

Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]
[Redacted]

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.
ul. Krzywickiego 34
02-078 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Skróty i akronimy	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	7
2 Metody	8
2.1 Populacja.....	8
2.2 Komparatory.....	8
2.3 Perspektywa analizy.....	8
2.4 Strategia analityczna i typ analizy ekonomicznej.....	8
2.5 Model ekonomiczny.....	10
2.5.1 Struktura modelu.....	10
2.5.2 Opis modelu.....	12
2.5.3 Oceniane terapie.....	13
2.5.4 Horyzont czasowy analizy i dyskontowanie.....	14
2.5.5 Efekty zdrowotne.....	15
2.5.6 Użyteczności.....	20
2.6 Koszty.....	22
2.6.1 Koszty substancji czynnych.....	22
2.6.2 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych.....	23
2.7 Analiza wrażliwości.....	28
2.8 Cena progowa.....	29
2.9 Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna modelu.....	30
3 Wyniki	31
3.1 Analiza podstawowa.....	31
3.1.1 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	31
3.1.2 Wortiooksetyna vs sertalina.....	31
3.1.3 Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	32
3.2 Analiza wrażliwości.....	32
3.2.1 Opcjonalny zestaw użyteczności.....	32
3.2.2 Wykresy tornado.....	33

3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	36
3.3.1	Wortioksetyna vs wenlafaksyna	37
3.3.2	Wortioksetyna vs sertralina	40
3.3.3	Wortioksetyna vs agomelatyna	43
4	Ograniczenia analizy	47
5	Podsumowanie i wnioski	48
Aneks 1. Ceny i udziały w rynku leków przeciwdepresyjnych		49
Aneks 2. Cena preparatów sildenafilu		55
Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych		57
Aneks 4. Przegląd systematyczny użyteczności		59
Aneks 5. Zgodność z wymaganiami minimalnymi		71
Aneks 6. Ankieta		73
Spis tabel		80
Spis rysunków		82
Piśmiennictwo		84

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (daw. Agencja Oceny Technologii Medycznych)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Definiowana dobową dawką (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPiN	Instytut Psychiatrii i Neurologii
MDE	Duży epizod depresyjny (ang. <i>Major Depressive Episode</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.p.	punkty procentowe
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SG	Standardowa loteria (ang. <i>standard gamble</i>)
SSRI	Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>)
SNRI	Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>)

Streszczenie

Cel analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania wortioksetyny (Brintellix®) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego: w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce komparatorami — refundowanymi (sertaliną i wenlafaksyną) oraz nierefundowanym, lecz mającym pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (agomelatyna).

2 Metody

2.1 Populacja

Produkt leczniczy Brintellix® jest zarejestrowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDE, ang. *Major Depressive Episode*) u dorosłych. Podmiot Odpowiedzialny wnioskuję o refundację leku we wskazaniu zawężonym. W niniejszej analizie populacja docelowa to pacjenci z MDE, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub leku z grupy SNRI. Nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma lekami, wydaje się jednak, że badania w populacji po niepowodzeniu jednym z leków powinny dobrze odzwierciedlać docelową populację.

2.2 Komparatory

W analizie ekonomicznej jako komparatory uznano leki refundowane w Polsce i zarazem najczęściej stosowane w swojej grupie limitowej:

- sertralinę — 54,43% udziału w grupie limitowej „184.0, Leki przeciwdepresyjne — inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny”,
- wenlafaksynę — 68,12% udziału w grupie limitowej „187.0, Leki przeciwdepresyjne — inne” i jednocześnie jedyny przedstawiciel leków SNRI.

Jako dodatkowy komparator potraktowano agomelatynę. Lek ten uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz opinię Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w marcu 2014 roku. Ponadto, dostępne jest bezpośrednie badanie porównujące przedmiotowy produkt leczniczy z agomelatyną, stosowane po niepowodzeniu terapii lekiem z grup SSRI albo SNRI.

Warto w tym miejscu zauważyć, że obecnie leki przeciwdepresyjne są refundowane w Polsce w ramach szerszego wskazania, tj. nie są dedykowane dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono — zgodnie z wymogami formalnymi — z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta.

2.4 Strategia analityczna i typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony przez firmę OPTUMInsight na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel, dostosowano do warunków

polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. Dokładny opis modelu przedstawiono w dalszych rozdziałach.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Depresja wpływa bowiem przede wszystkim na jakość życia chorego, tak więc określenie wpływu leczenia na tę jakość jest istotnym elementem oceny uzyskiwanych korzyści klinicznych, które należy zestawić z ponoszonymi wydatkami na leczenie.

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W ramach analizy skuteczności klinicznej [1] zidentyfikowano badanie SOLUTION (opisane w bazie clinicaltrials.gov NCT01571453) dowodzące wyższości wortioksetyny nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z MDD. W badaniu porównującym wortioksetynę z wenlafaksyną wykazano istotny statystycznie niższy:

- odsetek pacjentów przerywających badanie: OR=0,58 [95%CI (0,37; 0,92)], RD=-9,42 p.p. [95%CI (-17,22; -1,63)],
- odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych: OR=0,43 [95%CI (0,22; 0,83)], RD=-7,52 p.p. [95%CI (-13,18; -1,87)].

Wymienione punkty końcowe są bardzo ważne w leczeniu depresji. Dodatkowo, istotną statystycznie przewagę odnotowano dla następujących punktów końcowych:

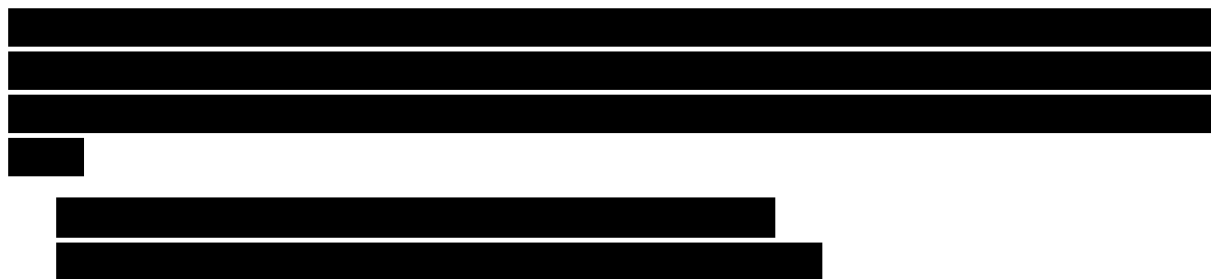
- odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność: OR=0,30 [95%CI (0,11; 0,82)], RD=-5,15 p.p. [95%CI (-9,16; -1,15)],
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu: OR=0,44 [95%CI (0,20; 0,95)], RD=-5,44 p.p. [95%CI (-10,31; -0,56)].

Ponadto w badaniu REVIVE [13] wortioksetyna wykazała przewagę nad agomelatyną (wykazano statystycznie istotne różnice) w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana wyniku MADRS (w 8 tyg.): WMD=-2,10 [95%CI (-3,47; -0,73)],
- średnia zmiana wyniku MADRS (w 12 tyg.): WMD=-2,03 [95%CI (-3,46; -0,60)],
- odsetek pacjentów osiągających remisję (w 8 tyg.): OR=1,63 [95%CI (1,12; 2,37)], RD=11,02 p.p. [95%CI (2,66; 19,37)],
- odsetek pacjentów osiągających remisję (w 12 tyg.): OR=1,89 [95%CI (1,32; 2,71)], RD=15,74 p.p. [95%CI (7,03; 24,44)],
- odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS (w 8 tyg.): OR=1,78 [95%CI (1,24; 2,55)], RD=14,21 p.p. [95%CI (5,50; 22,91)],
- odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS (w 12 tyg.): OR=1,82 [95%CI (1,26; 2,63)], RD=13,82 p.p. [95%CI (5,38; 22,27)],

- średnia zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (w 8 tyg.): WMD=-0,25 [95%CI (-0,43; -0,07)],
- średnia zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (w 12 tyg.): WMD=-0,25 [95%CI (-0,43; -0,07)],
- średnia zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S (w 8 tyg.): WMD=-0,29 [95%CI (-0,48; -0,10)],
- średnia zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S (w 12 tyg.): WMD=-0,27 [95%CI (-0,46; -0,08)],
- średnia zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A (w 8 tyg.): WMD=-1,90 [95%CI (-3,01; -0,79)],
- średnia zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A (w 12 tyg.): WMD=-1,93 [95%CI (-3,07; -0,79)],
- średnia zmiana wyniku EQ-5D VAS (w 8 tyg.): WMD=5,00 [95%CI (1,53; 8,47)],
- średnia zmiana wyniku dla ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS (w 8 tyg.): WMD=-2,22 [95%CI (-3,72; -0,72)],
- średnia zmiana wyniku DFFS (w 8 tyg.): WMD=-2,90 [95%CI (-4,84; -0,96)],

Wprawdzie agomelatyna nie jest obecnie refundowanym komparatorem, ale uzyskała pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTM w dniu 31 marca 2014 roku.

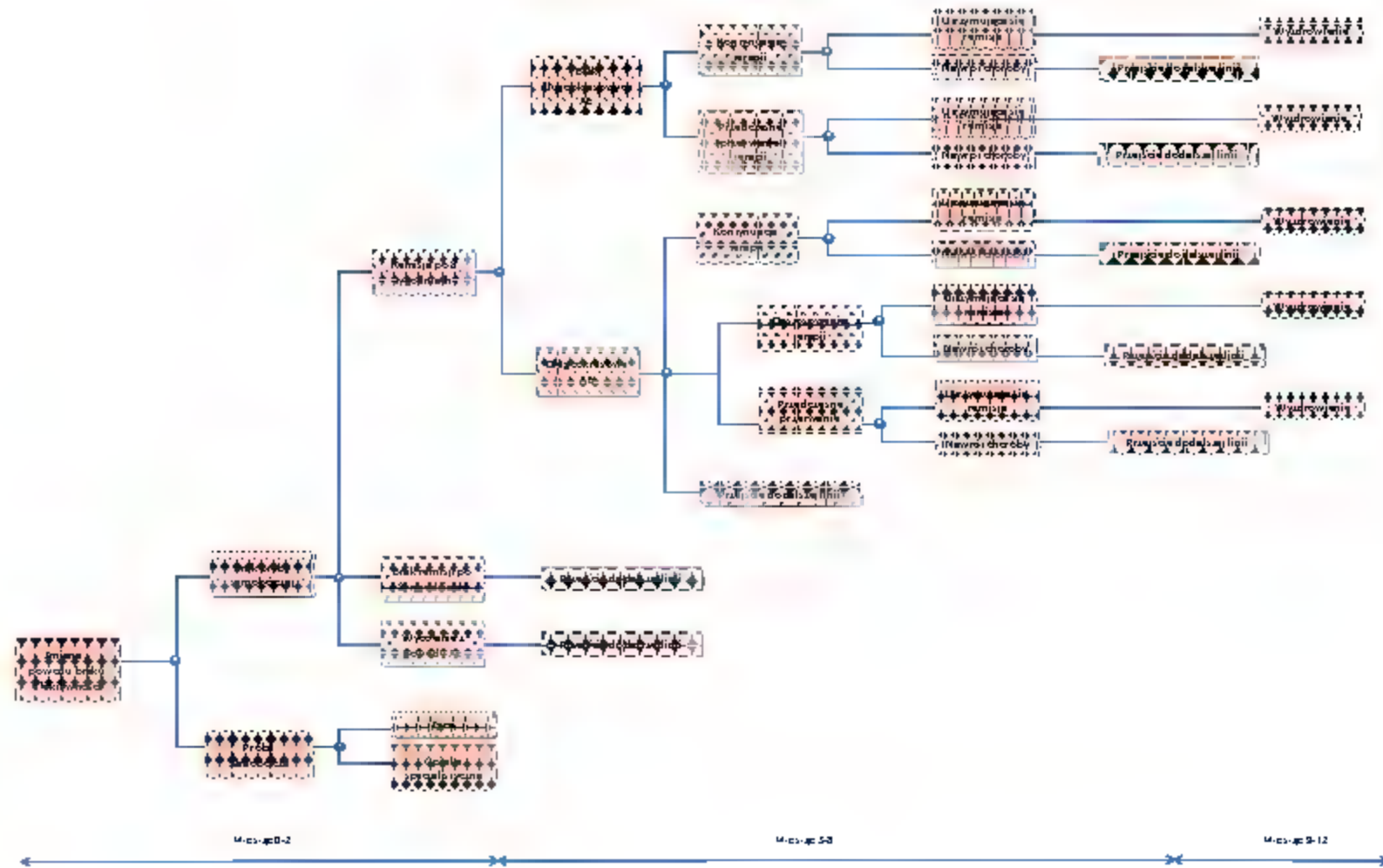


2.5 Model ekonomiczny

2.5.1 Struktura modelu

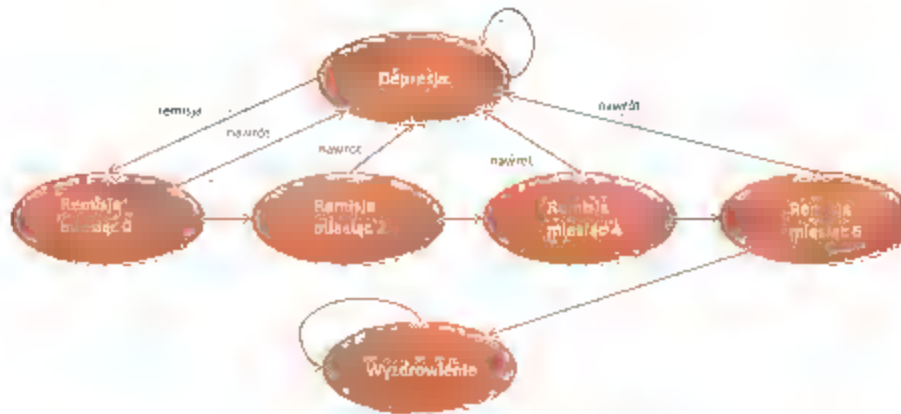
Model obejmuje zarówno leczenie wortioksetyną (lub którymś komparatorem), jak i ewentualne dalsze leczenie innymi lekami. W pierwszej części model wykorzystuje drzewo decyzyjne, zaś w drugiej łańcuch Markowa. Nie uwzględniono możliwości wystąpienia zgonu, z powodu krótkiego, jednorocznego horyzontu czasowego. Rysunek 1 przedstawia schemat struktury drzewa decyzyjnego a Rysunek 2 modelu Markowa.

Rysunek 1. Schemat drzewa decyzyjnego



AE — działania niepożądane (ang. adverse effect)

Rysunek 2. Schemat modelu Markowa



2.5.2 Opis modelu

Struktura modelu dopuszcza możliwość uwzględnienia próby samobójczej wśród pacjentów, spowodowanej niepowodzeniem wcześniejszej linii leczenia. W niniejszej analizie pominięto to ryzyko, ponieważ prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej jest w oryginalnym modelu takie samo dla wszystkich terapii (na podstawie badania Khan et al. [10], w którym nie stwierdzono jednego konkretnego leku przeciwdepresyjnego związanego ze wzrostem ryzyka zgonu). Oznacza to, że ryzyko podjęcia próby samobójczej nie różnicuje terapii, a uwzględnienie tego parametru wymagałoby przyjęcia założeń dotyczących m.in. kosztu zgonu i opieki specjalistycznej (w przypadku próby samobójczej niezakończony zgonem), co skomplikowałoby parametryzację modelu bez różnicowania analizowanych opcji.

Na początku modelu wszyscy pacjenci znajdują się w fazie ostrej. Po tym czasie pacjenci mogą znaleźć się w jednym z trzech stanów:

- remisji,
- braku remisji,
- wycofania z terapii z powodu działań niepożądanych.

W czasie fazy ostrej wszyscy pacjenci mogą doświadczyć krótkookresowych działań niepożądanych związanych z farmakoterapią, tj. zaburzeń seksualnych, suchości w ustach, mdłości, pocenia się, bólu głowy, somnolencji (senności), biegunki, bezsenności, zawrotów głowy. Zdarzenia te wpływają zarówno na użyteczność, jak i na koszty.

W przypadku braku osiągnięcia remisji (utożsamianego z brakiem skuteczności leku) oraz wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do wycofania z terapii, pacjenci rozpoczynają leczenie kolejnym lekiem przeciwdepresyjnym.

