-utility analysis studies of depression management: a systematic review. <i>Am J Psychiatry</i> 2004; 161(12):2155-2162.	Brak wartości użyteczności.
Schoenbaum M, Miranda J, Sherbourne C, Duan N, Wells K. Cost-effectiveness of interventions for depressed Latinos. <i>Journal of Mental Health Policy and Economics</i> 2004; 7:69-76.	Brak większości stanów z modelu.
Bosmans J, Bruijne M, Hout H, Marwijk H, Beekman A, Bouter L et al. Cost-effectiveness of a disease management program for major depression in elderly primary care patients. <i>Journal of General Internal Medicine</i> 2006; 21:1020-1026.	Brak większości stanów z modelu.
Schoenbaum M, Unutzer J, Sherbourne C, Duan N, Rubenstein L, V, Miranda J et al. Cost-effectiveness of practice-initiated quality improvement for depression. <i>JAMA</i> 2001; 286:1325-1330.	Brak większości stanów z modelu.
Pyne JM, Rost KM, Zhang M, Williams DK, Smith J, Fortney J. Cost-effectiveness of a primary care depression intervention. <i>Journal of General Internal Medicine</i> 2003; 18:432-441.	Brak większości stanów z modelu.
Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin</i> 2008; 24(4):1115-1121.	Brak większości stanów z modelu.
Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS. Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. <i>Archives of General Psychiatry</i> 1998; 55:645-651.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia.
McCrone P, Knapp M, Proudfoot J, Ryden C, Cavanagh K, Shapiro DA et al. Cost-effectiveness of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. <i>British Journal of Psychiatry</i> 2004; 185:55-62.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia.
Kozel FA, George MS, Simpson KN. Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. <i>CNS Spectrums</i> 2004; 9:476-482.	Inne stany zdrowia.
Revicki DA, Siddique J, Frank L, Chung JY, Green BL, Krupnick J et al. Cost-effectiveness of evidence-based pharmacotherapy or cognitive behavior therapy compared with community referral for major depression in predominantly low-income minority women. <i>Archives of General Psychiatry</i> 2005; 62:868-875.	Publikacja wtórna (wartości z odrzuconej publikacji Revicki 1998).
Rost K, Pyne JM, Dickinson LM, LoSasso AT. Cost-effectiveness of enhancing primary care depression management on an ongoing basis. <i>Annals of Family Medicine</i> 2005; 3:7-14.	Brak większości stanów z modelu.
Simon J, Pilling S, Burbeck R, Goldberg D. Treatment options in moderate and severe depression: decision analysis supporting a clinical guideline. <i>British Journal of Psychiatry</i> 2006; 189:494-501.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, Demitrack MA, Nahas Z. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. <i>Advances in Therapy</i> 2009; 26:346-368.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Paulden M, Palmer S, Hewitt C, Gilbody S. Screening for postnatal depression in primary care: cost effectiveness analysis. <i>BMJ</i> 2009; 339:b5203.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Lenox SA, Greenstreet L, Burslem K, Knight C. Cost effectiveness of venlafaxine compared with generic fluoxetine or generic amitriptyline in major depressive disorder in the UK. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2009; 29:173-184.	Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Sado M, Knapp M, Yamauchi K, Fujisawa D, So M, Nakagawa A et al. Cost-effectiveness of combination therapy versus antidepressant therapy for management of depression in Japan. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2009; 43:539-547.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Benedict A, Arellano J, Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. Journal of Affective Disorders 2010; 120:94-104.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia.
