

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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/ fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Lundbeck Poland Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 142,
00-061 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	13
2 Metodyka analizy	15
2.1 Ogólna charakterystyka	15
2.2 Opis modelu	15
2.2.1 Struktura modelu	15
2.2.2 Oceniane terapie	18
2.2.3 Horyzont czasowy modelu	18
2.2.4 Efekty zdrowotne	19
2.3 Użyteczności	26
2.3.1 Użyteczności stanów zdrowia	26
2.3.2 Użyteczności zdarzeń niepożądanych	27
2.4 Koszty	28
2.4.1 Koszty substancji czynnych	28
2.4.2 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych	29
2.5 Zakres analizy wrażliwości	33
2.6 Walidacja modelu	35
2.7 Analiza CUR	36
3 Wyniki	37
3.1 Wyniki analizy podstawowej	37
3.1.1 Wertioksetyna vs wenlafaksyna	37
3.1.2 Wertioksetyna vs sertralina	38
3.1.3 Wertioksetyna vs agomelatyna	39
3.2 Analiza CUR	40
3.3 Analiza wrażliwości	42
3.3.1 Opcjonalny zestaw użyteczności	42

3.3.2	Wykresy tomado	45
3.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	63
4	Ograniczenia	85
5	Wnioski końcowe	86
6	Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych	87
6.1	Metodyka przeglądu	87
6.2	Wyniki przeglądu	89
6.3	Omówienie włączonych badań i wnioski.....	92
6.3.1	NICE 2015.....	92
6.3.2	Soini 2016	93
6.3.3	Podsumowanie	94
7	Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności	95
7.1	Metodyka przeglądu	95
7.2	Wyniki przeglądu	97
7.3	Omówienie włączonych prac	106
8	Aneks 3. Ankieta	112
9	Aneks 4. Ceny preparatów sildenafilu	117
10	Aneks 5. Ceny i udziały w rynku leków przeciwdepresyjnych.	119
11	Aneks 6. Omówienie załączonych plików MS Excel.....	135
	Spis rysunków.....	136
	Spis tabel	141
	Bibliografia	143

Wykaz skrótów i akronimów

AE	działania niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
BDI	skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>)
CD	cena detaliczna
CGI-I	skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię (ang. <i>Clinical Global Impression - Improvement</i>)
CGI-S	skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)
CH	cena hurtowa
CZN	cena zbytu netto
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUR	współczynnik użyteczności-kosztów (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
DFFS	Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie (ang. <i>Depression and Family Functioning Scale</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol (ang. <i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAM-A	skala Oceny Lęku Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Anxiety Rating Scale</i>)
HAM-D	skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Rating Scale for Depression</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
LP	liczba porządkowa
MADRS	skala depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MDD	duże zaburzenie depresyjne, duża depresja (ang. <i>Major Depression Disorder</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PK	punkt końcowy
PLN	polski złoty

PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SDS	skala niepełnosprawności Sheehan (ang. <i>Sheehan Disability Scale</i>)
SNRI	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i>)
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)
TTO	<i>time trade-off</i>
UCZ	urzędowa cena zbytu
WLQ	kwestionariusz ograniczeń w pracy (ang. <i>work limitation questionnaire</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Brintellix® (wortiooksetyna) finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej w refundacji aptecznej tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Metoda

W analizie założono finansowanie leku Brintellix® w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. *Major Depression Disorder*) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) lub z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Porównano koszty i konsekwencje leczenia wortiooksetyną oraz wybranymi komparatorami: agomelatyną, sertralina i wenlafaksyną. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego [APD Brintellix 2017]. Porównanie przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności z uwagi na to, że depresja silnie wpływa na jakość życia chorego, tak więc określenie wpływu leczenia na ten element jest istotną częścią oceny uzyskiwanych korzyści klinicznych, które należy zestawić z ponoszonymi wydatkami na leczenie.

W ramach porównania z komparatorami wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model, stworzony przez firmę OPTUMinsight na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model obejmuje roczny horyzont czasowy, dobór horyzontu wynikał z przeciętnego czasu trwania i leczenia epizodu depresji.

Model obejmuje zarówno leczenie wortiooksetyną, wenlafaksyną, sertralina, agomelatyną, jak i ewentualne dalsze leczenie innymi lekami. W pierwszej części model wykorzystuje drzewo decyzyjne, zaś w drugiej łańcuch Markowa. W modelu uwzględniono takie parametry związane ze skutecznością terapii oraz jej bezpieczeństwem jak odsetek pacjentów osiągających remisję w ciągu ośmiu tygodni, prawdopodobieństwo nawrotu choroby w czasie fazy podtrzymującej, ryzyko działań niepożądanych w krótkim i długim horyzoncie czasowym, kontynuacja terapii bądź jej przerwanie, modyfikacja lub zmiana. Wartości parametrów przyjęto na podstawie badań klinicznych, w pierwszej kolejności dotyczących pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W modelu nie uwzględniono możliwości wystąpienia zgonu, z powodu krótkiego horyzontu czasowego.