Pacjenci, którzy uzyskali remisję w czasie 8 tygodni, wchodzą do fazy podtrzymującej, trwającej do 6 miesięcy¹ (3.-8. miesiąc w modelu). W tym czasie część z nich może do-

¹ W niniejszym modelu miesiąc utożsamiony jest z czterotygodniowym okresem, a zatem trwa 28 dni. Nie wpływa to w znaczny sposób na wyniki.

świadczą długookresowych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (zaburzenia seksualne, zwiększenie masy ciała, bezsenność). Osoby, u których nie wystąpiły długookresowe zdarzenia niepożądane, mogą kontynuować terapię albo ją przerwać przedwcześnie. W obu przypadkach u części z nich choroba może nawrócić i wówczas pacjenci przechodzą do III linii leczenia. U pozostałych remisja może się utrzymywać, prowadząc w efekcie do całkowitego wyzdrowienia pacjenta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych pacjenci mogą kontynuować terapię, dostosować dawkę leku przeciwdepresyjnego² lub przerwać terapię. Wówczas — podobnie jak w przypadku pacjentów bez długookresowych zdarzeń niepożądanych — osoby te mogą mieć nawrót choroby (i przejść do III linii leczenia) albo remisja może się utrzymywać. Dodatkowo, część pacjentów po wystąpieniu długookresowych działań niepożądanych może od razu przejść do III linii leczenia.

W przypadku przejścia do III linii leczenia pierwsze dwa miesiące są postrzegane jako faza ostra, po której następuje ocena skuteczności stosowanej farmakoterapii pod kątem osiągnięcia remisji. W kolejnych etapach następuje ocena stanu pacjenta w fazie podtrzymującej. Etap zaczynający się od przejścia pacjenta do III linii jest modelowany przy pomocy łańcucha Markowa (por. Rysunek 2), z dwumiesięcznymi cyklami, który zawiera stany zdrowotne: remisja, wyzdrowienie oraz depresja.

2.5.3 Oceniane terapie

W modelu istnieje możliwość wyboru następujących leków stosowanych uprzednio, przed modelowanym okresem: agomelatyny, duloksetyny, escitalopramu, sertraliny, wenlafaksyny, mirtazapiny, bupropionu albo reboksetyny. Należy jednak podkreślić, że wybór leku pierwszego wyboru nie ma wpływu na wyniki, bowiem modelowanie rozpoczyna się w momencie niepowodzenia terapii tym lekiem, więc efekty jego działania nie są brane pod uwagę. Dla przejrzystości w niniejszej pracy przyjęto jednak, że jeśli komparatorem wortioksetyny jest sertralina, wówczas jako lek wcześniejszy stosowano wenlafaksynę. Jeśli komparatorem jest zaś wenlafaksyna, wówczas — analogicznie — lekiem pierwszego wyboru była sertralina. W przypadku porównania wortioksetyny z agomelatyną, za lek pierwszego wyboru uznano sertralinę, ponieważ jest to lek o największym udziale w rynku leków przeciwdepresyjnych.

Tak jak wskazano w rozdziale 2.2 jako komparatory wortioksetyny wybrano: agomelatynę, sertralinę oraz wenlafaksynę³.

W ramach kolejnych linii leczenia przyjęto, że pacjenci stosują terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych stosowanych w badaniu STAR-D* [22], por. rozdział 2.5.5.

² Dostosowanie dawki leku dotyczy *de facto* tylko wenlafaksyny, ponieważ na podstawie konsultacji z ekspertami medycznymi (por. Aneks 6) można stwierdzić, że realna modyfikacja (tj. redukcja) dawki, bez utraty efektu terapeutycznego możliwa jest jedynie dla wenlafaksyny (75 mg).

³ Przy czym w modelu xls istnieje możliwość porównania także z duloksetyną, escitalopramem, mirtazapiną, bupropionem i reboksetyną.

2.5.4 Horyzont czasowy analizy i dyskontowanie

Za autorami modelu [18] przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, co wynika z przeciętnego czasu trwania epizodu depresji. W przypadku braku leczenia, epizod depresji może trwać od dwóch miesięcy do kilku lat, najczęściej jednek około od pięciu do sześciu miesięcy [11]. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych znacznie skraca czas powrotu do zdrowia. W leczeniu depresji wyróżnia się fazę ostrą, trwającą od sześciu do dwunastu tygodni, następnie w przypadku osiągnięcia remisji zaleca się kontynuację leczenia przez okres od czterech do dziewięciu miesięcy i dalej podtrzymanie efektu powyżej roku [11]. Przyjęcie rocznego horyzontu czasowego wydaje się więc uzasadnione. Nie było konieczności zatem dyskontowania kosztów ani wyników zdrowotnych.

W zależności od ścieżki drzewa decyzyjnego czas trwania poszczególnych faz w modelu się różni. W przypadku powodzenia aktualnej terapii (wortioksetyną bądź komparatorem) pacjenci przebywają dwa miesiące w ostrej fazie choroby, a następnie sześć miesięcy w fazie podtrzymującej. Pozostałe cztery miesiące przyjmuje się, że są zdrowi (ścieżka nr 1). Z kolei w nawrocie choroby po remisji (która nastąpiła po dwumiesięcznej fazie ostrej) pacjenci leczeni są trzy miesiące w ramach fazy podtrzymującej, po czym — w wyniku pogorszenia ich stanu — przechodzą do następnej linii leczenia, którą zaczynają w fazie ostrej (dwa miesiące), a następnie przechodzą do fazy podtrzymującej. Łącznie stan pacjentów jest modelowany przy pomocy łańcucha Markowa przez siedem miesięcy (ścieżka nr 2). W przypadku osiągnięcia remisji po dwóch miesiącach i wystąpienia długookresowych zdarzeń niepożądanych, które prowadzą do przejścia pacjenta do kolejnej linii po miesiącu terapii w fazie podtrzymującej, pacjent wchodzi do tej linii w stanie remisji. Jego dalszy stan w ciągu pozostałych dziewięciu miesięcy modelowany jest w ramach modelu Markowa (ścieżka 3). Przy braku skuteczności leku pacjenci przerywają jego stosowanie już po pierwszym miesiącu ostrej fazy i w stanie braku emisji przechodzą do kolejnej linii leczenia. Pozostałe 11 miesięcy modelowane jest łańcuchem Markowa (ścieżka 4). Analogiczne postępowanie jest dla ścieżki 5, tj. w przypadku przejścia pacjentów do kolejnej linii z powodu wystąpienia krótkookresowych zdarzeń niepożądanych.

Z powyższego opisu wynika, że jednoroczny horyzont czasowy na pewno wystarcza, żeby objąć całość terapii analizowanym lekiem lub komparatorami. Ewentualnie możliwe jest nieuwzględnienie całego czasu leczenia kolejnymi lekami, które są takie same dla interwencji i komparatora.

Tabela 1. Horyzont czasowy poszczególnych etapów leczenia w zależności od ścieżki

Ścieżka	II linia leczenia		Stan zdrowia na początku wejścia do III linii (mies.)	Dalsze linie leczenia	
	Czas fazy ostrej (mies.)	Czas fazy podtrzymującej (mies.)		Czas fazy ostrej w III linii (mies.)	Horyzont czasowy modelu Markowa (mies.)
1. Powodzenie II linii leczenia	2	6	n/a	n/a	n/a
2. Nawrót choroby po remisji	2	3	Brak remisji	2	7

Ścieżka	II linia leczenia		Stan zdrowia na	Dalsze linie leczenia	
3. Przejście do III linii leczenia z powodu długoterminowych AE	2	1	Remisja	n/a	9
4. Przejście do III linii leczenia z powodu braku skuteczności	1	n/a	Brak remisji	2	11
5. Przejście do III linii leczenia z powodu krótkookresowych AE	1	n/a	Brak remisji	2	11

2.5.5 Efekty zdrowotne

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto wartości parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności na podstawie oryginalnego modelu. Warto jednak podkreślić, że przeprowadzony przegląd systematyczny w ramach Analizy skuteczności klinicznej [1] nie wykazał dodatkowych badań klinicznych dla wortioksetyny, na podstawie których można by zaktualizować oryginalne parametry.

Dane dotyczące skuteczności

Skuteczność analizowanych leków w modelu obejmuje dwa punkty końcowe:

- prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji po dwóch miesiącach stosowania leków przeciwdepresyjnych,
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby (oceniane po sześciu miesiącach) w czasie fazy podtrzymującej u pacjentów, którzy osiągnęli remisję po dwóch miesiącach.

Tabela 2. Charakterystyka badań wykorzystanych w porównaniu leków pod względem odsetka remisji po dwóch miesiącach

Nazwa badania	Typ badania	Populacja	Porównywane terapie	Definicja remisji	Czas oceny punktu końcowego

Nazwa badania	Typ badania	Populacja	Porównywane terapie	Definicja remisji	Czas oceny punktu końcowego
Badanie 14178A (REVIVE)	Randomizowane badanie kliniczne	Niewystarczająca odpowiedź na stosowany lek z grupy SSRI	wortioksetyna 10-20 mg/d agomelatyna 25-50 mg/d	MADRS ≤ 10 z LOCF	8 tyg.
Kasper 2013	Analiza post-hoc	Pacjenci, którzy stosowali lek przeciwdepresyjny przynajmniej jeden raz w ciągu roku poprzedzającym włączenie do badania	agomelatyna 25-50mg/d sertralina 50-100 mg/d	HAM-D ₁₇ ≤ 7 z LOCF	6 tyg.
STAR*D	Randomizowane badanie	Pacjenci zmieniający terapię po braku skuteczności lub tolerancji citalopramu	sertralina, dawka zwiększana od 50 do 200 mg/d wenlafaksyna XR dawka zwiększana od 37,5 do 375 mg/d	HAM-D ₁₇ ≤ 7	14 tyg.

Rysunek 3. Schemat porównania pośredniego leków wraz ze źródłem danych



Tabela 3. Wartości parametrów związanych ze skutecznością

Prawdopodobieństwo	Terapia	Wartość	Źródło

Prawdopodobieństwo	Terapia	Wartość	Źródło

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4. Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów w fazie podtrzymującej

Brak zdarzeń niepożądanych w fazie podtrzymującej			
Zdarzenia niepożądane w fazie podtrzymującej			

Dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach bezpieczeństwa oceniano:

- przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych przed ósmym tygodniem,

- krótkoterminowe działania niepożądane, tj. zaburzenia seksualne, suchość w ustach, mdłości, pocenie się, bóle głowy, somnolencja (senność), biegunka, bezsenność, zawroty głowy;
- długoterminowe działania niepożądane, tj. bezsenność, zaburzenia seksualne, wzrost masy ciała).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 5. Odsetek pacjentów wycofujących się z terapii w ramach II linii leczenia z powodu AE

wortioksetyna	agomelatyna	sertralina	wenlafaksyna	źródło

Tabela 6. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w ciągu 2 miesięcy ze względu na farmakoterapię

Prawdopodobieństwo w ciągu 2 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło

Tabela 7. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego między 2 a 8 miesiącem ze względu na farmakoterapię

Prawdopodobieństwo w ciągu 2-8 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło

Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych w zależności od stosowanego leku

wortioksetyna	agomelatyna	sertralina	wenlafaksyna

2.5.6 Użyteczności

Aby móc wyrazić wyniki jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), stany zdrowia i wszelkie działania niepożądane muszą być połączone z odpowiadającymi im wartościami użyteczności. Użyteczności są zasadniczo wagami preferencji — bardziej pożądane stany zdrowia (w tym kontekście — remisja) powinny otrzymywać większą wagę, a mniej pożądane stany (tu — nawroty choroby) oraz zdarzenia niepożądane — niższą.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu [18]. Głównym źródłem informacji na temat użyteczności w czasie fazy ostrej, po niepowodzeniu terapii w ramach I linii, było badanie REVIVE, w którym jakość życia (wyjściowa oraz po ośmiu tygodniach z uwzględnieniem tego, czy pacjenci osiągnęli czy nie stan remisji) mierzona była przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Dla fazy podtrzymującej wykorzystano użyteczności przedstawione w obserwacyjnym badaniu Sobocki et al. [24]. W badaniu jakość życia pacjentów mierzono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D na początku badania oraz po okresie 6 miesięcy. Wyniki w po-

staci użyteczności oszacowano na podstawie populacyjnych norm brytyjskich wyznaczonych metodą TTO. Użyteczności przedstawiono w podziale na pacjentów, którzy uzyskali remisję lub jej nie uzyskali w czasie 6 miesięcy.

Wykorzystane w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność (średnia wraz z 95%CI)	Źródło
Faza ostra		
Depresja wyjściowa (po niepowodzeniu terapii w ramach I linii)	0,54	REVIVE
Remisja zmierzona w 8 tygodniu (zakłada się osiągnięcie remisji po miesiącu)	0,85	
Brak remisji zmierzony w 8 tygodniu (zakłada się brak osiągnięcia remisji po miesiącu)	0,62	
Faza podtrzymująca		
Remisja 2- 8 miesiąc	0,81 (0,77; 0,83)	[24]
Nawrót 2-8 miesiąc	0,57 (0,52; 0,60)	
Brak objawów choroby (wyzdrowienie) 8-12 miesiąc	0,81 (0,77; 0,83)	

Użyteczności zdarzeń niepożądanych

Ubytki użyteczności związane z doświadczanymi działaniami niepożądanymi przyjęto na podstawie badania Sullivan et al. [26]. Ubytki te wyznaczono z dużego badania 2000 Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), przeprowadzonego na reprezentatywnej próbie z populacji amerykańskiej. W badaniu wykorzystano wyniki 14 888 osób powyżej 18 r. ż., które wypełniły kwestionariusz EQ-5D. Wyniki te były następnie zamienione w użyteczności na podstawie brytyjskich norm populacyjnych (metodą TTO). Tabela 10 przedstawia przyjęte w modelu ubytki użyteczności.

Tabela 10. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Działanie niepożądane	Ubytek użyteczności (średnia wraz z 95%CI)	Źródło
Zaburzenia seksualne	-0,049 (-0,037; -0,062)	[26]
Suchość w ustach	-0,085 (-0,065; -0,107) *	
Mdłości	-0,065 (-0,049; -0,082)	
Pocenie się	-0,085 (-0,065; -0,107) *	
Somolencja	-0,085 (-0,065; -0,107) *	
Ból głowy	-0,115 (-0,087; -0,144)	
Biegunka	-0,044 (-0,034; -0,056)	
Bezsenność	-0,129 (-0,098; -0,162)	
Zawroty głowy	-0,085(-0,065; -0,107) *	
Wzrost masy ciała	-0,085 (-0,065; -0,107) *	

* wartość dla działania niepożądanego określonego „pozostałe” (ang. other)

Dodatkowo, przeprowadzono także przegląd systematyczny użyteczności, szczegóły przedstawia Aneks 3. W ramach przeglądu odnaleziono cztery badania pierwotne (opisane w sześciu publikacjach) oraz 30 badań wtórnych. Wśród odnalezionych publikacji było badanie Sobocki et al. oraz Sullivan et al. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu możliwe było zaproponowanie alternatywnego zestawu użyteczności testowanego w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 2.7).

2.6 Koszty

W modelu wyznaczono koszty substancji czynnych, stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych występujących w modelu z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta).

2.6.1 Koszty substancji czynnych

Cenę komparatorów (w przeliczeniu za 1 DDD), tj. sertraliny oraz wenlafaksyny, przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19.12.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków [17]. Średnie koszty dla każdej z substancji czynnych wyznaczono jako sumę iloczynów cen poszczególnych preparatów za 1 DDD oraz ich udziałów w rynku (najaktualniejsze na dzień 12.01.2015 roczne dane DGL — od października 2013 roku do września 2014 roku)⁴. Ponadto przyjęto, że koszt farmakoterapii w ramach III linii leczenia będzie równy średniej cenie DDD (z obu perspektyw) ważonej udziałami sprzedaży wg DDD dla wszystkich refundowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych (grupy limitowe: 183.0, 184.0, 187.0, 225.0, 227.0). Jako koszt kolejnych linii leczenia przyjęto zaś najwyższą spośród najniższych cenę detaliczną za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego wśród wszystkich refundowanych leków przeciwdepresyjnych w roku. Należy zauważyć, że takie podejście jest konserwatywne, gdyż przyjęcie niskich cen powoduje, że duży odsetek pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia w ramach modelu (czyli dla komparatorów) stosuje tanie leczenie, obniżając średnie koszty w gałęzi komparatora.