Leelahanj T. Developing Thai economic model to study cost-effectiveness of switching to bupropion compared to combination with bupropion after the failure of an SSRI for major depressive disorder. Journal of the Medical Association of Thailand 2010; 93:S35-S42.	Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Serretti A, Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, Ronchi D. A model to incorporate genetic testing (5-HTTLPR) in pharmacological treatment of major depressive disorders. World Journal of Biological Psychiatry 2011; 12:501-515.	Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Nordstrom G, Danchenko N, Despiegel N, Marteau F. Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. Value in Health 2012; 15:231-239.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia.
Leelahanj T. The cost-effectiveness of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: Thai economic model (Structured abstract). Journal of the Medical Association of Thailand 2010; 93:S43-S50.	Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The cost-utility of screening for depression in primary care. Ann Intern Med 2001; 134(5):345-360.	Brak wszystkich stanów zdrowia.
Watkins KE, Cuellar AE, Hepner KA, Hunter SB, Paddock SM, Ewing BA et al. The cost-effectiveness of depression treatment for co-occurring disorders: A clinical trial. J Subst Abuse Treat 2013.	Brak wszystkich stanów zdrowia.
Ausejo M, Glennie JL. A clinical and economic evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. NHS Economic Evaluation Database 1997;1.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, Kupfer D, Frank E, Wade M. Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. Control Clin Trials 1995; 16(1):17-40.	Brak wszystkich stanów zdrowia.
Aziz M, Mehringer AM, Mozurkewich E, Razik GN. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who responded to a course of electroconvulsive therapy: results from a decision analytic model. Can J Psychiatry 2005; 50(7):389-397.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia.
Bennett KJ, Torrance GW, Boyle MH, Guscott R. Cost-utility analysis in depression: the McSad utility measure for depression health states. Psychiatr Serv 2000; 51(9):1171-1176.	Brak wszystkich stanów zdrowia.
Janicak PG, Dunner DL, Aaronson ST, Carpenter LL, Boyadjis TA, Brock DG et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. CNS Spectr 2013;1-11.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia.
Sava FA, Yates BT, Lupu V, Szentagotai A, David D. Cost-effectiveness and cost-utility of cognitive therapy, rational emotive behavioral therapy, and fluoxetine (Prozac) in treating depression: a randomized clinical trial. J Clin Psychol 2009; 65(1):36-52.	Brak wszystkich stanów zdrowia.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Dardennes RM, Lafuma A, Fagnani F, Pribil C, Bisserbe JC, Berdeaux G. Economic assessment of a maintenance treatment strategy in prevention of recurrent depressive disorder. <i>Value Health</i> 2000; 3(1):40-47.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia.
Mann R, Gilbody S, Richards D. Putting the 'Q' in depression QALYs: a comparison of utility measurement using EQ-5D and SF-6D health related quality of life measures. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2009; 44(7):569-578.	Brak wszystkich stanów zdrowia.
Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim EM. Cost-utility comparison of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin</i> 2007; 23(2):251-258.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia.
Sapin C, Fantino B, Nowicki ML, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2004; 2:20.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia.
Turner N, Campbell J, Peters TJ, Wiles N, Hollinghurst S. A comparison of four different approaches to measuring health utility in depressed patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2013; 11:81.	Inaczej zdefiniowane stany zdrowia. Brak wszystkich stanów zdrowia. Brak remisji.
Olgiate P, Bajo E, Bigelli M, Montgomery S, Serretti A. Challenging sequential approach to treatment resistant depression: Cost-utility analysis based on the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STARD) trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2013.	Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.
Olgiate P, Bajo E, Bigelli M, De RD, Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 2012; 36(1):147-154.	Brak wszystkich stanów zdrowia. Publikacja wtórna.