Parametry modelu dotyczące zużycia zasobów oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ. Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki



Podsumowanie



1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności finansowania leku Brintellix® (tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.; EAN 5702157142187) ze środków publicznych w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. *Major Depression Disorder*) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*). Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowej grupy limitowej w refundacji aptecznej. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce komparatorami refundowanymi: sertaliną, wenlafaksyną i agomelatyną.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Brintellix 2018] Wytyczne kliniczne podają, że w II linii leczenia można stosować leki z grupy SSRI/SNRI lub leki nowej generacji. Sertralina (lek z grupy SSRI) i wenlafaksyna (lek z grupy SNRI) należą do najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce. Dodatkowo jako komparator wybrano agomelatynę, która jest refundowana od 1 października 2016 r. w zawężonym wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu, lęku lub anhedonii. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości z 2013 r., refundację agomelatyny rekomendowano tylko w II linii leczenia.

Wybrane komparatory i ich udział w całkowitym rynku leków przeciwdepresyjnych:

- sertralina – 36,47%, udziały procentowe sprzedaży DDD w całkowitej sprzedaży leków przeciwdepresyjnych, grupa limitowa „184.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny”,
- wenlafaksyna – 18,49%, udziały procentowe sprzedaży DDD w całkowitej sprzedaży leków przeciwdepresyjnych, grupa limitowa „187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne” i jednocześnie jedyny przedstawiciel leków SNRI,
- agomelatyna – 0,38%, udziały procentowe sprzedaży DDD w całkowitej sprzedaży leków przeciwdepresyjnych, grupa limitowa „225.1, Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna”.

Jak widać, dobór komparatorów gwarantuje objęcie porównaniem ponad 50% rynku stosowanych leków, uwzględnia leki z różnych grup oraz obejmuje lek niedawno objęty refundacją, którego udziały w rynku mogą rosnąć.

1.3 Populacja

Produkt leczniczy Brintellix® jest zarejestrowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych MDD u dorosłych. Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku we wskazaniu zawężonym. W niniejszej analizie populacja docelowa to dorośli pacjenci z MDD, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub SNRI. To zawężenie wynika z chęci dopasowania zakresu wniosku do dostępnych danych o odnoszonych korzyściach klinicznych.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). 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 zestawiać z ponoszonymi wydatkami na leczenie.

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] analizę wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy połączonej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2012] w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W poniższej analizie, zgodnie z autorami modelu [OptumInsight 2014] przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, co wynika z przeciętnego czasu trwania epizodu depresji (por. 2.2.3). W przypadku braku leczenia, epizod depresji może trwać od dwóch miesięcy do kilku lat, najczęściej jednak od pięciu do sześciu miesięcy [Lehmann 1983]. 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 [Lehmann 1983]. Jak wynika z powyższego opisu 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. Przyjęcie rocznego

horyzontu czasowego wydaje się więc uzasadnione, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Zgodnie z ustawą [Ustawa refundacyjna 2011]: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza skuteczności klinicznej [AKL Brintellix 2018] wykazała bowiem wyższość wortioksetyny nad agomelatyną. W badaniu REVIVE wykazano przewagę wortioksetyny nad agomelatyną (otrzymano statystycznie istotne różnice) w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS (w 8 tyg.): MD = -2,10 [95% CI = (-3,47; -0,73)],
- średnia zmiana nasilenia depresji wg skali MADRS (w 12 tyg.): MD = -2,03 [95% CI = (-3,46; -0,60)],
- odsetek pacjentów osiągających remisję wg skali MADRS (w 8 tyg.): OR = 1,63 [95% CI = (1,12; 2,37)], RD = 11,02 [95% CI = (2,66; 19,37)],
- odsetek pacjentów osiągających remisję wg skali MADRS (w 12 tyg.): OR = 1,89 [95% CI = (1,32; 2,37)], RD = 15,74 [95% CI = (7,03; 24,44)],
- odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg skali MADRS (w 8 tyg.): OR = 1,78 [95% CI = (1,24; 2,55)], RD = 14,21 [95% CI = (5,50; 22,91)],
- średnia zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (w 8 tyg.): MD = -0,25 [95% CI = (-0,43; -0,07)],
- średnia zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (w 12 tyg.): MD = -0,25 [95% CI = (-0,43; -0,07)],
- średnia zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S (w 8 tyg.): MD = -0,29 [95% CI = (-0,48; -0,10)],
- średnia zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S (w 12 tyg.): -0,27 [95% CI = (-0,46; -0,08)],
- średnia zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A (w 8 tyg.): MD = -1,90 [95% CI = (-3,01; -0,79)],
- średnia zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A (w 12 tyg.): MD = -1,93 [95% CI = (-3,07; -0,79)],

- średnia zmiana wyniku EQ-5D (w 8 tyg.): MD = 5,00 [95% CI = (1,53; 8,47)],
- średnia zmiana wyniku EQ-5D (w 12 tyg.): MD = 4,70 [95% CI = (0,98; 8,42)],
- średnia zmiana wyniku DFFS (w 8 tyg.): MD = -2,90 [95% CI = (-4,84; -0,96)],
- średnia zmiana wyniku DFFS (w 12 tyg.): MD = -2,50 [95% CI = (-4,46; -0,54)],
- średnia zmiana oceny ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS (w 8 tyg.): MD = -2,22 [95% CI = (-3,72; -0,72)],
- średnia zmiana oceny ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS (w 12 tyg.): MD = -1,75 [95% CI = (-3,32; -0,18)],
- średnia zmiana oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ (w 8 tyg.): MD = -0,02 [95% CI = (-0,02; -0,02)].