Koszt agomelatyny z perspektywy NFZ przyjęto za równy 0 PLN, ponieważ lek ten nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych. Koszt z perspektywy wspólnej (w tym przypadku pokrywany w całości przez pacjenta) określono na podstawie ceny sprzedaży podanej na stronie internetowej bazalekow.mp.pl na 175,83 PLN za opakowanie 25 mg, 28 tabletek.

Cena zbytu netto wortioksetyny (Brintellix®) zaproponowana przez Wnioskodawcę wynosi ██████ PLN za opakowanie 28 tabletek (10 mg). Zgodnie z ustawą refundacyjną cena detaliczna przedmiotowego produktu leczniczego wynosi zatem ██████. Przy takiej cenie miesięczny koszt stosowania leku dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% wynosi ██████ PLN i nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia (87,5 PLN), co wyznacza odpłatność 30% dla pacjenta. Z perspektywy NFZ oznacza to koszt ██████ PLN za opakowanie.

Tabela 11 przedstawia koszt interwencji oraz komparatorów. W aneksie 1 przedstawiono z kolei ceny wszystkich leków przeciwdepresyjnych (grupy limitowe: 187.0, 184.0,

⁴ Leki te są refundowane we wskazaniu „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”, a zatem nie tylko wśród pacjentów z depresją. Niemniej jednak nie są dostępne dane sprzedażowe NFZ w podziale na szczegółowe wskazania.

225.0, 227.0 oraz 183.0) wraz z udziałem w rynku (%) wg liczby refundowanych DDD, od lipca 2013 roku do czerwca 2014 roku.

Tabela 11. Koszt substancji czynnych — interwencji i komparatorów

Substancja czynna	Perspektywa NFZ: koszt/DDD [PLN]	Perspektywa wspólna: koszt/DDD [PLN]
sertralina	0,31744	0,51983
wenlafaksyna	0,77507	1,22378
wenlafaksyna (dawka 75 mg)*	0,58130	0,91784
agomelatyna	0,00000	6,27964
wortiooksetyna	■	■
wszystkie refundowane leki przeciwdepresyjne	0,56832	0,98929
najtańszy lek (dopełniający udziałem sprzedaży do 15%) — sertralina (Asertin 50, tabl. powł., 50 mg)	0,32067	0,45833

* w modelu jest możliwość modyfikacji dawki, por. rozdz. 2.5.2.

2.6.2 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych

W modelu konieczne było wyznaczenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych ze:

- stanami zdrowia w fazie ostrej i podtrzymującej,
- działaniami niepożądanymi: krótko- i długoterminowymi,
- kosztami zmiany farmakoterapii.

W przypadku określania przeciętnych zasobów zużytych w związku z leczeniem pacjentów w czasie fazy ostrej (2 miesiące) oraz przewlekłej (przeliczenie na 2 miesiące) konieczne było zwrócenie się do ekspertów klinicznych z prośbą o konsultacje w postaci ankiety. Treść ankiety znajduje się w aneksie (Aneks 6). Ekspertami klinicznymi byli: ■

■
■
■
■

■. Wypełnione ankiety przeanalizowano i wyjaśniono wszelkie ewentualne niejasności. Następnie wyznaczono średnie z wszystkich odpowiedzi.

Kategorie zużywanych zasobów przyjęto na podstawie parametryzowanego modelu ekonomicznego. Następnie kategoriom tym przypisano koszty jednostkowe na podstawie odpowiednich procedur NFZ oraz kosztów za punkt wyznaczonych z wybranych szpitali w trzech województwach: mazowieckim, lubelskim i śląskim. Ponieważ były to zasoby związane z wizytą u lekarza lub hospitalizacją, założono, że koszty z perspektywy wspólnej będą tożsame z perspektywą NFZ. Tabela 12 oraz Tabela 13 przedstawiają koszty przyjęte w modelu z obu perspektyw.

■
■

[Redacted content]

⁵ W pierwszej wersji modelu (xls) uwzględniano taką kategorię, w nowszej – aktualnej – wersji zrezygnowano z tego parametru.

Tabela 12. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą ostrą depresji (w horyzoncie 2 miesięcy)

Faza ostra	Pacjent osiągnął remisję		Pacjent nie osiągnął remisji		Koszty z perspektywy NFZ (i wspólnej)			NFZ
	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Koszt jednostkowy	koszt f. ostrej remisja	koszt f. ostrej brak remisji	Procedura
Konsultacje lekarskie								
Hospitalizacje								

Tabela 13. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą podtrzymującą depresji (dane przeliczone na 2 miesiące)

Faza podtrzymująca	Pacjent w stanie remisji, który pozostaje bez objawów w czasie fazy podtrzymującej		Pacjent z nawrotem choroby		Koszty z perspektywy NFZ (i wspólnej)			NFZ
	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Koszt jednostkowy	koszt f. podtrzymującej remisja	koszt f. podtrzymującej brak remisji	Procedura
Konsultacje lekarskie								

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacje								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]								

W ankietach poproszono ekspertów o określenie procedur i zasobów związanych ze zmianą terapii. Eksperti w różny sposób opisali postępowanie w takim przypadku, co spowodowało trudności z uśrednieniem oraz implementacją tych wyników do modelu ekonomicznego. Z tego powodu założono (za autorami oryginalnego modelu), że zmiana terapii wiąże się przynajmniej z wizytą u lekarza ogólnego (czyli nie generuje dodatkowego kosztu). Jest to podejście konserwatywne, ponieważ nie zawyża kosztu gorszych terapii, które wiążą się z większym odsetkiem pacjentów zmieniających farmakoterapię. W ramach analizy wrażliwości testowano jednak scenariusz, w którym zmiana farmakoterapii wiąże się z wizytą u psychiatry.

2.7 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

W modelu dla parametrów związanych ze skutecznością oraz bezpieczeństwem, tj. odsetków zdarzeń, przyjęto rozkład beta, zaś dla różnic odsetków rozkład normalny. Dla użyteczności także przyjęto rozkład beta. W przypadku parametrów związanych ze zużytymi zasobami, określonych przez ekspertów, nie było możliwe określenie związanej z nimi statystycznej niepewności (nie są one wynikiem próby losowej). Z tego powodu przyjęto dwa warianty:

- założono, że błąd standardowy określonego parametru jest równy 20% wartości deterministycznej (aby określić wpływ niepewności na wyniki) i następnie dla parametrów dotyczących średniej liczby zdarzeń przyjęto rozkład gamma, zaś dla parametrów będących odsetkami rozkład beta;
- założono, że błąd standardowy wynosi zero, a zatem pominięto zmienność tych parametrów, koncentrując PSA na niepewności o charakterze statystycznym dotyczącej parametrów związanych ze skutecznością, bezpieczeństwem i użytecznościami.

Przyjęte rozkłady są typowo stosowane dla wymienionych parametrów.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ opcjonalnego zestaw użyteczności na ostateczny wynik. W ramach przeglądu użyteczności odnaleziono cztery badania pierwotne (opisane w sześciu publikacjach), przy czym jedno z nich — Sobocki et al. [24, 25] zostało wykorzystane w ramach analizy podstawowej. W kolejnych dwóch badaniach [7, 20, 21] przedstawiono wyniki, z których bardzo mało parametrów dotyczących użyteczności mogło zostać wykorzystanych w niniejszym modelu. W ostatnim odnalezionym badaniu — Sapin et al. [23] przedstawiono użyteczności, które mogą opisać stany zdrowia, modelowane w ramach niniejszej analizy. Tabela 15 przedstawia opcjonalny zestaw użyteczności testowany w ramach analizy wrażliwości. Nie odnale-

ziono innego zestawu ubytków użyteczności związanych z doświadczaniem działań niepożądanych niż wyznaczone w badaniu Sullivan et al. [26].

Tabela 15. Opcjonalny zestaw wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność (średnia wraz z SD)	Komentarz
Faza ostra		
Depresja wyjściowa (po niepowodzeniu terapii w ramach I linii)	0,255	Użyteczność wyjściowa pacjentów w badaniu wynosiła w zależności od odpowiedzi i osiągnięcia remisji (po 2 miesiącach) od 0,21 do 0,35. Przyjęto wartość uśrednioną, tj. dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię [0,3(0,27)] oraz dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, ale nie osiągnęli remisji [0,21(0,25)]. Analogicznie postępowano w wyznaczeniu użyteczności następných stanów zdrowia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji/mieli nawrót choroby.
Remisja zmierzona w 8 tygodniu (zakłada się osiągnięcie remisji po miesiącu)	0,76 (0,18)	Przyjęto wartości użyteczności mierzonej po miesiącu, co jest bardzo spójne z modelem.
Brak remisji zmierzony w 8 tygodniu (zakłada się brak osiągnięcia remisji po miesiącu)	0,54	
Faza podtrzymująca		
Remisja 2-8 miesiąc	0,85 (0,13)	Przyjęto wartość użyteczności mierzonej po 8 tygodniach.
Nawrót 2-8 miesiąc	0,65	
Brak objawów choroby (wyzdrowienie) 8- 12 miesiąc	0,85 (0,13)	Przyjęto jak dla remisji w 2-8 miesiącu.

Na podstawie [23]

Zaletą tego zestawu użyteczności jest fakt, że wszystkie wartości pochodzą z jednego badania, więc zredukowany jest wpływ ew. heterogeniczności populacji między różnymi badaniami.

W niniejszym dokumencie przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości w formie wykresów tornado, prezentujących parametry, które mają najwyższy wpływ na ICUR, a także ukazujące, jaka będzie wartość ICUR przy użyciu skrajnych wartości z 95% przedziału ufności kolejnych parametrów. W tej części analizy wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów (jak opisano powyżej, przyjęto, że błąd standardowy określonego parametru jest równy 20% wartości deterministycznej).

2.8 Cena progowa

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości proggu (119 577 PLN/QALY). Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariusza w ramach analizy wrażliwości, z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

W niniejszej analizie cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

2.9 Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w ramach której wykonano następujące testy:

- wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICER/ICUR wyniesie 0;
- przyjęto jednostkowe wartości użyteczności, aby sprawdzić, czy wówczas QALY jest równe liczbie lat życia,
- odsetki zdarzeń niepożądanych oraz parametry skuteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić, czy efekty zdrowotne we wszystkich porównywanych terapiach są takie same.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

W ramach walidacji zewnętrznej można stwierdzić, że model uwzględnia stany zdrowia związane z depresją oraz zdarzenia niepożądane związane z terapią, a zatem powinien w sposób dostatecznie dobry odzwierciedlać rzeczywisty przebieg choroby i wpływ terapii na nią.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

3.1.1 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie wortiooksetyny w jednorocznym horyzoncie czasowym wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0372 w porównaniu z wenlafaksyną oraz ██████████ ██████████ PLN z perspektywy NFZ i ██████████ PLN z perspektywy wspólnej. Wortiooksetyna jest zatem ██████████ ██████████. Tabela 16 przedstawia szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej dla porównania wortiooksetyny z wenlafaksyną

Wyniki	wortiooksetyna	wenlafaksyna	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
Perspektywa NFZ					
koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszty leku	██████████	██████████	██████████		
QALY	0,6685	0,6313	0,0372		
Perspektywa wspólna					
koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszty leku	██████████	██████████	██████████		
QALY	0,6685	0,6313	0,0372		

* Przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt.

3.1.2 Wortiooksetyna vs sertalina

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie wortiooksetyny w jednorocznym horyzoncie czasowym wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0360 w porównaniu z sertralina oraz ██████████ ██████████. Wortiooksetyna jest ██████████ ██████████. Tabela 17 przedstawia szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy.

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej dla porównania wortiooksetyny z sertralina

Wyniki	wortiooksetyna	sertralina	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
Perspektywa NFZ					
koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszty leku	██████████	██████████	██████████		
QALY	0,6685	0,6325	0,0360		
Perspektywa wspólna					

Wyniki	wortioksetyna	sertralina	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
koszty całkowite					
w tym koszty leku					
QALY	0,6685	0,6325	0,0360		

* Przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt.

3.1.3 Wortioksetyna vs agomelatyna

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie wortioksetyny w jednorocznym horyzoncie czasowym wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0152 w porównaniu z sertralina oraz [REDACTED]

[REDACTED] Wortioksetyna jest zatem [REDACTED]. Tabela 18 przedstawia szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy.

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej dla porównania wortioksetyny z agomelatyną

Wyniki	wortioksetyna	agomelatyna	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
Perspektywa NFZ					
koszty całkowite					
w tym koszty leku					
QALY	0,6685	0,6533	0,0152		
Perspektywa wspólna					
koszty całkowite					
w tym koszty leku					
QALY	0,6685	0,6533	0,0152		

* Przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt.

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Opcjonalny zestaw użyteczności

Wykorzystując do obliczeń opcjonalny zestaw użyteczności wyniki analizy nie zmieniły się — wortioksetyna dominuje komparatory. W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki dla wszystkich komparatorów.

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną

Wyniki	wortioksetyna	wenlafaksyna	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
Perspektywa NFZ					
koszty całkowite					
w tym koszty leku					
QALY	0,6814	0,6452	0,0362		
Perspektywa wspólna					
koszty całkowite					
w tym koszty leku					

Wyniki	wortioksetyna	wenlafaksyna	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
QALY	0,6814	0,6452	0,0362		

* Przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z sertralina

Wyniki	wortioksetyna	sertralina	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
Perspektywa NFZ					
koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████
w tym koszty leku	████████	████████	████████		
QALY	0,6814	0,6473	0,0341		
Perspektywa wspólna					
koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████
w tym koszty leku	████████	████████	████████		
QALY	0,6814	0,6473	0,0341		

* Przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z agomelatyna

Wyniki	wortioksetyna	agomelatyna	inkrementalnie	ICUR	Cena progowa
Perspektywa NFZ					
koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████
w tym koszty leku	████████	████████	████████		
QALY	0,6814	0,6676	0,0138		
Perspektywa wspólna					
koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	████████
w tym koszty leku	████████	████████	████████		
QALY	0,6814	0,6676	0,0138		

* Przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt.

3.2.2 Wykresy tornado

Na poniższych rysunkach przedstawiono wykresy tornado (wortioksetyna vs wenlafaksyna, sertralina i agomelatyna z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wynika z nich, że największy wpływ na wyniki ma różnica w odsetkach pacjentów osiągających remisję w 8. tygodniu. Parametr ten pochodzi z przeprowadzonego porównania pośredniego. W najbardziej skrajnym przypadku ICUR osiąga ok. ██████████ PLN/QALY, co jest ██████████ progu opłacalności w Polsce, wynoszącego 119 577 PLN/QALY. Jedynie w przypadku porównania z agomelatyna z perspektywy wspólnej wyniki nieco się różnią – wynika to ze znacznie wyższego kosztu za 1 DDD leku w porównaniu z komparatorami (a nawet z wortioksetyna).

Analiza potwierdza stabilność uzyskanych wyników. Dla żadnego parametru ██████████
██████████
██████████.

Rysunek 4. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy NFZ



Rysunek 5. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej



Rysunek 6. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ



Rysunek 7. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej



Rysunek 8. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy NFZ



Rysunek 9. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej



3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazują [REDACTED] [REDACTED] kosztowej opłacalności wortioksetyny, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

3.3.1 Wortioksetyna vs wenlafaksyna

Perspektywa NFZ

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1⁶: Rysunek 10, PSA 2: Rysunek 12), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rysunek 11, PSA 2: Rysunek 13). Z rysunków wynika prawie [REDACTED] prawdopodobieństwo, że wortioksetyna w porównaniu z wenlafaksyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 10. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy NFZ — PSA 1



Rysunek 11. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy NFZ — PSA 1



⁶ PSA 1 - SE=20% dla danych dotyczących zużycia zasobów; PSA 2 - SE=0% (por. rozdział 2.7).