7.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 67

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o refundacji leków z obwieszczenia MZ z 25 października 2013 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • analizę podstawową; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • analizę wrażliwości; 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...). 	Rozdział 7.1 oraz 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...); 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączony do wniosku
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Rozdział 3.1	
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 		
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> 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; 	Nie dotyczy	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 		
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 		
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>		Uwzględniono
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>		Rozdział 7.2 oraz 2.6.3
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 3.2	
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 		
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2	
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Uwzględniono	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	Uwzględniono	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>		Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>		Patrz opis metodyki w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. i Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>		

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	PIŚMIENNICTWO
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	PIŚMIENNICTWO

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	8
Tab. 2 Czas leczenia depresji na podstawie Świącicki 2006.	10
Tab. 3 Podstawowe parametry modelu ekonomicznego depresji wykorzystanego w analizie ekonomicznej.....	11
Tab. 4 Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D ₁₇	13
Tab. 5 Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D ₁₇	14
Tab. 6 Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D ₁₇	14
Tab. 7 Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D ₁₇	15
Tab. 8 Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D ₁₇	15
Tab. 9 Parametry rozkładu krzywej Weibulla - przeżycia bez zaostrzenia depresji, oszacowane na potrzeby modelu na podstawie danych z badania Goodwin 2009.	17
Tab. 10 Parametry rozkładu krzywej Weibulla - przeżycia bez zaprzestania leczenia, oszacowane na potrzeby modelu.....	19
Tab. 11 Ryzyko względne dla zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych.....	19
Tab. 12 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub sertralina (Źródło: badanie Kasper 2010/raport z badania klinicznego CL3-20098-046).	22
Tab. 13 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub wenlafaksyną (Źródło: badanie Lemoine 2007, Kennedy 2008).....	23
Tab. 14 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub fluoksetyną (Źródło: badanie Hale 2010).....	23
Tab. 15 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub paroksetyną (Źródło: badanie Loo 2002,).	23
Tab. 16 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi podczas leczenia agomelatyną lub komparatorem połączonym.	24
Tab. 17 Odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi.....	25

Tab. 18	Prawdopodobieństwo zaburzeń snu (na podstawie Maniadakis 2013).	26
Tab. 19	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w zależności od wieku (Źródło: GUS 2012).	27
Tab. 20	Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki w grupie stosującej komparator połączony.	30
Tab. 21	Koszt refundacji preparatu Valdoxan® (25 mg, 28 tabl.).	31
Tab. 22	Koszt DDD agomelatyny z [REDACTED]	31
Tab. 23	Instrument podziału ryzyka zaproponowany przez zleceniodawcę.	31
Tab. 24	Koszt dawek komparatorów.	32
Tab. 25	Zestawienie preparatów sertraliny.	32
Tab. 26	Zestawienie preparatów wenlafaksyny.	34
Tab. 27	Zestawienie preparatów fluoksetyny.	35
Tab. 28	Zestawienie preparatów paroksetyny.	35
Tab. 29	Długość hospitalizacji z powodu epizodu depresyjnego (F.32) w Polsce, w 2009 roku, według Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii.	36
Tab. 30	Średnia wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie w oddziale psychiatrycznym (5.15.12.0000034), na podstawie danych z losowo wybranych ośrodków spośród wszystkich oddziałów wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia (Źródło: Informator o Umowach NFZ, 2013).	36
Tab. 31	Średnia wartość punktu rozliczeniowego za świadczenie w poradni zdrowia psychicznego oraz średnia wartość porady, na podstawie danych z losowo wybranych ośrodków spośród wszystkich oddziałów wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia (Źródło: Informator o Umowach NFZ, 2013).	37
Tab. 32	Leczenie farmakologiczne działań niepożądanych oraz jego koszty.	39
Tab. 33	Koszt leczenia zapaść na podstawie ofert z 03.12.2013.	40
Tab. 34	Koszt leczenia objawów dyspeptycznych.	41
Tab. 35	Koszt leczenia bólu głowy na podstawie ofert aptek internetowych z 03.12.2013.	42
Tab. 36	Koszt leczenia zaburzeń seksualnych (koszty ze strony bartoszmowi.pl dostęp: 03.12.2013).	42
Tab. 37	Odsetek mężczyzn w badaniach agomelatyny.	44
Tab. 38	Koszt loperamidu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2013 r.	46

Tab. 39 Koszt ranitydyny i omeprazolu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2013 r.	46
Tab. 40 Koszt pośredni leczenia epizodu depresji.	48
Tab. 41 Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznym depresji.	49
Tab. 42 Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.	51
Tab. 43 Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki 1998 wykorzystane w analizie wrażliwości.	51
Tab. 44 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: perspektywa NFZ.	52
Tab. 45 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: perspektywa wspólna.	53
Tab. 46 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.	54
Tab. 47 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z sertralina: perspektywa NFZ.	55
Tab. 48 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z sertralina: perspektywa wspólna.	56
Tab. 49 Analiza wrażliwości dla porównania agomelatyny z wenlafaksyna: perspektywa NFZ.	57
Tab. 50 Analiza wrażliwości dla porównania agomelatyny z wenlafaksyna: perspektywa wspólna.	58
Tab. 51 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z fluoksetyna: perspektywa NFZ.	59
Tab. 52 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z fluoksetyna: perspektywa wspólna.	60
Tab. 53 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z paroksetyna: perspektywa NFZ.	61
Tab. 54 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z paroksetyna: perspektywa wspólna.	62
Tab. 55 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z komparatorem połączonym: perspektywa NFZ.	63
Tab. 56 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z komparatorem połączonym: perspektywa wspólna.	64
Tab. 57 Opis analiz ekonomicznych dla agomelatyny odnalezionych w toku przeglądu systematycznego.	68
Tab. 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla agomelatyny, w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 27.09.2013.	72