Wyniki porównania pośredniego wortioksetyny z wenlafaksyną i sertralina w populacji po niepowodzeniu wcześniejszym leczeniem również wykazały istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- wortioksetyna vs sertralina:
 - remisja: RD = 14,40 [95% CI = (0,98; 27,82)],
 - odpowiedź na leczenie: OR = 2,97 [95% CI = (1,45; 6,09)], RD = 26,20 [95% CI = (9,45; 42,95)],
- wortioksetyna vs wenlafaksyna:
 - odpowiedź na leczenie: OR = 2,75 [95% CI = (1,21; 6,26)], RD = 24,67 [95% CI = (6,15; 43,19)].

Zgodnie z uzasadnieniem zawartym w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Brintellix 2017], nie odnaleziono grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do wnioskowanego leku Brintellix[®] co oznacza, że niespełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa o refundacji 2011]. Nie spełnione są również kryteria wymienione w art. 15 ust. 3 pkt 2, gdyż nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do substancji Brintellix[®] [Ustawa o refundacji 2011].

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane dodatkowe efekty zdrowotne, wykazane w ramach Analizy klinicznej [AKL Brintellix 2018] (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

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.

Model obejmuje zarówno leczenie wertioksetyną (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.

2.2 Opis modelu

2.2.1 Struktura 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. [Khan 2001]), 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 niezakończzonej zgonem), co skomplikowałoby parametryzację modelu bez różnicowania analizowanych opcji.

Na początku okresu objętego modelem wszyscy pacjenci znajdują się w fazie ostrej. Po tym czasie pacjenci mogą znaleźć się w jednym z trzech stanów (por. Rys. 1.):

- 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.

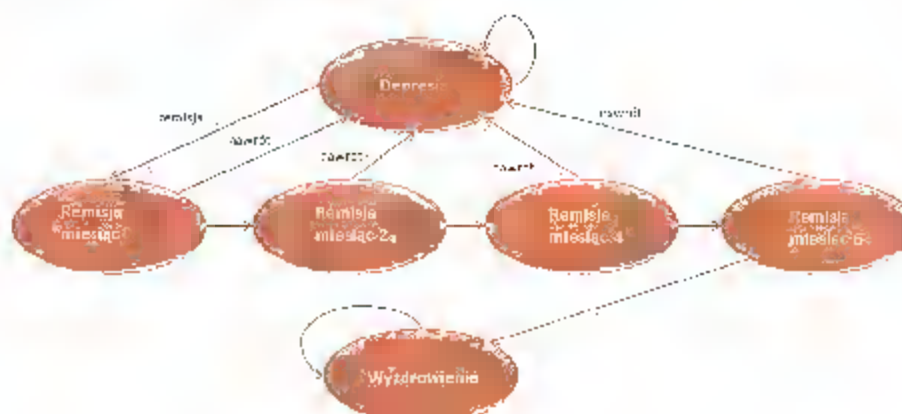
Pacjenci, którzy uzyskali remisję w czasie 8 tygodni, wchodzą do fazy podtrzymującej, trwającej do 6 miesięcy (3.-8. miesiąc w modelu). W tym czasie część z nich może doświadczać długookresowych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (zaburzenia seksualne,

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 przeciwdepresyjnego¹ 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.

[REDACTED]

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. Rys. 2), z dwumiesięcznymi cyklami, który zawiera stany zdrowotne: remisja, wyzdrowienie oraz depresja.

Rys. 2. Schemat modelu Markowa.



2.2.2 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 1.2 jako komparatory wortioksetyny wybrano: agomelatynę, sertralinę oraz wenlafaksynę.

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* [Rush 2006], por. rozdział 2.2.4.

2.2.3 Horyzont czasowy modelu

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 remisji 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. Jednoroczny horyzont czasowy jest więc wystarczający, 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.

Tab. 3. Horyzont czasowy poszczególnych etapów leczenia w zależności od ścieżki.

Ścieżka	II linia leczenia		Stan zdrowia na początku wejścia do III linii (w miesiącach)	Dalsze linie leczenia	
	Czas fazy ostrej (w miesiącach)	Czas fazy podtrzymującej (w miesiącach)		Czas fazy ostrej w III linii (w miesiącach)	Horyzont czasowy modelu Markowa (w miesiącach)
1. Powodzenie II linii leczenia	2	6	n.d.	n.d.	n.d.
2. Nawrót choroby po remisji	2	3	Brak remisji	2	7
3. Przejście do III linii leczenia z powodu długoterminowych AE	2	1	Remisja	n.d.	9
4. Przejście do III linii leczenia z powodu braku skuteczności	1	n.d.	Brak remisji	2	11
5. Przejście do III linii leczenia z powodu krótkookresowych AE	1	n.d.	Brak remisji	2	11

AE – działania niepożądane, n.d. – nie dotyczy

2.2.4 Efekty zdrowotne

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto wartości parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności na podstawie oryginalnego modelu. Warto jednak podkreślić, że w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym w ramach Analizy skuteczności klinicznej [AKL Brintellix 2018] nie wykazano dodatkowych badań klinicznych dla wortioksetyny, na podstawie których można byłoby 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.