Rysunek 12. Wykres rozrzutu dla porównania wertioksetyny z wenlafaksyną perspektywy NFZ — PSA 2



Rysunek 13. Krzywa akceptowalności dla porównania wertioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy NFZ — PSA 2



Perspektywa wspólna

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rysunek 14, PSA 2: Rysunek 16), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rysunek 15, PSA 2: Rysunek 17). Z rysunków wynika około [redacted] prawdopodobieństwo, że w wertioksetyna porównaniu z wenlafaksyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 14. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy wspólnej — PSA 1



Rysunek 15. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej — PSA 1



Rysunek 16. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy wspólnej — PSA 2



Rysunek 17. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej — PSA 2



3.3.2 Wortioksetyna vs sertralina

Perspektywa NFZ

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rysunek 18, PSA 2: Rysunek 20), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rysunek 19, PSA 2: Rysunek 21 Rysunek 11). Z rysunków wynika około [REDACTED] prawdopodobieństwo, że wortioksetyna w porównaniu z sertralina jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 18. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina perspektywy NFZ — PSA 1



Rysunek 19. Krzywa akceptowalności dla porównania wertioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 1



Rysunek 20. Wykres rozrzutu dla porównania wertioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 2



Rysunek 21. Krzywa akceptowalności dla porównania wertioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 2



Perspektywa wspólna

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rysunek 22, PSA 2: Rysunek 24), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uży-

skanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rysunek 23, PSA 2: Rysunek 25). Z rysunków wynika około [REDACTED] prawdopodobieństwo, że wortioksetyna w porównaniu z setraliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 22. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 1



Rysunek 23. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 1



Rysunek 24. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 2



Rysunek 25. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 2



3.3.3 Wortiooksetyna vs agomelatyna

Perspektywa NFZ

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rysunek 26, PSA 2: Rysunek 28), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rysunek 27, PSA 2: Rysunek 29). Z rysunków wynika około [REDACTED] prawdopodobieństwo, że wortioksetyna w porównaniu z agomelatyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 26. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną perspektywy NFZ — PSA 1



Rysunek 27. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy NFZ — PSA 1



Rysunek 28. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną perspektywy NFZ — PSA 2



Rysunek 29. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy NFZ — PSA 2



Perspektywa wspólna

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rysunek 30, PSA 2: Rysunek 32), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rysunek 31, PSA 2: Rysunek 33). Z rysunków wynika blisko [redacted] prawdopodobieństwo, że wortioksetyna w porównaniu z agomealtyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 30. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną perspektywy wspólnej — PSA 1



Rysunek 31. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej — PSA 1



Rysunek 32. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną perspektywy wspólnej — PSA 2



Rysunek 33. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej — PSA 2



4 Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań typu *head-to-head* porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI i SNRI. W niniejszej analizie przyjęto parametryzację w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa za autorami oryginalnego modelu. Do parametryzacji części parametrów wykorzystano dane z porównań pośrednich badań przeprowadzonych w populacji jak najbardziej zbliżonej do docelowej. Wprowadzenie porównań pośrednie mogą prowadzić do dużych błędów, ale zostało to uwzględnione w ramach PSA. Dla części parametrów wartości wprowadzono w postaci surowych danych, pochodzących z badań z różną populacją, co zwiększa niepewność oszacowania.

Pewnym ograniczeniem jest także problem wyboru kolejnych terapii, w przypadku niepowodzenia leczenia wortioksetyną lub komparatorami. W niniejszej analizie przyjęto — za autorami oryginalnego modelu — terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych, na podstawie badania STAR*D. Z uwagi na małą liczbę badań pacjentów z depresją po niepowodzeniu kolejnych linii terapii wydaje się jednak, że była to jedyna możliwość. Cena leków stosowanych w ramach kolejnych linii jest niższa od ceny interwencji, co jest podejściem konserwatywnym.

Do ograniczeń modelu można zaliczyć także brak wiarygodnych badań kosztowych dla Polski, przez co konieczne było przeprowadzenie badania ankietowego ekspertów. Wadą takiego badania jest czasem brak zgodności wśród ekspertów. Z tego powodu ankietę przeprowadzono wśród trzech specjalistów a wyniki uśredniano, zatem wydaje się, że są one wiarygodne.

5 Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks 1. Ceny i udziały w rynku leków przeciwdepresyjnych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	DDD w opakow.	Zawartość opakowania (szt.)	kod EAN	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta (PLN)	NFZ/DDD	CD/DDD	L. refundowanych opak. 10.2013-09.2014	L. refundowanych DDD 10.2013-09.2014	Udział %
Fluoksetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30	30	5909991065515	184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	18,26	13,75	30%	8,64	0,3207	0,6087	137724	4131718	2,34%
	Bioxetin, tabl., 20 mg	30	30	5909990372317		22,93	13,75	30%	13,31	0,3207	0,7643	154682	4640450	2,63%
	Deprexetin, kaps., 20 mg	30	30	5909990747610		19,98	13,75	30%	10,36	0,3207	0,6660	4121	123630	0,07%
	Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28	28	5909990776955		15,83	12,83	30%	6,85	0,3207	0,5654	68519	1918536	1,09%
	Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30	30	5909990770311		19,42	13,75	30%	9,8	0,3207	0,6473	76198	2285936	1,30%
	Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30	30	5909990742509		14,43	13,75	30%	4,81	0,3207	0,4810	65283	1958480	1,11%
	Seronil, tabl. powł., 10 mg	15	30	5909990374311		16,34	6,88	30%	11,52	0,3213	1,0893	90081	1351220	0,77%
	Seronil, tabl. powł., 10 mg	50	100	5909990374328		47,58	22,92	30%	31,54	0,3208	0,9516	10887	544335	0,31%
	Seronil, kaps. twarde, 20 mg	30	30	5909990374410		24	13,75	30%	14,38	0,3207	0,8000	138607	4158220	2,36%
	Seronil, kaps. twarde, 20 mg	100	100	5909990374427		66,99	45,83	30%	34,91	0,3208	0,6699	36184	3618379	2,05%
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powł., 50 mg	30	60	5909990347728		46,36	13,75	30%	36,74	0,3207	1,5453	22728	681850	0,39%
	Fevarin, tabl. powł., 100 mg	30	30	5909990347827		46,36	13,75	30%	36,74	0,3207	1,5453	20059	601770	0,34%
Paroksetinum	Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30	30	5909990047109		23,39	13,75	30%	13,77	0,3207	0,7797	80204	2406126	1,37%
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	30	30	5902023772368		13,04	13,04	30%	3,91	0,3043	0,4347	0	0	0,00%
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	60	60	5902023772375	24,57	24,57	30%	7,37	0,2867	0,4095	0	0	0,00%	
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	30	30	5909990425877	21,68	13,75	30%	12,06	0,3207	0,7227	139364	4180920	2,37%	
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	60	60	5909990425884	41,85	27,5	30%	22,6	0,3208	0,6975	41066	2463930	1,40%	
	Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg	30	30	5909990655724	13,05	13,05	30%	3,92	0,3043	0,4350	247	7410	0,00%	
	Paroxinor, tabl. powł., 20 mg	30	30	5909990798346	13,18	13,18	30%	3,95	0,3077	0,4393	195003	5850100	3,32%	
	Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg	30	30	5909990010189	22,82	13,75	30%	13,2	0,3207	0,7607	47002	1410060	0,80%	
	Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg	60	30	5909990010202	44,12	27,5	30%	24,87	0,3208	0,7353	5516	330960	0,19%	
	Rexetin, tabl. powł., 20 mg	30	30	5909991006310	24,38	13,75	30%	14,76	0,3207	0,8127	98399	2951970	1,67%	
	Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30	30	5909990570515	23,39	13,75	30%	13,77	0,3207	0,7797	61158	1834740	1,04%	

Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909991106898	187,0, Leki przeciwdepresyjne - inne	13,75	13,75	30%	4,13	0,3207	0,4583	0	0	0,00%
	ApoSerta, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909991106904		25,97	25,97	30%	7,79	0,3030	0,4328	0	0	0,00%
	Asentra, tabl. powł., 50 mg	28	28	5909990963218		19,92	12,83	30%	10,94	0,3207	0,7114	139520	3906549	2,22%
	Asentra, tabl. powł., 100 mg	56	28	5909990963317		34,79	25,67	30%	16,82	0,3209	0,6213	32020	1793120	1,02%
	Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909990422685		28,81	27,5	30%	9,56	0,3208	0,4802	110106	6606360	3,75%
	Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990422692		13,75	13,75	30%	4,13	0,3207	0,4583	412417	12372504	7,02%
	Miravil, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990804344		13,18	13,18	30%	3,95	0,3077	0,4393	28572	857154	0,49%
	Miravil, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909990804368		24,84	24,84	30%	7,45	0,2898	0,4140	7644	458640	0,26%
	Sertagen, tabl. powł., 100 mg	56	28	5909990046621		22,32	22,32	30%	6,7	0,2789	0,3986	24866	1392496	0,79%
	Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28	28	5909990046690		11,87	11,87	30%	3,56	0,2968	0,4239	84441	2364348	1,34%
	Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990919888		12,05	12,05	30%	3,62	0,2810	0,4017	14555	436650	0,25%
	Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909990919987		22,57	22,57	30%	6,77	0,2633	0,3762	5741	344460	0,20%
	Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	28	28	5909990636129		11,74	11,74	30%	3,52	0,2936	0,4193	142	3976	0,00%
	Sertraline Bluefish, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909991041106		11,36	11,36	30%	3,41	0,2650	0,3787	1085	32550	0,02%
	Sertraline Bluefish, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909991041199		21,21	21,21	30%	6,36	0,2475	0,3535	535	32100	0,02%
	Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990049943		14,08	13,75	30%	4,46	0,3207	0,4693	75	2250	0,00%
	Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909990049981		24,84	24,84	30%	7,45	0,2898	0,4140	92	5520	0,00%
	Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990663040		13,63	13,63	30%	4,09	0,3180	0,4543	24701	741030	0,42%
	Sertranorm, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909990663163		26,88	26,88	30%	8,06	0,3137	0,4480	6673	400380	0,23%
	Setalof, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990571925		13,75	13,75	30%	4,13	0,3207	0,4583	402113	12063404	6,84%
	Setalof, tabl. powł., 100 mg	60	30	5909990571963		28,81	27,5	30%	9,56	0,3208	0,4802	116109	6966536	3,95%
	Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	30	30	5909990994816		23,39	13,75	30%	13,77	0,3207	0,7797	25008	750250	0,43%
Zoloft, tabl. powł., 50 mg	28	28	5909990753116	29,39	12,83	30%	20,41	0,3207	1,0496	64600	1808800	1,03%		
Zoloft, tabl. powł., 100 mg	56	28	5909990753215	50,26	25,67	30%	32,29	0,3209	0,8975	7456	417536	0,24%		
Zotral, tabl. powł., 50 mg	28	28	5909990013982	19,92	12,83	30%	10,94	0,3207	0,7114	81488	2281670	1,29%		
Zotral, tabl. powł., 100 mg	56	28	5909990569472	34,79	25,67	30%	16,82	0,3209	0,6213	11432	640192	0,36%		
Tianeptinum	Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	10	30	5909990862481	20,34	11,4	30%	12,36	0,7980	2,0340	7933	79330	0,05%	
	Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	20	60	5909990862498	39,06	22,81	30%	23,09	0,7985	1,9530	930	18600	0,01%	
	Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	30	90	5909990862504	57,52	34,21	30%	33,57	0,7983	1,9173	1275	38250	0,02%	
	Coaxil, tabl. powł., 12,5 mg	10	30	5909990370214	24,6	11,4	30%	16,62	0,7980	2,4600	421612	4216117	2,39%	

	Tianesal, tabl. powł., 12,5 mg	10	30	5909990875245	20,34	11,4	30%	12,36	0,7980	2,0340	191437	1914370	1,09%
Trazodonum	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30	60	5909990715497	60,94	34,21	30%	36,99	0,7983	2,0313	74411	2232333	1,27%
	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	7,5	30	5909990918621	17,03	8,55	30%	11,05	0,7973	2,2707	282890	2121672	1,20%
	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10	20	5909990918720	22,22	11,4	30%	14,24	0,7980	2,2220	240043	2400430	1,36%
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990047895	25,09	23,95	30%	8,33	0,7981	1,1948	67887	1425617	0,81%
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909990047901	12,95	11,98	30%	4,56	0,7990	1,2333	3423	35942	0,02%
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990047956	46,67	46,67	30%	14	0,7779	1,1112	21903	919926	0,52%
	Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	10,5	28	5909990660636	14,53	11,98	30%	6,14	0,7990	1,3838	14361	150791	0,09%
	Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	21	28	5909990660643	28,04	23,95	30%	11,28	0,7981	1,3352	32616	684936	0,39%
	Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	42	28	5909990660650	46,9	46,9	30%	14,07	0,7817	1,1167	14287	600054	0,34%
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990494019	48,93	47,9	30%	15,4	0,7983	1,1650	18487	776454	0,44%
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990493913	34,84	23,95	30%	18,08	0,7981	1,6590	60868	1278228	0,73%
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909990715299	13,52	11,98	30%	5,13	0,7990	1,2876	24715	259508	0,15%
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990715350	25,09	23,95	30%	8,33	0,7981	1,1948	113495	2383395	1,35%
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990715374	48,82	47,9	30%	15,29	0,7983	1,1624	23671	994182	0,56%
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990721528	39,86	39,86	30%	11,96	0,6643	0,9490	9222	387324	0,22%
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909990721498	11,25	11,25	30%	3,38	0,7495	1,0714	6230	65415	0,04%
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990721504	21,12	21,12	30%	6,34	0,7038	1,0057	21839	458619	0,26%
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909990691760	13,35	11,98	30%	4,96	0,7990	1,2714	25413	266837	0,15%
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990691883	48,37	47,9	30%	14,84	0,7983	1,1517	25176	1057392	0,60%
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990691906	23,95	23,95	30%	7,19	0,7981	1,1405	102569	2153949	1,22%
	Lafactin, kaps., 37,5 mg	10,5	28	5909990673728	13,52	11,98	30%	5,13	0,7990	1,2876	8812	92526	0,05%
	Lafactin, kaps., 75 mg	21	28	5909990673766	25,65	23,95	30%	8,89	0,7981	1,2214	31133	653793	0,37%
	Lafactin, kaps., 150 mg	42	28	5909990673803	48,93	47,9	30%	15,4	0,7983	1,1650	7109	298578	0,17%

Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	21	28	5909990663507	25,07	23,95	30%	8,31	0,7981	1,1938	3	63	0,00%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990795789	18,85	18,85	30%	5,66	0,6281	0,8976	43329	909909	0,52%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	73,5	98	5909990795796	56,41	56,41	30%	16,92	0,5373	0,7675	2055	151025	0,09%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909990795802	10,11	10,11	30%	3,03	0,6743	0,9629	7354	77217	0,04%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	36,75	98	5909990795819	30,66	30,66	30%	9,2	0,5839	0,8343	458	16843	0,01%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990795826	31,92	31,92	30%	9,58	0,5319	0,7600	10432	438144	0,25%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	147	98	5909990795833	97,83	97,83	30%	29,35	0,4659	0,6655	843	123858	0,07%
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909990727490	14,88	11,98	30%	6,49	0,7990	1,4171	19911	209066	0,12%
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990727506	27,92	23,95	30%	11,16	0,7981	1,3295	69726	1464246	0,83%
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990727520	54,37	47,9	30%	20,84	0,7983	1,2945	19611	823662	0,47%
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	10,5	28	5909991135096	10	10	30%	3	0,6667	0,9524	0	0	0,00%
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	11,25	30	5909991091972	11,44	11,44	30%	3,43	0,7120	1,0169	437	4916	0,00%
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909991091996	18,73	18,73	30%	5,62	0,6243	0,8919	15926	334446	0,19%
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909991092030	31,36	31,36	30%	9,41	0,5226	0,7467	3578	150276	0,09%
Velafax, tabl., 37,5 mg	10,5	28	5909991093815	18,05	11,98	30%	9,66	0,7990	1,7190	18374	192927	0,11%
Velafax, tabl., 37,5 mg	21	56	5909991093822	34,72	23,95	30%	17,96	0,7981	1,6533	2686	56406	0,03%
Velafax, tabl., 75 mg	21	28	5909991093914	34,72	23,95	30%	17,96	0,7981	1,6533	18973	398433	0,23%
Velafax, tabl., 75 mg	42	56	5909991093921	67,08	47,9	30%	33,55	0,7983	1,5971	1939	81438	0,05%
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	21	28	5909990626670	34,72	23,95	30%	17,96	0,7981	1,6533	31241	656061	0,37%
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	42	28	5909990626724	67,08	47,9	30%	33,55	0,7983	1,5971	8988	377496	0,21%
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	10,5	28	5909990055982	14,88	11,98	30%	6,49	0,7990	1,4171	24895	261392	0,15%
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	21	28	5909990056279	27,35	23,95	30%	10,59	0,7981	1,3024	57287	1203027	0,68%
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	42	28	5909990056293	53,35	47,9	30%	19,82	0,7983	1,2702	17085	717570	0,41%
Venlafaxine Blue fish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909990767601	18,85	18,85	30%	5,66	0,6281	0,8976	6977	146517	0,08%
Venlafaxine Blue fish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909990767625	33,34	33,34	30%	10	0,5557	0,7938	2533	106386	0,06%

	Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	21	28	5909991053475		16,25	16,25	30%	4,88	0,5414	0,7738	102	2142	0,00%
	Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	42	28	5909991053482		30,11	30,11	30%	9,03	0,5019	0,7169	82	3444	0,00%
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	10,5	28	5909990040971		13,52	11,98	30%	5,13	0,7990	1,2876	37877	397709	0,23%
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	21	28	5909990040995		25,54	23,95	30%	8,78	0,7981	1,2162	118528	2489088	1,41%
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	42	28	5909990424672		49,32	47,9	30%	15,79	0,7983	1,1743	25977	1091034	0,62%
Mianserinum	Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	5	30	5909991120948	225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna	9,47	9,47	30%	2,84	1,2860	1,8940	167129	835645	0,47%
	Deprexolet, tabl. powł., 30 mg	15	30	5909991121051		28,47	28,47	30%	8,54	1,2860	1,8973	166075	2491120	1,41%
	Lerivon, tabl. powł., 10 mg	5	30	5909990157716		11,85	9,65	30%	5,1	1,2860	2,3700	172253	861265	0,49%
	Lerivon, tabl. powł., 30 mg	15	30	5909990157822		32,62	28,95	30%	12,36	1,2860	2,1740	181016	2715245	1,54%
	Lerivon, tabl. powł., 60 mg	30	30	5909990157914		57,23	57,23	30%	17,17	1,2860	1,9077	103857	3115700	1,77%
	Miansec, tabl. powł., 10 mg	5	30	5909990796618		9,75	9,65	30%	3	1,2860	1,9500	160187	800933	0,45%
	Miansec, tabl. powł., 10 mg	15	90	5909990796625		27,1	27,1	30%	8,13	1,2640	1,8060	50013	750193	0,43%
	Miansec 30, tabl. powł., 30 mg	10	20	5909991124311		19,06	19,06	30%	5,72	1,2860	1,9050	161559	1615590	0,92%
	Miansegen, tabl. powł., 30 mg	15	30	5909990764242		26,76	26,76	30%	8,03	1,2480	1,7833	52617	789255	0,45%
	Miansegen, tabl. powł., 10 mg	5	30	5909990883813		9,65	9,65	30%	2,9	1,2860	1,9300	34707	173535	0,10%
	Miansegen, tabl. powł., 10 mg	15	90	5909990883820		26,76	26,76	30%	8,03	1,2480	1,7833	5565	83480	0,05%
	Miansegen, tabl. powł., 30 mg	10	20	5909990883929		18,38	18,38	30%	5,51	1,2860	1,8370	18606	186055	0,11%
	Miansegen, tabl. powł., 60 mg	30	30	5909991064525		48,53	48,53	30%	14,56	1,1323	1,6177	2072	62160	0,04%
Moclobemidum	Aurorix, tabl. powł., 150 mg	15	30	5909990094813	227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO - mocllobemid	23,72	17,15	30%	11,72	0,8000	1,5813	12167	182505	0,10%
	Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30	30	5909990419814		50,87	34,3	30%	26,86	0,8003	1,6957	2519	75570	0,04%
	Mobemid, tabl. powł., 150 mg	15	30	5909990966813		17,15	17,15	30%	5,15	0,8000	1,1433	40294	604410	0,34%
	Moklar, tabl. powł., 150 mg	15	30	5909990953714		17,15	17,15	30%	5,15	0,8000	1,1433	58496	877445	0,50%
Amitriptilinum	Amitriptilinum VP, tabl. powł., 25 mg	20	60	5909991048914	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	8,33	3,09	30%	6,17	0,1080	0,4165	128379	2567570	1,46%
	Amitriptilinum VP, tabl. powł., 25 mg	20	60	5909991048914		8,33	3,09	bezpłatny	5,24	0,1545	0,4165	128379	2567570	1,46%
	Amitriptilinum VP, tabl. powł., 10 mg	8	60	5909991049010		4,46	1,23	30%	3,6	0,1075	0,5575	37770	302157	0,17%
	Amitriptilinum VP, tabl. powł., 10 mg	8	60	5909991049010		4,46	1,23	bezpłatny	3,23	0,1538	0,5575	37770	302157	0,17%
Clomipraminum	Anafranil, tabl. powł., 10 mg	3	30	5909990294916		8,78	4,63	bezpłatny	4,15	1,5433	2,9267	45340	136020	0,08%
	Anafranil, tabl. powł., 25 mg	7,5	30	5909990295012		14,76	11,57	bezpłatny	3,19	1,5427	1,9680	76872	576540	0,33%
	Anafranil SR 75, tabl. powł. o	15	20	5909990295111		23,14	23,14	bezpłatny	0	1,5427	1,5427	573382	8600723	4,88%

przedłużonym uwalnianiu, 75 mg														
--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Gdzie: DDD - zdefiniowana dobową dawką, DDD w opakow. — liczba DDD w opakowaniu, CD — cena detaliczna, limit — wysokości limitu finansowania, NFZ/DDD — cena za 1 DDD z perspektywy NFZ, CD/DDD — cena za 1 DDD z perspektywy wspólnej

Aneks 2. Cena preparatów sildenafilu

Preparat	Cena detaliczna [PLN]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt 50 mg [PLN]
Viagra™ tabl. powł.(25 mg) - 2 szt.	95,48	50	95,48
Viagra™ tabl. powł.(25 mg) - 4 szt.	181,25	100	90,63
Viagra™ tabl. powł.(50 mg) - 2 szt.	109,98	100	54,99
Viagra™ tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	210,25	200	52,56
Viagra™ tabl. powł.(100 mg) - 2 szt.	131,73	200	32,93
Viagra™ tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	253,76	400	31,72
Viagra™ tabl. powł.(100 mg) - 8 szt.	368,76	800	23,05
Maxigra tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	32,55	50	32,55
Maxigra tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	122,05	200	30,51
Maxigra tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	36,53	100	18,27
Maxigra tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	130,25	400	16,28
Vizarsin tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	24,10	50	24,10
Vizarsin tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	77,37	200	19,34
Vizarsin tabl. powł.(50 mg) - 12 szt.	151,88	600	12,66
Vizarsin tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	25,77	100	12,89
Vizarsin tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	85,55	400	10,69
Vizarsin tabl. powł.(100 mg) - 12 szt.	171,15	1200	7,13
Sildenafil Actavis tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	27,54	200	6,89
Sildenafil Actavis tabl. powł.(100 mg) - 8 szt.	54,48	800	3,41
Sildenafil Actavis tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	32,05	400	4,01
Sildenafil Sandoz tabl.(100 mg) - 4 szt.	22,58	400	2,82
Sildenafil Teva tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	31,59	400	3,95
Sildenafil Teva tabl. powł.(100 mg) - 8 szt.	63,16	800	3,95
Sildenafil Teva tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	62,52	200	15,63
Falsigra tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	bd	50	
Falsigra tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	77,30	200	19,33
Falsigra tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	33,55	100	16,78
Falsigra tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	26,89	400	3,36
Falsigra tabl. powł.(100 mg) - 8 szt.	149,65	800	9,35
Sildenafil Medana tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	8,41	50	8,41
Sildenafil Medana tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	27,59	200	6,90
Sildenafil Medana tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	12,24	100	6,12
Sildenafil Medana tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	37,92	400	4,74
Sildenafil Ratiopharm tabl. powł.(50 mg) - 4 tabl.	bd	200	
Sildenafil Ratiopharm tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	36,25	400	4,53
Ecriten tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	15,60	400	1,95
Silfeldrem tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	51,17	400	6,40
Silfeldrem tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	43,36	200	10,84

Sildenafil Apotex tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	10,96	50	10,96
Sildenafil Apotex tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	23,49	50	23,49
Sildenafil Apotex tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	12,53	100	6,27
Sildenafil Apotex tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	39,15	400	4,89
Sildenafil Hasco tabl. do żucia (100 mg) - 4 szt.	24,78	400	3,10
Sildenafil Sandoz tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	22,58		
Sildenafil Symphar tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	11,64	200	2,91
Sildenafil Symphar tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	23,64	400	2,96
Sildenafil Symphar tabl. powł.(100 mg) - 12 szt.	58,33	1200	2,43
Sildenafil Symphar tabl. do rozgryzania i żucia (50 mg) - 4 szt.	26,80	200	6,70
Sildenafil Symphar tabl. do rozgryzania i żucia (100 mg) - 4 szt.	31,53	400	3,94
Sildenafil Medana tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	12,24	100	6,12
Sildenafil Medana tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	37,92	400	4,74
Sildenafil Medana tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	8,41	50	8,41
Sildenafil Medana tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	27,59	200	6,90
Sildenafil ratiopharm tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	36,25	400	4,53
Sildenafil ratiopharm tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	bd	200	
Reviato tabl. powł. (20 mg) - 90 tabl.	bd	1800	
Rosytone tabl. do rozgryzania i żucia (100 mg) - 4 tabl.	71,37	400	8,92
Taxier tabl. powł.(100 mg) - 1 szt.	14,61	100	7,31
Taxier tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	38,06	400	4,76
Taxier tabl. powł.(100 mg) - 8 szt.	73,18	800	4,57
Taxier tabl. powł.(50 mg) - 1 szt.	7,89	50	7,89
Taxier tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	28,58	200	7,15
Taxier tabl. powł.(50 mg) - 8 szt.	41,29	400	5,16
Lekap tabl. powł.(50 mg) - 4 szt.	33,10	200	8,28
Lekap tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	41,33	400	5,17
Sildenafil Ranbaxy tabl. powł.(100 mg) - 4 szt.	15,76	400	1,97
Sildenafil Ranbaxy tabl. powł.(100 mg) - 8 szt.	31,53	800	1,97
Yextor do rozgryzania i żucia (100 mg) - 4 tabl.	21,28	400	2,66
Średnia cena 50 mg			13,80

Źródło: <http://bazalekow.mp.pl/> (dostęp 13.01.2015)

Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących arypiprazolu przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słów dotyczących przedmiotowej substancji czynnej oraz pojęć związanych z różnymi typami analiz ekonomicznych, w abstraktach i tytułach. Strategię wyszukiwania przedstawiają tabele: Tabela 22 i Tabela 23, a opis selekcji badań — Rysunek 34. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 abstrakty (1 z bazy Medline i 1 z bazy Cochrane — ograniczono się do kategorii *Technology Assessment*, z powodu braku rekordów w kategorii *Economic Evaluations*). Pierwsze badanie odrzucono na podstawie tytułu i abstraktu, raport HTA odrzucono zaś na podstawie przeglądu pełnego tekstu. Odrzucone badanie wraz z uzasadnieniem przedstawia Tabela 24.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 24.09.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
11	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract]) AND (((((((1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine) OR vortioxetine hydrobromide) OR Lu AA21004) OR LuAA21004) OR Lu-AA21004) OR Brintellix) OR "vortioxetine" [Supplementary Concept]) OR vortioxetine)	1
10	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract]	647062
9	Search (((((((1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine) OR vortioxetine hydrobromide) OR Lu AA21004) OR LuAA21004) OR Lu-AA21004) OR Brintellix) OR "vortioxetine" [Supplementary Concept]) OR vortioxetine	66
8	Search 1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine	2
7	Search vortioxetine hydrobromide	65
6	Search Lu AA21004	66
5	Search LuAA21004	65
4	Search Lu-AA21004	66
3	Search Brintellix	65
2	Search "vortioxetine" [Supplementary Concept]	33
1	Search vortioxetine	65

Tabela 23. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 07.07.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	vortioxetine (Word variations have been searched)	23
#2	Brintellix (Word variations have been searched)	0
	Lu-AA21004 (Word variations have been searched)	42
	LuAA21004 (Word variations have been searched)	0
	Lu AA21004 (Word variations have been searched)	42
	vortioxetine hydrobromide (Word variations have been searched)	0
	1- (2- (2,4-dimethylphenylsulfanyl) phenyl) piperazine (Word variations have been searched)	0
	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	49
	w tym:	
	Economic Evaluations	0
	Technology Assessments	1

Rysunek 34. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM)

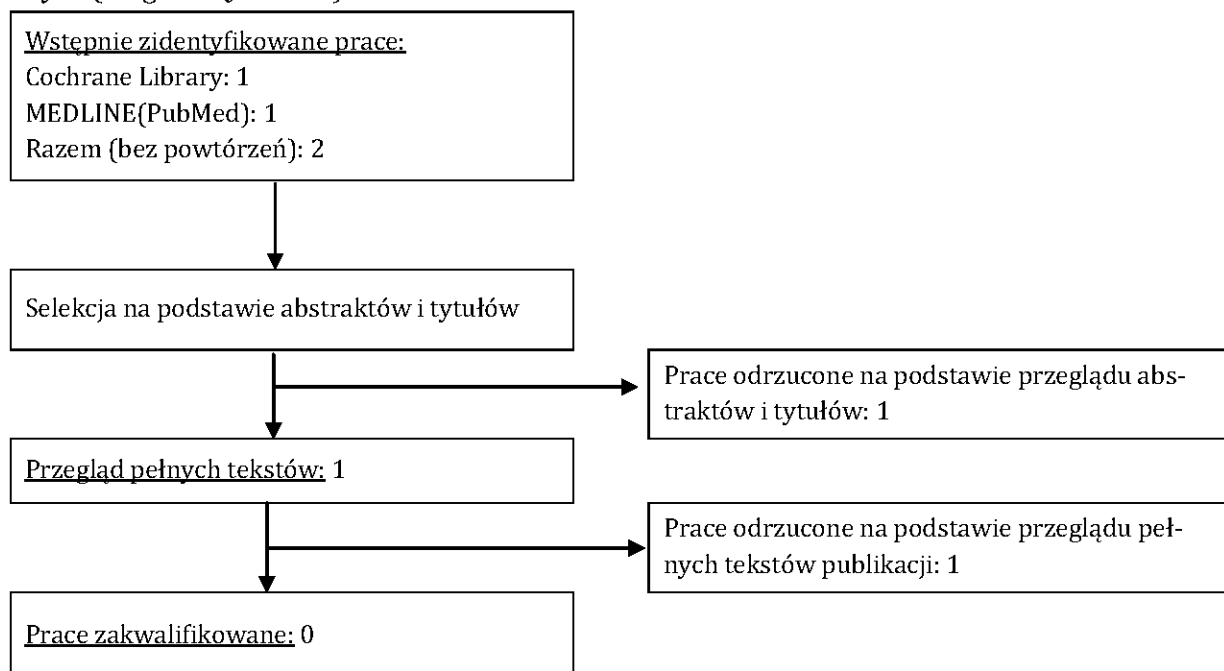


Tabela 24. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Publikacja	Uzasadnienie
National Horizon Scanning Centre. Lu AA21004 for major depressive disorder . 2011	Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej.