Tab. 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla agomelatyny, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 27.09.2013.	73
Tab. 60 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla agomelatyny, w bazie Cochrane, na dzień 27.09.2013.	74
Tab. 61 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	76
Tab. 62 Analizy ekonomiczne dla agomelatyny odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.	76
Tab. 63 Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 11.10.2013.	78
Tab. 64 Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, w bazie Cochrane, na dzień 11.10.2013.	78
Tab. 65 Badania użyteczności stanowiące źródło danych dla użyteczności stanów zdrowia z modelu.	80
Tab. 66 Publikacji odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.	80
Tab. 67 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	86

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Fazy leczenia depresji (oprac. własne na podstawie Quaseem 2008).....	10
Ryc. 2 Schemat modelu depresji wykorzystanego w analizie. Do stanu pochłaniającego „zgon” można przejść z każdego stanu wyróżnionego w modelu (zab. snu. – zaburzenia snu, dz. niep. – działania niepożądane).....	12
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D ₁₇ . Miara wyników: ryzyko względne.....	16
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D ₁₇ (wariant z wykluczeniem badania CAG0178A2303). Miara wyników: ryzyko względne.....	16
Ryc. 5 Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Goodwin 2009: czas do zaostrzenia depresji wśród leczonych agomelatyną (n=165) w porównaniu do otrzymujących placebo (n=174), w trakcie 6-miesięcznej fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (Źródło: Goodwin 2009, Fig. 3).....	17
Ryc. 6 Rozkład Weibulla opisujący czas do zaostrzenia depresji, oszacowany dla agomelatyny i innych komparatorów aktywnych, na podstawie danych z badania Goodwin 2009.....	18
Ryc. 7 Krzywa przeżycia Weibulla czasu do zaprzestania leczenia, oszacowana dla agomelatyny i wenlafaksyny, na podstawie danych z badania CL3-035 (publikacja Lemoine 2007 oraz 18-tygodniowa faza przedłużona badania prowadzona metodą podwójnie ślepej próby).....	20
Ryc. 8 Krzywa przeżycia Weibulla czasu do zaprzestania leczenia, oszacowana na podstawie ryzyka względnego między agomelatyną a komparatorami.....	20
Ryc. 9 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla agomelatyny (diagram QUOROM).....	75
Ryc. 10 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).....	79

PIŚMIENNICTWO

- 1 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- ³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ⁴ Świącicki Ł. Strategia postępowania terapeutycznego w depresji. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2006, tom 6, nr 4: str. 171-175.
- ⁵ Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;18;149(10):725-33.
- ⁶ [REDACTED] Cost-effectiveness model for Agomelatine®. Arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel:
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- ⁷ [REDACTED]. Economic Evaluation of agomelatine (Valdoxan) for Major Depressive Disorder Final report. 19 September 2008 [REDACTED]
- ⁸ Drózd W., Wojnar M., Araszkiwicz M., Nawacka-Pawlaczyk D., et al. The study of the prevalence of depressive disorders in primary care patients in Poland. *Wiad.Lek.* 2007; 60(3-4):109-113.
- ⁹ Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F; for the Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2009 Aug;70(8):1128-37.
- ¹⁰ Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1723-32.
- ¹¹ Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(2):109-20.
- ¹² Lõo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(5):239-47.
- ¹³ Rejestr badań klinicznych firmy Novartis. Wyniki badania CAGO178A2303 <http://www.clinicaltrials.gov/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2659> [dostęp 21.10.2013].