Prawdopodobieństwo remisji w czasie dwóch miesięcy wyznaczono na podstawie badania REVIVE [Montgomery 2014] dla przedmiotowego produktu leczniczego oraz agomelatyny. Populacją tego badania byli pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekiem z grupy SSRI. Dla sertraliny odsetek ten przyjęto na podstawie porównania pośredniego z wortioksetyną, przy pomocy analizy post-hoc randomizowanego badania Kasper 2013 [Kasper 2013], w którym porównywano lek z agomelatyną. Z kolei dane dla wenlafaksyny uzyskano z badania STAR*D [Rush 2006], w którym pacjenci doświadczyli niepowodzenia terapii lub problemów z tolerancją citalopramu. Dodatkowo, badania te różniły się definicją tego punktu końcowego a także czasem jego oceny. Charakterystykę wymienionych badań przedstawia Tab. 4. Przeprowadzono porównanie pośrednie tych badań zgodnie ze schematem, który przedstawia Rys. 3. Odsetek pacjentów z remisją w przypadku kolejnych linii leczenia wyznaczono z badania STAR*D. Szczegóły dotyczące porównania pośredniego przedstawiono w AKL [AKL Brintellix 2018].

Tab. 4. Charakterystyka badań wykorzystanych w porównaniu leków pod względem PK odsetka remisji po dwóch miesiącach.

Nazwa badania	Typ badania	Populacja	Porównywane terapie	Definicja remisji	Czas oceny punktu końcowego
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 25-50 mg/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.

HAM-D₁₇ – skala Oceny Depresji Hamiltona, MADRS – Skala depresji Montgomery-Asberg, LOCF – ekstrapolacja ostatniej obserwacji, PK – punkt końcowy, SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

Rys. 3. Schemat porównania pośredniego leków wraz ze źródłem danych.



Pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby w czasie fazy podtrzymującej, mogą zmienić terapię. Prawdopodobieństwo nawrotu jest takie same, bez względu na stosowany lek z powodu braku szczegółowych danych dla wszystkich terapii. Wartość prawdopodobieństwa pochodzi z badania [Limosin 2004] i jest określone jako „prawdopodobieństwo nawrotu choroby podczas stosowania efektywnej terapii”. W badaniu tym 51 pacjentów doświadczyło nawrotu choroby po pierwszym polepszeniu się ich stanu w czasie terapii, podczas gdy 308 wyzdrowiało. W kolejnych liniach leczenia prawdopodobieństwo nawrotu choroby w czasie fazy podtrzymującej wyznaczono z badania STAR*D [Rush 2006]. Także w przypadku przedwczesnego przerwania terapii prawdopodobieństwo nawrotu wyznaczono na podstawie badania STAR*D. Tab. 5 przedstawia przyjęte odsetki remisji oraz nawrotu choroby.

Tab. 5. Wartości parametrów związanych ze skutecznością.

Prawdopodobieństwo	Terapia	Wartość	Źródło
Remisja po ośmiu tygodniach	wortioksetyna	40,5%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	29,5%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	26,1%	porównanie pośrednie na podstawie Kasper 2013 [Kasper 2013]
	wenlafaksyna	33,3%	porównanie pośrednie na podstawie STAR*D [Rush 2006]
	terapia w ramach III linii	13,7%	STAR*D [Rush 2006]
	terapia w kolejnych liniach	13%	STAR*D [Rush 2006]
Nawrót choroby w fazie podtrzymującej	aktywna terapia	14,2%	[Limosin 2004]
	brak leczenia (przedwczesne przerwanie terapii między 2. a 8. miesiącem)	24,8%	STAR*D [Rush 2006]
	terapia w ramach III linii	25,0%	STAR*D [Rush 2006]
	terapia w kolejnych liniach	42,6%	STAR*D [Rush 2006]

W modelu należało także uwzględnić prawdopodobieństwo braku osiągnięcia stanu remisji w fazie ostrej. Wartość tego prawdopodobieństwa wyznaczono jako różnicę jedności i praw-

dopodobieństwa remisji oraz prawdopodobieństwa przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (por. poniżej). W wyniku braku remisji pacjenci w modelu przechodzą do następnej linii leczenia. W modelu następuje to już po pierwszym miesiącu, ponieważ – za autorami oryginalnego modelu – w wytycznych NICE zaleca się rozważenie zmiany terapii w 3-4 tygodniu, jeżeli nie następuje widoczna poprawa chorego w czasie 2-4 tygodni [NICE 2010]. W przypadku modelu Markowa zmiana następuje jednak po dwóch miesiącach zgodnie z długością cyklu.

W modelu pacjenci, którzy osiągnęli remisję w czasie fazy ostrej, wchodzą w fazę podtrzymującą. W fazie podtrzymującej pacjenci kontynuują terapię lekiem przeciwdepresyjnym i mogą doświadczać działań niepożądanych farmakoterapii (zaburzenia seksualne, bezsenność, oraz wzrost masy ciała, por. dane dotyczące bezpieczeństwa). W modelu pacjenci dzielą się zatem na tych, którzy:

- nie doświadczają działań niepożądanych i mogą kontynuować terapię lub ją przedwcześnie zakończyć (po 3 miesiącach).
- doświadczają takich działań i mogą kontynuować terapię, wymagać modyfikacji dawki leku, przedwcześnie zakończyć terapię (po 3 miesiącach) lub od razu zmienić obecnie stosowany lek przeciwdepresyjny na inny (po 1 miesiącu).