Aneks 4. Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słów dotyczących stanów i zdarzeń niepożądanych występujących w przedmiotowym problemie zdrowotnym oraz pojęć związanych z użytecznością. Przeglądano publikacje w języku angielskim i polskim. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach: Tabela 25 i Tabela 26. Opis selekcji badań przedstawia — Rysunek 35. Tabela 27 przedstawia listę prac odrzuconych na podstawie pełnego tekstu wraz z uzasadnieniem. Do głównych powodów odrzucenia można zaliczyć: brak przedstawiania wyników analizy w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (a zatem brak wyznaczania QALY), wyznaczanie QALY na podstawie DFD (dni bez depresji; ang. *depression free days*), brak użyteczności dla stanów zdrowia modelowanych w niniejszej analizie. Tabela 28 i Tabela 29 przedstawiają włączone badania pierwotne i wtórne (odpowiednio) wraz z opisem.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 12.09.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#15	(((((adverse) OR recovery) OR relapse) OR remission)) AND ((((((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")))) OR utilit*)) AND ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])	420
#14	((adverse) OR recovery) OR relapse) OR remission	2262417
#13	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh]	151599
#12	Search ((((((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")))) OR utilit*	136541
#11	Search ((((((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life"))))	13026
#10	Search (((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble	32288
#9	Search EQ-5D	3183
#8	Search SF-36	13483
#7	Search hui?	12687
#6	Search time trade-off	2911
#5	Search standard gamble	1093
#4	Search (hrqol) OR "quality of life"	195793
#3	Search hrqol	8078
#2	Search "quality of life"	195753
#1	Search utilit*	125045

Tabela 26. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 12.09.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
1	utilit* (Word variations have been searched)	10764
2	"quality of life" (Word variations have been searched)	37429
3	hrqol (Word variations have been searched)	1425
4	#2 or #3	37463
5	standard gamble (Word variations have been searched)	547

6	time trade-off (Word variations have been searched)	669
7	hui? (Word variations have been searched)	803
8	SF-36 (Word variations have been searched)	3960
9	EQ-5D (Word variations have been searched)	1466
10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	6796
11	#10 and #4	4866
12	#11 or #1	14265
13	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	5433
14	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	7510
15	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	2407
16	#13 or #14 or #15	12614
17	adverse (Word variations have been searched)	162943
18	"remission" (Word variations have been searched)	12151
19	relapse (Word variations have been searched)	16183
20	"recovery" (Word variations have been searched)	25827
21	#17 or #18 or #19 or #20	196986
22	#21 and #16 and #12	192

Rysunek 35. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM)

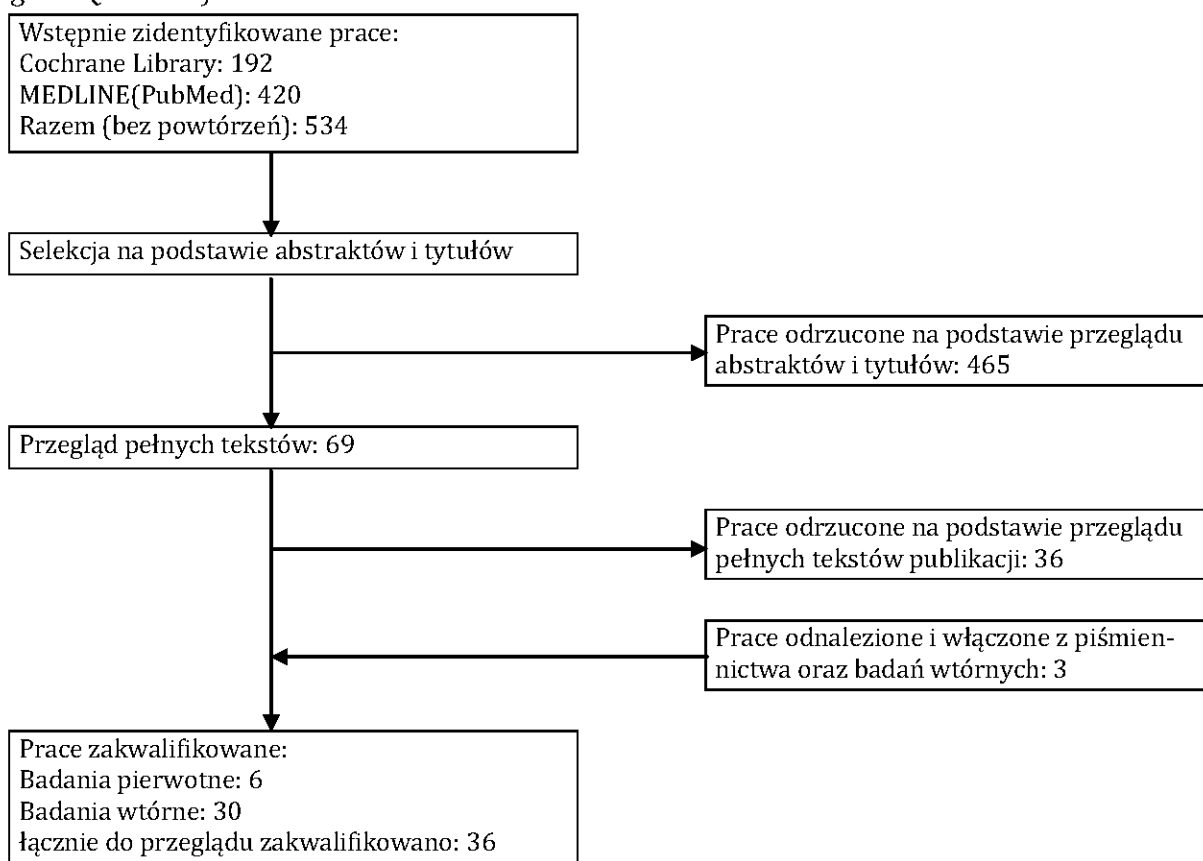


Tabela 27. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Dombrowski AY, Lenze EJ, Dew MA, Mulsant BH, Pollock BG, Houck PR, Reynolds CF 3rd. Maintenance treatment for old-age depression preserves health-related quality of life: a randomized, controlled trial of paroxetine and interpersonal psychotherapy. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2007 Sep;55(9):1325-32.	W publikacji zagadnienie użyteczności nie jest poruszane.
2	Croom KF, Plosker GL. Spotlight on the pharmacoeconomics of escitalopram in depression. <i>CNS Drugs.</i> 2004;18(7):469-73.	Brak podanych wartości użyteczności, brak odnośników do źródeł.
3	Kendrick T, Chatwin J, Dowrick C, Tylee A, Morriss R, Peveler R, Leese M, McCrone P, Harris T, Moore M, Byng R, Brown G, Barthel S, Mander H, Ring A, Kelly V, Wallace V, Gabbay M, Craig T, Mann A. Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD (THREshold for AntiDepressant response) study. <i>Health Technol Assess.</i> 2009 Apr;13(22):iii-iv, ix-xi, 1-159.	Użyteczności stanu zdrowia związane z terapią. Odesłano do pracy, ukazującej algorytm przeliczania wyników z SF-36 na użyteczności (Brazier JE, Roberts JF, Deverill MD. The estimation of a preference based measure of health from the SF-36. <i>J Health Econ</i> 2002;21:271-92.)
4	Morey E, Thacher JA, Craighead WE. Patient preferences for depression treatment programs and willingness to pay for treatment. <i>J Ment Health Policy Econ.</i> 2007 Jun;10(2):73-85.	Brak użyteczności stanu zdrowia.
5	Rodgers M, Asaria M, Walker S, McMillan D, Lucock M, Harden M, Palmer S, Eastwood A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of low-intensity psychological interventions for the secondary prevention of relapse after depression: a systematic review. <i>Health Technol Assess.</i> 2012 May;16(28):1-130.	Brak podanych wartości użyteczności, brak odnośników do źródeł.
6	Pyne JM, Rost KM, Zhang M, Williams DK, Smith J, Fortney J. Cost-effectiveness of a primary care depression intervention. <i>J Gen Intern Med.</i> 2003 Jun;18(6):432-41.	Wyniki SF-36 przeliczone na użyteczności na podstawie badania Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. <i>J Clin Epidemiol.</i> 1998;51:1115±28.
7	Sørensen J, Stage KB, Damsbo N, Le Lay A, Hemels ME. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care. <i>Nord J Psychiatry.</i> 2007;61(2):100-8.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.
8	Lenox-Smith A, 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>Clin Drug Investig.</i> 2009;29(3):173-84.	Oszacowanie QALY na podstawie DFD (dni bez depresji; ang. depression free days).
9	Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2007 Mar;22(2):107-15.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.
10	Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. <i>Int J Psychiatry Clin Pract.</i> 2009;13(1):59-69.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.
11	Prukkanone B, Vos T, Bertram M, Lim S. Cost-effectiveness analysis for antidepressants and cognitive behavioral therapy for major depression in Thailand. <i>Value Health.</i> 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S3-8. doi: 10.1016/j.jval.2011.11.009.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.

12	Simon GE, Manning WG, Katzelnick DJ, Pearson SD, Henk HJ, Helstad CS. Cost-effectiveness of systematic depression treatment for high utilizers of general medical care. Arch Gen Psychiatry. 2001 Feb;58(2):181-7.	Oszacowanie QALY na podstawie DFD (dni bez depresji; ang. depression free days).
13	Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. Br J Psychiatry. 2004 May;184:393-403.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.
14	Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR; Universidad Nacional de Colombia Pharmacoeconomics Group. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2008 Oct;24(4):233-9	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.
15	Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. Pharmacoeconomics. 2007;25(11):979-90.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.
16	Davis R, Wilde ML. Sertraline. A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. Pharmacoeconomics. 1996 Oct;10(4):409-31.	Brak podanych wartości użyteczności, brak odnośników do źródeł.
17	Keitner GI, Ryan CE, Solomon DA. Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms. J Clin Psychiatry. 2006 Sep;67(9):1412-21.	W pracy nie zajmowano się użytecznością stanów zdrowia w depresji.
18	Kongsakon R, Bunchapattanasakda C. The treatment of major depressive disorders (MDD) in Thailand using escitalopram compared to fluoxetine and venlafaxine: a pharmacoeconomic evaluation. J Med Assoc Thai. 2008 Jul;91(7):1117-28.	W pracy nie zajmowano się użytecznością stanów zdrowia w depresji.
19	Biesheuvel-Leliefeld K, Kersten S, van der Horst H, van Schaik A, Bockting C, Bosmans J, Smit F, van Marwijk H. Cost-effectiveness of nurse-led self-help for recurrent depression in the primary care setting: design of a pragmatic randomised controlled trial. BMC Psychiatry 2012, 12:59	Opis badania, brak wyników.
20	ten Doesschate MC, Koeter MW, Bockting CL, Schene AH; DELTA Study Group. Health related quality of life in recurrent depression: a comparison with a general population sample. J Affect Disord. 2010 Jan;120(1-3):126-32.	W badaniu nie zajmowano się wyznaczaniem użyteczności.
21	Guajardo VD, Souza BP, Henriques SG, Lucia MC, Menezes PR, Martins MA, Tardivo LS, Gattaz WF, Fráguas R. Loss of interest, depressed mood and impact on the quality of life: cross-sectional survey. BMC Public Health. 2011 Oct 25;11:826.	W badaniu nie zajmowano się wyznaczaniem użyteczności.
22	Herbild L, Bech M, Gyrd-Hansen D. Estimating the Danish populations' preferences for pharmacogenetic testing using a discrete choice experiment. The case of treating depression. Value Health. 2009 Jun;12(4):560-7.	W modelu nie oceniano użyteczności związanej ze stanami zdrowotnymi w depresji.
23	Ishak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). J Affect Disord. 2013 Oct;151(1):59-65.	W badaniu nie zajmowano się wyznaczaniem użyteczności.
24	Wells KB, Sherbourne CD. Functioning and utility for current health of patients with depression or chronic medical conditions in managed, primary care practices. Arch Gen Psychiatry. 1999 Oct;56(10):897-904.	Wyznaczono użyteczności związane z depresją, jednak o wartościach wyższych niż <0;1>.
25	Morey E, Thacher JA, Craighead WE. Patient preferences for depression treatment programs and willingness to pay for treatment. J Ment Health Policy Econ. 2007 Jun;10(2):73-85.	W badaniu wyznaczono model regresji, nie podano podstawowych wartości użyteczności związanych ze stanami

		zdrowotnymi występującymi w niniejszym modelu.
26	Bosmans J, de Bruijne M, van Hout H, van Marwijk H, Beekman A, Bouter L, Stalman W, van Tulder M. Cost-effectiveness of a disease management program for major depression in elderly primary care patients. <i>J Gen Intern Med.</i> 2006 Oct;21(10):1020-6.	W badaniu przeprowadzono pomiar jakości życia przy pomocy Eurqol i następnie na tej podstawie wyznaczono jakość życia pacjentów, przy czym nie podano tych wartości. Ponadto populacja była zawężona w stosunku do docelowej.
27	Bosmans JE, van Schaik DJ, Heymans MW, van Marwijk HW, van Hout HP, de Bruijne MC. Cost-effectiveness of interpersonal psychotherapy for elderly primary care patients with major depression. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2007 Fall;23(4):480-7.	j.w.
28	Knapp M, Romeo R, Mogg A, Eranti S, Pluck G, Purvis R, Brown RG, Howard R, Philpot M, Rothwell J, Edwards D, McLoughlin DM. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: a multi-centre randomised controlled trial. <i>J Affect Disord.</i> 2008 Aug;109(3):273-85.	Wartości użyteczności wyznaczone na podstawie oceny jakości życia skalą SF-36 dla interwencji (a nie stanów w modelu).
29	Wade AG, Fernández JL, François C, Hansen K, Danchenko N, Despiegel N. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2008;26(11):969-81.	Brak użyteczności w modelu.
30	Kendrick T, Peveler R, Longworth L, Baldwin D, Moore M, Chatwin J, Thornett A, Goddard J, Campbell M, Smith H, Buxton M, Thompson C. Cost-effectiveness and cost-utility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine: randomised controlled trial. <i>Br J Psychiatry.</i> 2006 Apr;188:337-45.	Wartości użyteczności wyznaczone na podstawie oceny jakości życia skalą EQ-5D dla interwencji (a nie stanów w modelu).
31	van Roijen LH1, van Straten A, Al M, Rutten F, Donker M. Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety. <i>Br J Psychiatry.</i> 2006 Apr;188:323-9.	Wartości użyteczności wyznaczone na podstawie oceny jakości życia skalą EQ-5D dla interwencji (a nie stanów w modelu).
32	Hollingshurst 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. <i>Br J Psychiatry.</i> 2010 Oct;197(4):297-304.	W badaniu przeprowadzono pomiar jakości życia przy pomocy Eurqol i następnie na tej podstawie wyznaczono jakość życia pacjentów, przy czym nie podano tych wartości.
33	Bennett KJ, Torrance GW, Boyle MH, Guscott R, Moran LA. Development and testing of a utility measure for major, unipolar depression (McSad). <i>Qual Life Res.</i> 2000 Feb;9(1):109-20.	Opracowano model do wyznaczania użyteczności w depresji, a następnie przeprowadzono badania na chorych z depresją. Oszacowane użyteczności dotyczą depresji trwającej 6 miesięcy lub chronicznej, z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby (łagodna, umiarkowana, ciężka depresja) oraz depresji leczonej lekami z grupy SSRI albo TCA (w podziale na umiarkowaną i ciężką). Wyznaczone wartości nie są zatem przydatne do wykorzystania w niniejszym modelu.