- ¹⁴ Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep;203:179-87.
- ¹⁵ Sullivan, P.W., et al., A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs*, 2004. 18(13): p. 911-32.
- ¹⁶ Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:329-33.
- ¹⁷ Baldwin, D.S., et al., Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007. 10(1): p. 73-84.
- ¹⁸ Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19:271-80.
- ¹⁹ Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998 Jul 15;44(2):77-87.
- ²⁰ Devine EB, Hakim Z, Green J. A systematic review of patient-reported outcome instruments measuring sleep dysfunction in adults. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(9):889-912.
- ²¹ Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia z 2012 roku. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm [dostęp: 21.10.2013].
- ²² Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205-28.
- ²³ Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji i Ochrony Zdrowia. Zakłady psychiatrycznej oraz neurologicznej opieki zdrowotnej. Rocznik statystyczny 2009. Tabela 3.17 http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/table_3.17.html [dostęp: 07.10.2013].
- ²⁴ Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305-3014.
- ²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
- ²⁶ Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 44/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
- ²⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2011 roku.
- ²⁸ Konsultacja telefoniczna z dr Joanną Mikulską z I Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, w dniu 24.09.2009.
- ²⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Lactulose Aflofarm.
- ³⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF.
- ³¹ Wrona W, Hermanowski T, Golicki D, Jakubczyk M, Macioch T, Goszczyńska K, Wójcik R. [Cost of lost productivity in pharmacoeconomics analysis. Part I. A systematic review of the literature]. *Przeg Epidemiol*. 2011;65(1):147-52.

- ³² Kiejna A, Rybakowski J, Czech M, Faluta T, Pachocki R: Ocena prospektywna przebiegu depresji i jej nawrotów. Skutki kliniczne, społeczne i ekonomiczne. *Psychiatr. Pol.* 2001; 35: 181–186.
- ³³ Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1632_PLK_HTML.htm [dostęp 24.10.2013]
- ³⁴ Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, Jönsson B. Resource use and costs associated with patients treated for depression in primary care. *Eur J Health Econ.* 2006 Dec 13.
- ³⁵ Sobocki, P., et al., Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression. *Int J Technol Assess Health Care*, 2006. 22(4): p. 469-77.
- ³⁶ Sobocki P, Ekman M, Agren H et al. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 791–8.
- ³⁷ Botteman, M.F., et al., Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. *CNS Drugs*, 2007. 21(4): p. 319-34.
- ³⁸ Revicki DA, Wood M. Health state utilities for patients with depression. *J Affect Disord.* 1998;48:25-36.
- ³⁹ Bugaj M, Jakubczyk A, Wojnar M. Znaczenie objawów resztkowych w przebiegu leczenia depresji. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2012; 21(3): 199-206.
- ⁴⁰ [REDACTED]
- ⁴¹ Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Sep;8(3):287-304.
- ⁴² Maniadakis N, Kourlaba G, Mougialos T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. *BMC Health Services Research* 2013; 13:173.
- ⁴³ Alsultan M, Khurshid F, Alegre P. Economic evaluation of agomelatine in patients attending private hospitals in Saudi Arabia. *Eur Psychiatry* 2012; 27.
- ⁴⁴ Kourlaba G, Maniadakis N, Mougialos T, Chatzimanolis I. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorders in the Greek setting. *Value Health* 2012; 15(4):A87.
- ⁴⁵ Tatar M, Dilbaz N, Oral ET, Tan M. Cost-effectiveness of agomelatine in treatment of major depressive disorders in Turkey. *Value Health* 2012; 15(4):A88.
- ⁴⁶ O'Leary BA, Hamann GB, Adena MA. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Australia. *Value Health* 2011; 14(7):A293-A294.
- ⁴⁷ Alegre P, Lacey L, McAuliffe A. Economic evaluation of agomelatine in major depressive disorders in Ireland. *Value Health* 2010; 13(7):A451.
- ⁴⁸ Golicki D, Pajak K, Dabrowska A, Niewada M. The cost-utility of agomelatine in major depressive disorder in Poland. *Value Health* 2010; 13(7):A452-A453.
- ⁴⁹ Clapham E, Berg J, Ekman M, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Sweden. *Value Health* 2009; 12(3):A176.
- ⁵⁰ Felix J, Almeida J, Varandas P. A discrete event simulation model in major depressive disorder - cost-effectiveness analysis of agomelatine. *Value Health* 2009; 12(7):A223.
- ⁵¹ Soini EJ, Hallinen TA. Cost-utility of agomelatine, venlafaxine and placebo in the treatment of major depressive disorder (MDD) in Finland - economic modelling study using representative population data. *Value Health* 2009; 12(7):A359.