Następnie, we wszystkich przypadkach (z wyjątkiem osób, które zmieniły lek), pacjenci mogą pozostać w fazie remisji lub mieć nawrót choroby. Odpowiednie odsetki w oryginalnym modelu zostały wyznaczone przez eksperta z Wielkiej Brytanii. [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 6. Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów w fazie podtrzymującej.

Brak zdarzeń niepożądanych w fazie podtrzymującej	
Kontynuacja terapii przez 6 m-cy	■
Przedwczesne przerwanie terapii	■
Zdarzenia niepożądane w fazie podtrzymującej	
Kontynuacja terapii	■
Modyfikacja terapii	■
Przedwczesne przerwanie terapii	■
Zmiana terapii	■

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).

Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych wśród pacjentów, którzy nie uzyskali remisji, skutkujące zmianą terapii, wyznaczono przy pomocy porównania pośredniego przedstawionej w części „dane dotyczące skuteczności” (por. Rys. 3). Dla wortioksetyny oraz agomelatyny dane te pochodziły bezpośrednio z badania REVIVE [Montgomery 2014]. Dla sertraliny dane uzyskano z badania Kasper 2013. [Kasper 2013], w którym porównywano pacjentów leczonych tą substancją z grupą leczoną agomelatyną, przy czym była to grupa pacjentów wcześniej leczonych przynajmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym w czasie poprzedniego roku (analiza post-hoc). Dla wenlafaksyny dane uzyskano z badania STAR*D [Rush 2006], w którym porównywano tę substancję z seraliną wśród pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapią lub problemów z tolerancją citalopramu.

Założono, że zmiana terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zachodzi w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii. Takie założenie jest konsekwencją wyników badania REVIVE, w którym średni czas przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 16 dni wśród pacjentów stosujących agomelatynę i 31 dni wśród pacjentów stosujących wortioksetynę.

Tab. 7. przedstawia przyjęte odsetki pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych.

Tab. 7. Odsetek pacjentów wycofujących się z terapii w ramach II linii leczenia z powodu AE.

Wortioksetyna	Agomelatyna	Sertralina	Wenlafaksyna	Źródło
5,9%	9,5%	18,0%	18,2%	Kasper 2013. [Kasper 2013], STAR*D [Rush 2006], REVIVE [Montgomery 2014]

AE – działania niepożądane

Krótkoterminowe działania niepożądane w modelu mogą wystąpić w czasie fazy ostrej u wszystkich pacjentów. Dla ułatwienia, prawdopodobieństwa są niezależne od tego, czy pacjent osiągnął remisję czy nie. Dodatkowo, zdarzenia są niezależne od siebie, pacjenci mogą zatem doświadczać kilku zdarzeń. Zdarzenia niepożądane wybrano – za autorami oryginalnego modelu – na podstawie najczęściej rejestrowanych zdarzeń w badaniach nad lekami przeciwdepresyjnymi i następnie zwalidowano zgodnie z wytycznymi klinicznymi i przeglądem Cochrane [Ciprani 2010, NICE 2010]. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych przyjęto z publikacji REVIVE dla wortioksetyny i agomelatyny oraz z przeglądu Cochrane [Ciprani 2010] dla sertraliny i wenlafaksyny. Dla sertraliny uśredniano wyniki z wszystkich badań vs inne SSRI oraz nowsze leki przeciwdepresyjne. Tab. 8. przedstawia przyjęte w modelu wartości prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią wraz ze źródłem danych.

Tab. 8. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w ciągu 2 miesięcy ze względu na farmakoterapię.

Prawdopodobieństwo w ciągu 2 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
Zaburzenia seksualne	wortioksetyna	0,40%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	0,00%	REVIVE [Montgomery 2014]

Prawdopodobieństwo w ciągu 2 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
	sertralina	10,64% (131/1231)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	14,38% (22/153)	[Ciprani 2010]
Suchość w ustach*	wortioksetyna	4,74%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	3,31%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	14,45% (305/2110)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	36,36% (16/44)	[Ciprani 2010]
Mdłości	wortioksetyna	16,21%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	9,09%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	26,17% (693/2648)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	31,67% (89/281)	[Ciprani 2010]
Pocenie się	wortioksetyna	2,37%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	2,07%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	13,34% (234/1754)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	18,67% (14/75)	[Ciprani 2010]
Somnolencja (sen- ność)	wortioksetyna	4%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	7,85%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	9,15% (188/2055)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	6,67% (5/75)	[Ciprani 2010]
Bóle głowy*	wortioksetyna	10,28%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	13,22%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	26,08% (684/2623)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	33,81% (95/281)	[Ciprani 2010]
Biegunka	wortioksetyna	3,16%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	3,31%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	20,14% (493/2448)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	15,69% (24/153)	[Ciprani 2010]
Bezsenność	wortioksetyna	7,10%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	2,90%	REVIVE [Montgomery 2014]

Prawdopodobieństwo w ciągu 2 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
	sertralina	18,10% (402/2221)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	23,84% (67/281)	[Ciprani 2010]
Zawroty głowy	wortioksetyna	7,11%	REVIVE [Montgomery 2014]
	agomelatyna	11,57%	REVIVE [Montgomery 2014]
	sertralina	10,40% (184/1770)	[Ciprani 2010]
	wenlafaksyna	33,33% (27/364)	[Ciprani 2010]