34	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. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2009 Jul;44(7):569-78	W badaniu wyznaczono jakość życia chorych z MDD za pomocą kwestionariuszy EQ-5D oraz SF-3D i na tej podstawie następnie oszacowano użyteczności. Użyteczności przedstawiono ze względu na stopień ciężkości depresji w okresie początkowym oraz po 3 miesiącach. Wyznaczone wartości nie są zatem przydatne do wykorzystania w niniejszym modelu.
35	Snedecor SJ, Botteman MF, Schaefer K, Sarocco P, Barry N, Pickard AS. Economic outcomes of eszopiclone treatment in insomnia and comorbid major depressive disorder. J Ment Health Policy Econ. 2010 Mar;13(1):27-35.	Oszacowanie QALY na podstawie DFD (dni bez depresji; ang. depression free days).
36	Lenert LA, Sherbourne CD, Sugar C, Wells KB. Estimation of utilities for the effects of depression from the SF-12. Med Care. 2000 Jul;38(7):763-70.	Oszacowane użyteczności dotyczą depresji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

Tabela 28. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych

L.p.	Publikacja	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
1	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; 79:1-8.	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, podłużne badanie obserwacyjne, • Badanie przeprowadzono w Szwecji, w 56 ośrodkach • Do badania zakwalifikowano 447 pacjentów, z czego ostatecznie ukończyło badanie 398 osób (89%), • Do badania włączano osoby powyżej 18 r. ż. ze zdiagnozowaną depresją, które rozpoczęły nową lub zmieniły terapię; ponieważ było to badanie obserwacyjne lekarze sami ustalali terapię dla pacjentów, nie było określonej procedury leczenia, • Obserwacja pacjenta trwała 6 miesięcy od pierwszej wizyty, • Remisję przy wyznaczaniu użyteczności definiowano jako dużą poprawę na skali CGI-I wraz z opinią prowadzącego lekarza, potwierdzającą remisję, • W badaniu podczas każdej wizyty pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D, a następnie tak określonej jakości życia przypisano użyteczność na podstawie brytyjskich norm populacyjnych. 	<p>Użyteczność wyjściowa: 0,47 (0,44; 0,49).</p> <p>Użyteczność na koniec okresu obserwacji: 0,69 (0,67; 0,72).</p> <p>Pacjenci, którzy osiągnęli remisję podczas okresu obserwacji:</p> <p>Wyjściowa użyteczność: 0,52 (0,49; 0,56),</p> <p>Użyteczność na koniec okresu obserwacji: 0,81 (0,77; 0,83).</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli stanu remisji:</p> <p>Wyjściowa użyteczność: 0,40 (0,36; 0,45),</p> <p>Użyteczność na koniec okresu obserwacji: 0,57 (0,52; 0,60).</p>	W badaniu wyznaczono użyteczność pacjentów ze względu na osiągnięcie bądź nie stanu remisji. Wyniki po okresie obserwacji są więc zgodne ze zdefiniowanymi stanami w modelu. Nie jest jednak możliwe wykorzystanie wyników wyjściowej użyteczności ze wzgl. na stan remisji; ewentualnie można wykorzystać użyteczność wyjściową dla wszystkich pacjentów.
2	Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, Jönsson B. Health-Related Quality of Life Measured with EQ-5D in Patients Treated for Depression in Primary Care. Value Health. 2007 Mar-Apr;10(2):153-60.			

3	<p>Hatziandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S, Siegel JE. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. <i>Pharmacoeconomics</i>. 1994 Mar;5(3):249-68.</p>	<p>Wartości użyteczności zostały wyznaczone przez panel ekspercki, za pomocą metody SG (ang. <i>standard gamble</i>). Opisano cztery stany zdrowia w horyzoncie dożywotnym. Były to: ostry epizod depresji leczony sertralina, ostry epizod depresji leczony dothiepiną, remisja z terapią podtrzymującą sertaliną oraz remisja bez leczenia.</p>	<p>Remisja, brak terapii: 0,95, Remisja, terapia SSRI: 0,93, Leczenie epizodu depresyjnego lekami TCA: 0,69, Leczenie epizodu depresyjnego SSRI: 0,72.</p>	<p>Możliwe wykorzystanie wartości użyteczności remisji bez terapii dla stanu w modelu zdefiniowanego jako remisja bez objawów choroby (wyzdrowienie). Można rozważyć także wykorzystanie użyteczności stanu remisji z terapią SSRI jako przybliżenie użyteczności w fazie podtrzymującej.</p>
4	<p>Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser WW, Anton SF, Feeny D. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. <i>Pharmacoeconomics</i>. 1995 Dec;8(6):524-40.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie przeprowadzono wśród 70 pacjentów z MDD, którzy byli leczeni lekami przeciwdepresyjnymi przez przynajmniej 8 tygodni, • W badaniu rozważano 11 możliwych stanów zdrowia związanych z użytecznością, którym następnie bezpośrednio przypisano użyteczność metodą SG. 	<p>Remisja, brak terapii: 0,895, Ostry epizod, nefazodon: 0,735, Ostry epizod, fluoksetyna: 0,725, Ostry epizod, imipramina: 0,667, 3-mies. terapia nefazodolem: 0,817, 3-mies. terapia fluoksetyną: 0,795, 3-mies. terapia imipraminą: 0,734, Profilaktyka, nefazodon: 0,875, Profilaktyka, fluoksetyna: 0,859, Profilaktyka, imipramina: 0,797, Nieleczona depresja: 0,306.</p>	<p>Z całego badania możliwe jest wykorzystanie jednej wartości użyteczności, tj. stanu remisji bez terapii. Można rozważyć także uśrednienie wyniku użyteczności terapii profilaktycznej trzema lekami jako przybliżenie użyteczności w fazie podtrzymującej.</p>
5	<p>Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. <i>J Affect Disord</i>. 1998 Feb;48(1):25-36.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie j.w., przedstawiono jednak w nieco inne stany zdrowotne, a dla powtarzających się wartości użyteczności nieco się różniły. • Wyznaczono wyniki m.in. w zależności od stopnia nasilenia choroby – nie zostały one przedstawione w niniejszej pracy. 	<p>Ciężka nieleczona depresja: 0,3 (0,28), Remisja, faza podtrzymująca: Nefazodon: 0,83 (0,13), Fluoksetyna: 0,8 (0,15), Imipramina: 0,72 (0,17), Brak terapii: 0,86 (0,16).</p>	
6	<p>Sapin C, Fantino B, Nowicki M, 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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie wielośrodkowe, prospektywne, przeprowadzone we Francji • Stan pacjentów oceniany był na początku badania, cztery tygodnie i osiem tygodni później, • Kryteria włączenia: pacjenci ≥ 18 r. ż., którzy zgłosili się do lekarza ogólnego w związku z nowym epizodem MDD i którzy nie byli leczeni żadnym lekiem przed włączeniem do badania, • Włączono 250 pacjentów, z czego 24 utracono z obserwacji, • Pacjenci po 8 tygodniach zostali podzieleni na: tych, którzy uzyskali remisję (MADRS ≤ 12) i nie uzyskali; pacjenci, u których nastąpił 	<p>Użyteczność wyjściowa: Pacjenci z odpowiedzią, którzy uzyskali remisję: 0,35 (0,24), Pacjenci z odpowiedzią, którzy nie uzyskali remisji: 0,21 (0,25), Pacjenci bez odpowiedzi: 0,3 (0,27), Użyteczność po 4 tygodniach: Pacjenci z odpowiedzią, którzy uzyskali remisję: 0,76 (0,18), Pacjenci z odpowiedzią, którzy nie uzyskali remisji: 0,54 (0,26),</p>	<p>Wydaje się, że w ramach analizy wrażliwości można wykorzystać zestaw użyteczności z tego badania. Badanie cechuje się dobrą metodyką i wszystkie stany zdrowotne opisane w niniejszym modelu można przybliżyć użytecznościami z tego badania.</p>

		<p>spadek na skali MADRS o przynajmniej 50% w stosunku do poziomu wyjściowego, zostali zakwalifikowani jako pacjenci z odpowiedzią, a pozostali jako pacjenci bez odpowiedzi; doprowadziło to do ostatecznego podziału na trzy wykluczające się grupy: pacjenci z odpowiedzią, którzy uzyskali stan remisji, pacjenci z odpowiedzią, którzy nie uzyskali remisji oraz pacjenci bez odpowiedzi,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wypełniali formularz EQ-5D, a następnie przypisano tym wynikom użyteczność korzystając z brytyjskich norm populacyjnych (metodą TTO). 	<p>Pacjenci bez odpowiedzi: 0,54 (0,30), Użyteczność po 8 tygodniach: Pacjenci z odpowiedzią, którzy uzyskali remisję: 0,85 (0,13), Pacjenci z odpowiedzią, którzy nie uzyskali remisji: 0,72 (0,2), Pacjenci bez odpowiedzi: 0,58 (0,28).</p>	
--	--	---	--	--

Tabela 29. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych

L.p.	Publikacja	Odwwołanie do prac
1	<p>Haji Ali Afzali H, Karnon J, Gray J. A critical review of model-based economic studies of depression: modelling techniques, model structure and data sources. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2012 Jun 1;30(6):461-82</p>	<p>Sobocki P, Ekman M, Agren H, et al. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. <i>Int J Clin Pract</i> 2006; 791-8 Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. <i>J Affect Disord</i> 1998; 48: 25-36 Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. <i>CNS Drugs</i> 2004; 18: 911-32 Revicki DA, Brown RE, Palmer W, et al. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. <i>Pharmacoeconomics</i> 1995; 8 (6): 524-40 Bennett KJ, Torrance GW, Boyle MH, et al. Development and testing of a utility measure for major, unipolar depression. <i>Qual Life Res</i> 2000; 9: 109-20 Lebowitz BD, Martinez RA, Niederehe G, Pearson JL, Reynolds CF III, Rudorfer MV, and others. NIMH/MacArthur Foundation workshop report. <i>Psychopharmacol Bull</i> 1995;31:185-202. Hatzianandreu FJ, Brown RE, Revicki DA, et al. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. <i>Pharmacoeconomics</i> 1994; 5 (3): 249-68 Sobocki P, Ekman M, Agren H, 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: 153-60 Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. <i>Qual Life Res</i> 2001; 10: 621-35 Sackett DL, Torrance GW. The utility of different health states as perceived by the general public. <i>J Chron Dis</i> 1978; 31: 697-704</p>
2	<p>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 Apr;24(4):1115-21.</p>	<p>Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. <i>CNS Drugs</i> 2004;18:911-32</p>
3	<p>Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim Erder M. Cost-utility comparison of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2007 Feb;23(2):251-8.</p>	<p>Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. <i>CNS Drugs</i> 2004;18:911-32</p>
4	<p>Aziz M, Mehringer AM, Mozurkewich E, Razik GN. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who re-</p>	<p>Lebowitz BD, Martinez RA, Niederehe G, Pearson JL, Reynolds CF III, Rudorfer MV, and others. NIMH/MacArthur Foundation workshop report. <i>Psychopharmacol Bull</i> 1995;31:185-202.</p>

	sponded to a course of electroconvulsive therapy: results from a decision analytic model. <i>Can J Psychiatry</i> . 2005 Jun;50(7):389-97.	Hatziandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S, and others. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. <i>Pharmacoeconomics</i> 1994;5:249-68 Mazumdar S, Reynolds III CF, Houck PR, Frank E., Dew MA, Kupfer DJ. Quality of life in elderly patients with recurrent major depression: a factor analysis of the General Life Functioning Scale. <i>Psychiatry Res</i> 1996;63:183-90.
5	Croom KF, Plosker GL. Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2003;21(16):1185-209.	Sapin C, Fantino B, Nowicki, M-L, et al. The value of health-related quality of life in primary care patients with major depressive disorder [abstract no. 1347]. 10th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research; 2003 Nov 12-15; Prague
6	Crott R, Gilis P. Economic comparisons of the pharmacotherapy of depression: an overview. <i>Acta Psychiatr Scand</i> . 1998 Apr;97(4):241-52.	Hatzandreieu E., Brown RE., REVICKI DA. Cost-utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. <i>Pharmacoeconomics</i> 1994; 5: 249-264. Sackett DL, Torrance GW: The utility of different health states as perceived by the general public. <i>J Chron Dis</i> 31:697-704, 1978
7	Freed MC, Rohan KJ, Yates BT. Estimating health utilities and quality adjusted life years in seasonal affective disorder research. <i>J Affect Disord</i> . 2007 Jun;100(1-3):83-9.	Revicki, D.A., Wood, M., 1998. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. <i>J. Affect. Disord.</i> 48, 25-36. Revicki, D.A., Brown, R.E., Palmer, W., 1995. Modeling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. <i>Pharmacoeconomics</i> 8, 524-540. Revicki, D.A., Brown, R.E., Keller, M.B., 1997. Cost-effectiveness of newer antidepressants compared with tricyclic antidepressants in managed care settings. <i>J. Clin. Psychiatry</i> 58, 47-58.
8	Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, Kupfer D, Frank E, Wade M. Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. <i>Control Clin Trials</i> . 1995 Feb;16(1):17-40.	Sackett DL, Torrance GW: The utility of different health states as perceived by the general public. <i>J Chron Dis</i> 31:697-704, 1978 Torrance GW, Boyle MH, Horwood SP: Application of multiattribute utility theory to measure social preferences for health states. <i>Oper Res</i> 30(6):1043-1067, 1982 Kaplan RM, Anderson JP: A general health policy model: update and applications. <i>J Health Serv Res</i> 23(2):203-235, 1988
9	Mauskopf JA, Simon GE, Kalsekar A, Nimsch C, Dunayevich E, Cameron A. Nonresponse, partial response, and failure to achieve remission: humanistic and cost burden in major depressive disorder. <i>Depress Anxiety</i> . 2009;26(1):83-97.	Sapin C, Fantino B, Nowicki M, 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. Pyne JM, Sieber WJ, David K, Kaplan RM, Rapaport MH, Williams DK. Use of quality of well-being self-administered version (QWB-SA) in assessing health-related quality of life in depressed patients. <i>J Affect Disord</i> 2003;76:237-247. Lenert LA, Sherbourne CD, Sugar C, Wells KB. Estimation of utilities for the effects of depression from the SF-12. <i>Med Care</i> 2000;38:763-770. Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. <i>J Affect Disord</i> 1998;48: 25-36. Sobocki P, Ekman M, Agren H et al. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. <i>Int J Clin Pract</i> 2006;60:791-798. Pyne JM, Tripathi S, Williams K, Fortney J. Depression-free day to utility-weighted score: is it valid? <i>Med Care</i> 2007;45: 357-362. Gunther OH, Roick C, Angermeyer MC, Konig 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; 105:81-91.

10	Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, Montgomery S, Serretti A; C.E.A.P (Cost-Effectiveness Analysis on Psychiatric Disorders)-group. Challenging sequential approach to treatment resistant depression: cost-utility analysis based on the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR(*)D) trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Dec;23(12):1739-46.	Revicki,D.,Wood,M.,1998. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications.J.Affect.Disord.48, 25–36.
11	Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, De Ronchi D, Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012 Jan 10;36(1):147-54.	Revicki D, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. J Affect Disord 1998;48:25–36.
12	Simon J, Pilling S, Burbeck R, Goldberg D. Treatment options in moderate and severe depression: decision analysis supporting a clinical guideline. Br J Psychiatry. 2006 Dec;189:494-501	Revicki, D. A. & Wood,M. (1998) Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. Journal of Affective Disorders, 48, 25^36.
13	Siskind D, Araya R, Kim J. Cost-effectiveness of improved primary care treatment of depression in women in Chile. Br J Psychiatry. 2010 Oct;197(4):291-6.	Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention costeffectiveness in 14 world regions. Br J Psychiatry 2004; 184: 393–403. Stouthard M, Essink-Bot M, Bonsel G. Disability weights for diseases: a modified protocol and results for a Western European region. Eur J Public Health 2000; 10: 24–30.
14	Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jönsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. Int J Clin Pract. 2008 Apr;62(4):623-32	Sobocki P, Ekman M, A ° gren 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.
15	Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. CNS Drugs. 2004;18(13):911-32.	W analizie kosztów-efektywności wyznaczono ubytki użyteczności związane z doświadczeniem depresji (leczonej i nieleczonej) oraz zdarzeń niepożądanych, wstępujących w niniejszym modelu. Ubytki użyteczności wyznaczono na podstawie dużego badania 2000 Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), przeprowadzonego na reprezentatywnej próbie z populacji amerykańskiej. W badaniu wykorzystano wyniki 14 888 osób powyżej 18 r. ż., które wypełniły kwestionariusz EQ-5D. Wyniki te były następnie zamienione w użyteczności na podstawie brytyjskich norm populacyjnych (metodą TTO). Wybrane (ze względu na niniejsza analizę) oszacowane ubytki użyteczności: Biegunka: -0,044 (-0,034; -0,056), Mdłości: -0,065 (-0,049; -0,082), Zaburzenia seksualne: -0,049 (-0,037; -0,062), Bezsenność: -0,129 (-0,098; -0,162), Senność: -0,085 (-0,065; 0,107), Ból głowy: -0,115 (-0,087; -0,144), Pozostałe: -0,085 (-0,065; -0,107).