Długoterminowe działania niepożądane mogą wystąpić po drugim miesiącu (aż do ósmego miesiąca u pacjentów w stanie remisji). Wybór ich nastąpił – za autorami oryginalnego modelu – na podstawie interpretacji wytycznych NICE oraz przeglądu Cochrane [NICE 2010, Taylor 2013]. Wartości prawdopodobieństwa przyjęto na podstawie długookresowych badań klinicznych dla każdej z farmakoterapii. I tak, w przypadku wortioksetyny dane pochodzą z czterech długookresowych badań, będących przedłużeniem badań krótkookresowych [Alam 2014, Baldwin 2012, NCT00761306, NCT01323478]. Autorzy oryginalnego modelu mieli dostęp do danych szczegółowych i wyznaczyli odsetki działań niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) wśród pacjentów, którzy osiągnęli stan remisji na początku badania długoterminowego.

Dla agomelatyny wartości prawdopodobieństwa przyjęto z badania nt. zapobiegania nawrotu choroby, w którym porównywano ryzyko nawrotu u pacjentów kontynuujących terapię agomelatyną z pacjentami, którzy przegrali jej stosowanie po wstępnej odpowiedzi na leczenie (po 8 lub 10 tygodniach) [Goodwin 2009]. Z kolei w badaniu [Bet 2013] przedstawiono dane dotyczące długoterminowych zdarzeń niepożądanych dla sertraliny oraz wenlafaksyny.

Tab. 9. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego między 2. a 8. miesiącem ze względu na farmakoterapię.

Prawdopodobieństwo w ciągu 2-8 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
Zaburzenia seksualne	wortioksetyna	0,99%	[Alam 2014], [Baldwin 2012], [NCT00761306], [NCT01323478]
	agomelatyna	0%	[Goodwin 2009]
	sertralina	23%	[Bet 2013]
	wenlafaksyna	31%	[Bet 2013]
Bezsenność	wortioksetyna	2,77%	[Alam 2014], [Baldwin 2012], [NCT00761306], [NCT01323478]
	agomelatyna	1,80%	[Goodwin 2009]
	sertralina	7%	[Bet 2013]
	wenlafaksyna	10%	[Bet 2013]

Prawdopobieństwo w ciągu 2-8 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
Wzrost masy ciała	wortioksetyna	2,18%	[Alam 2014], [Baldwin 2012], [NCT00761306], [NCT01323478]
	agomelatyna	0%	[Goodwin 2009]
	sertralina	19%	[Bet 2013]
	wenlafaksyna	17%	[Bet 2013]

W modelu dzielono pacjentów, którzy osiągnęli remisję po 8 tygodniach, ze względu na doświadczenie lub niedoświadczenie długoterminowych działań niepożądanych. Odsetek osób, które ich doświadczyły, wyznaczono na podstawie wzoru: $1 - (1 - \text{prawdop_zab_seks}) * (1 - \text{prawdop_bezsen}) * (1 - \text{prawdop_wzrost_masy})$. To założenie oznacza, że działania niepożądane są od siebie niezależne, i liczone jest prawdopodobieństwo, że zajdzie choć jedno z nich. W Tab. 10. poniżej przedstawiono wyniki opisanego oszacowania.

Tab. 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych w zależności od stosowanego leku.

Wortioksetyna	Agomelatyna	Sertralina	Wenlafaksyna
5,83%	1,80%	42,00%	48,46%

2.3 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 reprezentującymi preferencje – bardziej pożądane stany zdrowia (w tym kontekście – remisja) powinny otrzymywać większą wagę, a mniej pożądane stany (tu – nawroty choroby) oraz zdarzenia niepożądane – niższą.

2.3.1 Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu [OptumInsight 2014]. Głównym źródłem informacji na temat użyteczności w czasie fazy ostrej, po niepowodzeniu terapii w ramach I linii, było badanie REVIVE, w którym jakość życia (wyściovowa 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. [Sobocki 2006]. W badaniu jakość życia pacjentów mierzono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D na początku badania oraz po okresie 6 miesięcy. Wyniki w postaci użyteczności oszacowano na podstawie populacyjnych norm brytyjskich wyznaczonych metodą TTO (ang. *time trade-off*). Użyteczności przedstawiono w podziale na pacjentów, którzy uzyskali remisję lub jej nie uzyskali w czasie 6 miesięcy.

Nie było możliwości wykorzystania zestawu użyteczności do sparametryzowania wszystkich stanów zdrowia, ponieważ nie odnaleziono takich badań. Jednak przyjęcie zestawów wartości w obrębie każdej z faz wydaje się wystarczająco spójnym podejściem.

Wykorzystane w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawia Tab. 11.

Tab. 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.

Stan zdrowia	Użyteczność (średnia wraz z 95% CI)	Źródło
Faza ostra		
Depresją 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)	Sobocki 2006
Nawrót 2.-8. miesiąc	0,57 (0,52; 0,60)	
Brak objawów choroby (wyzdrowienie) 8-12 miesiąc	0,81 (0,77; 0,83)	

CI – przedział ufności

2.3.2 Użyteczności zdarzeń niepożądanych

Ubytki użyteczności związane z doświadczanymi działaniami niepożądanymi przyjęto na podstawie badania Sullivan et al. [Sullivan 2004]. Ubytki te wyznaczono z dużego badania 2000 Medical Expenditure Panel Survey, 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). Tab. 12 przedstawia przyjęte w modelu ubytki użyteczności. Zdecydowano się wykorzystać poniższe użyteczności, aby wszystkie zdarzenia niepożądane były sparametryzowane przy wykorzystaniu jednego źródła.

Tab. 12. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Działanie niepożądane	Ubytek użyteczności (średnia wraz z 95% CI)	Źródło
Zaburzenia seksualne	-0,049 (-0,037; -0,062)	Sullivan 2004
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)*	

CI – przedział ufności

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

Dodatkowo, przeprowadzono także przegląd systematyczny użyteczności, szczegóły przedstawia rozdz. 7. W ramach przeglądu odnaleziono dziesięć badań pierwotnych oraz czterna-

ście badań wtórnych. Wśród odnalezionych publikacji było badanie Sobocki et al. oraz Sullivan et al., co potwierdza zasadność ich wyboru do parametryzacji przez autorów oryginalnego modelu. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu możliwe było zaproponowanie alternatywnego zestawu użyteczności testowanego w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 2.5).

2.4 Koszty

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

2.4.1 Koszty substancji czynnych

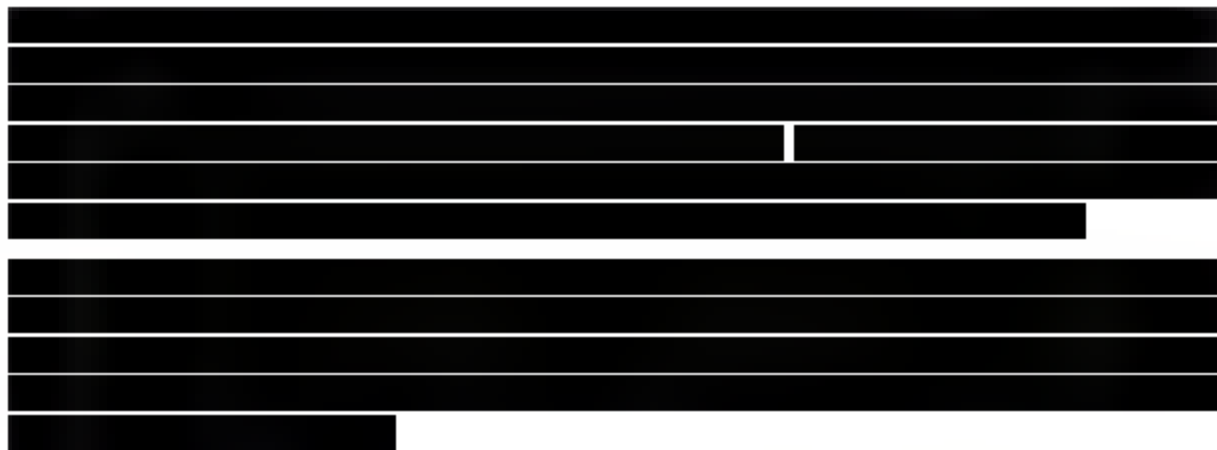
Cenę komparatorów (w przeliczeniu za 1 DDD), tj. sertraliny oraz wenlafaksyny, przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków [Obwieszczenie Ministra Zdrowia 2018] lub danych DGL z października 2018 r. dotyczących liczby ref. opakowań oraz kwoty refundacji. Wykorzystano niższy koszt za DDD. Średnie koszty dla każdej z substancji czynnych wyznaczono jako sumę iloczynów cen poszczególnych preparatów za 1 DDD oraz ich udziałów w rynku (wg danych DGL z okresu styczeń-październik 2018).

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, 225.1, 227.0).

Jako koszt kolejnych linii leczenia przyjęto zaś cenę detaliczną najdroższego spośród najtańszych kosztów NFZ 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. Przyjęto taką metodykę (dość arbitralną), aby nie wykorzystywać najniższych cen, lecz przyjąć stosunkowo niską wartość.

The table content is completely redacted with black bars.

Tab. 13. przedstawia koszt interwencji oraz komparatorów. W rozdz. 10 przedstawiono z kolei ceny wszystkich leków przeciwdepresyjnych (grupy limitowe: 183.0, 184.0, 187.0, 225.0, 225.1, 227.0) wraz z udziałem w rynku (%) wg liczby refundowanych DDD, od stycznia do października 2018 roku.



Tab. 14. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą ostrą depresji (w horyzoncie 2 miesięcy).

Faza ostrej depresji	Pacjent osiągnął remisję		Pacjent nie osiągnął remisji		Koszty z perspektywy NFZ (i wspólnej)			NFZ
	Jaki odsetek pacjentów miał konsultacje lekarską lub był hospitalizowany?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej depresji wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Jaki odsetek pacjentów miał konsultacje lekarską lub był hospitalizowany?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej depresji wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt fazy ostrej remisji [PLN]	Koszt fazy ostrej brak remisji [PLN]	Procedura
Konsultacje lekarskie								
Lekarz ogólny	■	■	■	■	0,00	0,00	0,00	stawka kapitacyjna
Psychiatra	■	■	■	■	56,85	118,76	194,57	5.15.12.0000257
Psychoterapeuta	■	■	■	■	139,05	84,98	259,57	5.15.12.0000265
Hospitalizacje								
Oddział psychiatryczny	■	■	■	■	174,33	629,53	2828,02	5.15.12.0000034
Oddział ogólny	■	■	■	■	176,75	0,79	25,53	5.15.12.0000164
Izba przyjęć	■	■	■	■	0,00	0,00	0,00	ryczałt dobowy

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

Jako „oddział ogólny” potraktowano procedurę 5.15.12.0000164 („osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla chorych somatycznie”), ponieważ w Polsce chorzy psychicznie odsyłani są do lecznictwa psychiatrycznego.