16	Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The cost-utility of screening for depression in primary care. <i>Ann Intern Med.</i> 2001 Mar 6;134(5):345-60.	Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. <i>J Affect Disord.</i> 1998;48:25-36, 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;58:47-58. Sackett DL, Torrance GW. The utility of different health states as perceived by the general public. <i>J Chronic Dis.</i> 1978;31:697-704, Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dom N, Peterson K, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. <i>Med Decis Making.</i> 1993;13:89-102. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, GiUin JC, Koch WL, Grant I. Assessment of the quality of life of patients with major depression. <i>Psychiatr Serv.</i> 1997;48:224-30,
17	Vataire AL, Aballéa S, Antonanzas F, Roijen LH, Lam RW, McCrone P, Persson U, Toumi M. Core discrete event simulation model for the evaluation of health care technologies in major depressive disorder. <i>Value Health.</i> 2014 Mar;17(2):183-95	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.
18	Revicki DA, Siddique J, Frank L, Chung JY, Green BL, Krupnick J, Prasad M, Miranda J. Cost-effectiveness of evidence-based pharmacotherapy or cognitive behavior therapy compared with community referral for major depression in predominantly low-income minority women. <i>Arch Gen Psychiatry.</i> 2005 Aug;62(8):868-75.	Revicki DA, Wood M. Health state utilities for patients with depression. <i>J Affect Disord.</i> 1998;48:25-36.
19	Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC, Panish JM. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2004 Oct;24(5):497-506.	Lave J, Frank RG, Schulberg H, et al. Cost-effectiveness of treatments for depression in primary care practice. <i>Arch Gen Psychiatry.</i> 1998; 55(7):645–651.
20	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 Spectr.</i> 2004 Jun;9(6):476-82. http://www.cnspectrums.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=2768	Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. <i>Med Care.</i> 2002;40:113-128.
21	von Knorring L, Akerblad AC, Bengtsson F, Carlsson A, Ekselius L. Cost of depression: effect of adherence and treatment response. <i>Eur Psychiatry.</i> 2006 Sep;21(6):349-54.	Wprawdzie w pracy szacowano koszty związane z depresją, we wstępie odwołano się do badania dotyczącego jakości życia w tej chorobie: Isacson D, Bingefors K, von Knorring L. The impact of depression is unevenly distributed in the population. <i>Eur Psychiatry</i> 2005;20:205–12.
22	Sobocki P, Ekman M, Agren H, Jönsson B, Rehnberg C. Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2006 Fall;22(4):469-77.	Wartości użyteczności z badania: Sobocki P, Ekman M, Ågren H, et al. The mission is remission: Health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. <i>Int J Clin Pract.</i> 2006; 60:791-798.
23	Nordström 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 depres-	Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. <i>CNS Drugs</i> 2004;18:911–32.

	sive disorder. Value Health. 2012 Mar-Apr;15(2):231-9.	
24	Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. J Affect Disord. 2010 Jan;120(1-3):94-104.	Revicki, D.A., Wood, M., 1998. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. J. Affect. Disord. 48, 25–36.
25	Wang PS, Patrick A, Avorn J, Azocar F, Ludman E, McCulloch J, Simon G, Kessler R. The costs and benefits of enhanced depression care to employers. Arch Gen Psychiatry. 2006 Dec;63(12):1345-53.	Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes. J Affect Disord. 1998;48:25-36. Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser WW, Anton SF, Feeny D. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. Pharmacoeconomics. 1995;8:524-540. Bennett KJ, Torrance GW, Boyle MH, Guscott R, Moran LA. Development and testing of a utility measure for major, unipolar depression (McSad). Qual Life Res. 2000;9:109-120.
26	Sado M, Knapp M, Yamauchi K, Fujisawa D, So M, Nakagawa A, Kikuchi T, Ono Y. Cost-effectiveness of combination therapy versus antidepressant therapy for management of depression in Japan. Aust N Z J Psychiatry. 2009 Jun;43(6):539-47.	Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. J Affect Disord 1998; 48:25 36.
27	Ausejo M., Glennie J L. A clinical and economic evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. NHS Economic Evaluation Database, 1997 (3).	Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser W W, Anton SF, et al. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. Pharmacoeconomics 1995; 8(6):524-540.
28	Walker S, Walker J, Richardson G, Palmer S, Wu Q, Gilbody S, Martin P, Hansen CH, Sawhney A, Murray G, Sculpher M, Sharpe M. Cost-effectiveness of combining systematic identification and treatment of co-morbid major depression for people with chronic diseases: the example of cancer. Psychol Med. 2014 May;44(7):1451-60.	Strong V, Waters R, Hibberd C, Murray G, Wall L, Walker J, McHugh G, Walker A, Sharpe M (2008). Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. Lancet 372, 40–48. Revicki DA, Wood M (1998). Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. Journal of Affective Disorders 48, 25–36.
29	Leelahanaj 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. J Med Assoc Thai. 2010 Nov;93 Suppl 6:S35-42.	Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. J Affect Disord 1998; 48(1): 25-36
30	Vos T, Corry J, Haby MM, Carter R, Andrews G. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression. Aust N Z J Psychiatry. 2005 Aug;39(8):683-92.	W badaniu nie korzystano z wartości użyteczności, ale w dyskusji opisano inne badanie, w którym użyteczności wykorzystano z: Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. Journal of Affective Disorders 1998; 48:25–36.

Aneks 5. Zgodność z wymaganiami minimalnymi

Tabela 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

§ 5	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE
ust. 1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:	
pkt 1	analizę podstawową,	TAK
pkt 2	analizę wrażliwości,	TAK
pkt 3	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane — w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK
ust. 2	Czy analiza podstawowa zawiera:	
pkt 1	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK
lit. a	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	TAK
lit. b	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	TAK
pkt 2	oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	TAK
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią — w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w pkt 2,	N/a
pkt 4	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	TAK
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	TAK
ust. 3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	N/a
ust. 4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w pkt. 11. jest równa zero?	N/a
ust. 5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit a, pkt 2-4 oraz ust. 6, zawierają następujące warianty:	
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	N/a
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	N/a
ust. 6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:	
pkt 1	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,	N/a
pkt 2	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	N/a

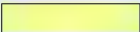
§ 5	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE
pkt 3	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?	N/a
ust. 7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	N/a
ust. 8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK
ust. 9	Czy analiza wrażliwości zawiera:	
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	TAK
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności,	TAK
pkt 3	oszacowania przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK
ust. 10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:	
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	TAK
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK
ust. 11	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK
ust. 12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów — w postaci diagramu?	TAK

Aneks 6. Ankieta

Leczenie pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi (MDE, ang. *Major Depressive Episodes*) po niepowodzeniu terapii lekiem z grupy SSRI i SNRI

Szanowni Państwo!

Poniższe pytania mają na celu uzyskanie informacji niezbędnych do przygotowania dokumentacji HTA (raportu oceny technologii medycznych), na potrzeby Ministerstwa Zdrowia oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Prosimy o jak najbardziej precyzyjne określenie **przeciętnego** zużycia zasobów medycznych związanych z diagnostyką i leczeniem chorych z MDE.

 — miejsce do uzupełnienia

.....

..... — miejsce do uzupełnienia

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

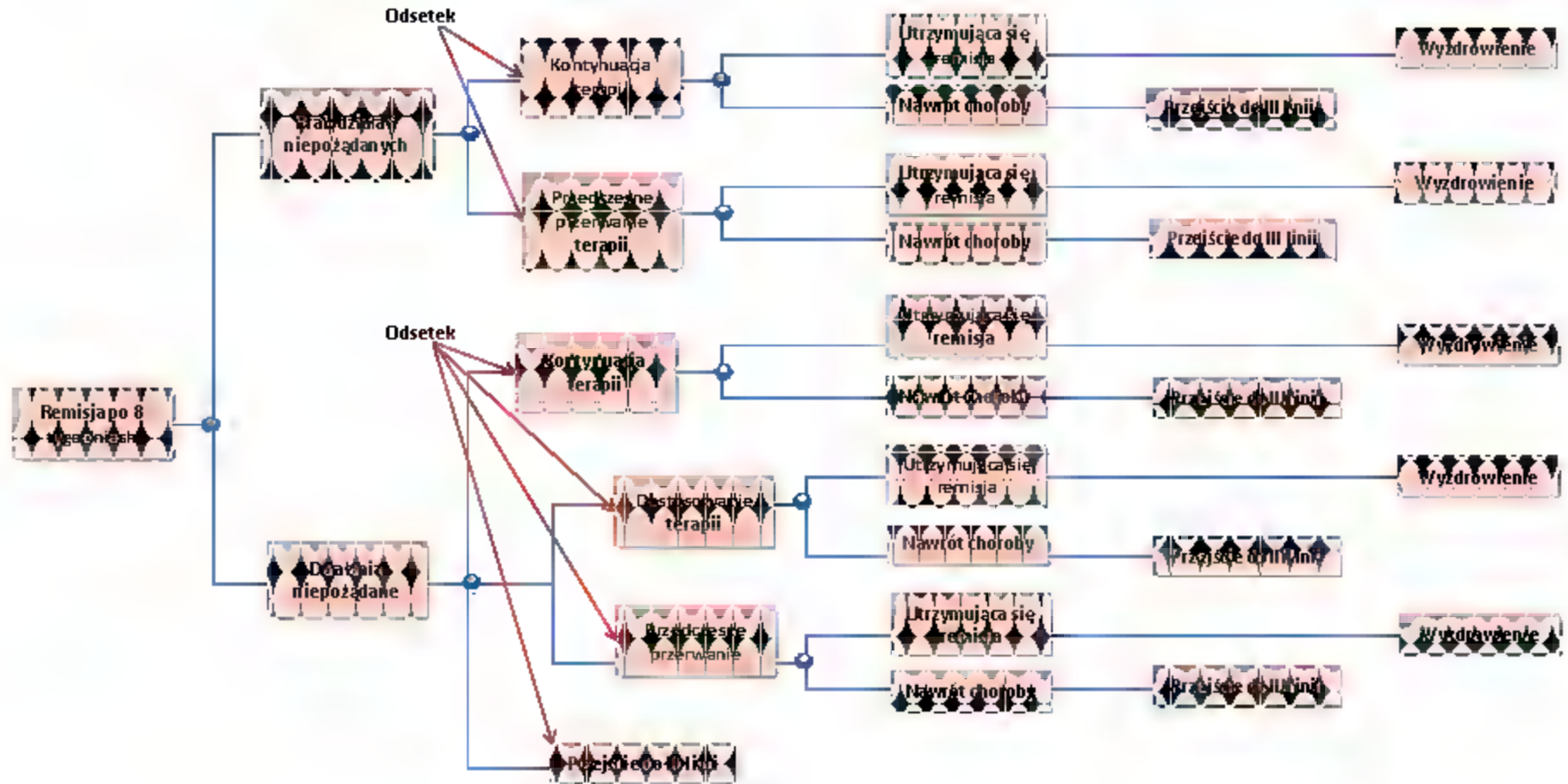
[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Załącznik 1. Schemat modelu ekonomicznego dla pacjentów, którzy doświadczyli remisji w fazie ostrej (na rysunku zaznaczono miejsca, których oszacowanie jest przedmiotem pytania nr 4)



Spis tabel

Tabela 1. Horyzont czasowy poszczególnych etapów leczenia w zależności od ścieżki	14
Tabela 2. Charakterystyka badań wykorzystanych w porównaniu leków pod względem odsetka remisji po dwóch miesiącach	15
Tabela 3. Wartości parametrów związanych ze skutecznością	16
Tabela 4. Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów w fazie podtrzymującej..	17
Tabela 5. Odsetek pacjentów wycofujących się z terapii w ramach II linii leczenia z powodu AE	18
Tabela 6. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w ciągu 2 miesięcy ze względu na farmakoterapię.....	18
Tabela 7. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego między 2 a 8 miesiącem ze względu na farmakoterapię.....	20
Tabela 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych w zależności od stosowanego leku.....	20
Tabela 9. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.....	21
Tabela 10. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	21
Tabela 11. Koszt substancji czynnych — interwencji i komparatorów	23
Tabela 12. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą ostrą depresji (w horyzoncie 2 miesięcy)	25
Tabela 13. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą podtrzymującą depresji (dane przeliczone na 2 miesiące)	25
Tabela 14. Koszty działań niepożądanych farmakoterapii	27
Tabela 15. Opcjonalny zestaw wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.....	29
Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną	31
Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej dla porównania wortioksetyny z sertralina	31
Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej dla porównania wortioksetyny z agomelatyną	32
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną	32

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z sertralina	33
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z agomelatyna	33
Tabela 22. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 24.09.2014	57
Tabela 23. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 07.07.2014	58
Tabela 24. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem	58
Tabela 25. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 12.09.2014	59
Tabela 26. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 12.09.2014	59
Tabela 27. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem	61
Tabela 28. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych	64
Tabela 29. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych	66
Tabela 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	71

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat drzewa decyzyjnego	11
Rysunek 2. Schemat modelu Markowa	12
Rysunek 3. Schemat porównania pośredniego leków wraz ze źródłem danych	16
Rysunek 4. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy NFZ	34
Rysunek 5. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej.....	34
Rysunek 6. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ	35
Rysunek 7. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej.....	35
Rysunek 8. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy NFZ	36
Rysunek 9. Wykres tornado dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej.....	36
Rysunek 10. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy NFZ — PSA 1	37
Rysunek 11. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy NFZ — PSA 1	37
Rysunek 12. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy NFZ — PSA 2	38
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy NFZ — PSA 2	38
Rysunek 14. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy wspólnej — PSA 1	39
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej — PSA 1.....	39
Rysunek 16. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy wspólnej — PSA 2	39
Rysunek 17. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej — PSA 2.....	40

Rysunek 18. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 1	40
Rysunek 19. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 1	41
Rysunek 20. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 2	41
Rysunek 21. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy NFZ — PSA 2	41
Rysunek 22. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 1	42
Rysunek 23. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 1	42
Rysunek 24. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 2	43
Rysunek 25. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej — PSA 2	43
Rysunek 26. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy NFZ — PSA 1	44
Rysunek 27. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy NFZ — PSA 1.....	44
Rysunek 28. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy NFZ — PSA 2	44
Rysunek 29. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy NFZ — PSA 2.....	45
Rysunek 30. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej — PSA 1	45
Rysunek 31. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej — PSA 1	46
Rysunek 32. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej — PSA 2	46
Rysunek 33. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej — PSA 2	46
Rysunek 34. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM).....	58
Rysunek 35. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUORUM).....	60

Piśmiennictwo

1. Adamowicz-Sidor O., Jakubiak-Lasocka J., Rdzanek E., Jakubczyk M., Niewada M. Analiza skuteczności klinicznej. Warszawa 2015.
2. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014.
3. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(10):1717-1724.
4. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW et al. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013.
5. Cipriani A, La FT, Furukawa TA et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006117.
6. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S et al. 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; 70: 1128-37.
7. Hatziandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Mart-indale J, Levine S, Siegel JE. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics*. 1994 Mar;5(3):249-68.
8. Izdebski Z. Seks Polaków w Internecie. Raport Polpharmy na temat seksualności Polaków w Internecie. 2010. (dostęp 2014.10.28) http://www.opzs.pl/uploads/assets/files/Seks_Polakow_w_Internecie_materialy.pdf
9. Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 814-21.
10. Khan A, Khan SR, Leventhal RM et al. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 113-8.
11. Lehmann HE. Clinical evaluation and natural course of depression. *The Journal of clinical psychiatry* 1983;44:5.
12. Limosin F, Loze JY, Zylberman-Bouhassira M et al. The course of depressive illness in general practice. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 119-23.
13. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-

- noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014 Aug 4.
14. NCT00761306. Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults.
 15. NCT01323478. Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults.
 16. NCT01152996. Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) - Open Label Extension Study.
 17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dostęp 12.01.2015] <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
 18. OptumInsight. Vortioxetine cost-effectiveness model in depressed patients with inadequate response to previous antidepressant treatments. Technical report - global model, 2013.
 19. Rdzanek E., Jakubczyk M., Niewada M. A. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.
 20. Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser WW, Anton SF, Feeny D. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *Pharmacoeconomics.* 1995 Dec;8(6):524-40.
 21. Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *J Affect Disord.* 1998 Feb;48(1):25-36.
 22. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
 23. Sapin C, Fantino B, Nowicki M, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:20.
 24. 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.
 25. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, Jönsson B. Health-Related Quality of Life Measured with EQ-5D in Patients Treated for Depression in Primary Care. *Value Health.* 2007 Mar-Apr;10(2):153-60.
 26. Sullivan PW, Valuck R, Saseen J et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18: 911-32.

27. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD003382.
28. The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults. 2010. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016605/>