Tab. 15. 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?	Srednia 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?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt fazy podtrzymującej remisji [PLN]	Koszt fazy podtrzymującej brak remisji [PLN]	Procedura
Konsultacje lekarskie								
Lekarz ogólny	■	■	■	■	0,00	0,00	0,00	stawka kapitacyjna

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?	Srednia 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?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt fazy podtrzymującej remisji [PLN]	Koszt fazy podtrzymującej brak remisji [PLN]	Procedura
Psychiatra	■	■	■	■	56,85	71,59	150,35	5.15.12.0000257
Psychoterapeuta	■	■	■	■	139,05	118,97	74,16	5.15.12.0000265
Hospitalizacje								
Oddział psychiatryczny	■	■	■	■	174,33	27,12	1502,79	5.15.12.0000034
Oddział ogólny*	■	■	■	■	176,75	0,00	1,57	5.15.12.0000164
Izba przyjęć	■	■	■	■	0,00	0,00	0,00	ryczałt dobowy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, PLN – polski złoty

*Jako „oddział ogólny” potraktowano procedurę 5.15.12.0000164 („osobdzień w oddziale psychiatrycznym dla chorych somatycznie”), ponieważ w Polsce chorzy psychicznie odsyłani są od leczenia psychiatrycznego.

Tab. 16 przedstawia koszt działań niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym w horyzoncie 2-miesięcznym. Wizyty u lekarza ogólnego są wyceniane stawką kapitulacyjną i nie uwzględniono ich w analizie.

Tab. 16. Koszty działań niepożądanych farmakoterapii w horyzoncie 2-miesięcznym.

Działanie niepożądane	Koszt – perspektywa połączone ^a (PLN)	Koszt – perspektywa NFZ ^b (PLN)
Zaburzenia seksualne	70,76	0,00
Suchość w ustach	0,00	0,00
Nudności	25,20	0,00
Pocenie się	0,00	0,00

Działanie niepożądane	Koszt – perspektywa połączona (PLN)	Koszt – perspektywa NFZ (PLN)
Senność (sōmolencjā)	0,00	0,00
Ból głowy	0,00	0,00
Biegunka	0,00	0,00
Bezsenność	0,00	0,00
Zawroty głowy	0,00	0,00
Wzrost masy ciała	0,00	0,00

Zrezygnowano z wyceny kosztowej wielu zdarzeń niepożądanych z uwagi na niewielkie koszty ich leczenia, co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ stosowanie przedmiotowego produktu leczniczego wiąże się z relatywnie niskim odsetkiem działań niepożądanych. Zdarzenia te wpływają jednak na użyteczność, więc uwzględnione są w ramach efektów zdrowotnych.

W przypadku zaburzeń seksualnych założono, że leczenie dotyczy wyłącznie zaburzeń erekcji u mężczyzn i zakłada stosowanie sildenafilu. Lek ten nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu. Koszty ponoszone przez pacjenta są trudne do oszacowania. Założono, że mężczyźni będą stosowali leczenie sildenafilem w dawce 50 mg przez 7,6 dnia w miesiącu. Liczbę dni (7,6) oszacowano na podstawie raportu prof. dr. hab. Izdebskiego nt. seksualności Polaków [Izdebski 2010], dotyczy częstości stosunków seksualnych wśród Polaków. W przypadku osób z depresją wydaje się, że ta liczba może być przeszacowana, niemniej jednak nie odnaleziono innych danych. Koszt sildenafilu określono na podstawie cen preparatów zawierających sildenafil zamieszczonych na stronie internetowej medycyny praktycznej (bazalekow.mp.pl) w dniu 09.11.2018 r. (szczegóły przedstawia rozdz. 9). Oszacowano średni koszt 50 mg na 15,40 PLN. Dodatkowo konieczne było przyjęcie założenia o odsetku pacjentów mogących stosować leczenie. Na podstawie danych epidemiologicznych założono, że w Polsce wśród chorych na depresję mężczyźni stanowią 30,23% (zgodnie z danymi GUS na dzień 31.12.2017 liczba dorosłych mężczyzn w Polsce wynosi 15 041 678, w badaniu [EZOP 2015], oszacowano, że epizody dużej depresji dotyczą 1,9% mężczyzn, wielkość populacji osób z depresją oszacowano na 945 387, co daje odsetek 30,23%). Ostatecznie miesięczny koszt leczenia zaburzeń seksualnych u osób z depresją oszacowano na 35,38 PLN, co w perspektywie dwumiesięcznej oznacza koszt 70,76 PLN.

W przypadku nudności założono leczenie prochlorperazyną w dawce 20 mg dziennie przez 5 tygodni. Lek ten nie jest obecnie refundowany w Polsce, zatem koszt zakupu leku ponosi pacjent. Podobnie jak dla sildenafilu przyjęto koszt opakowania ze strony internetowej bazalekow.mp.pl, tj. 7,20 PLN za opakowanie zawierające 20 tabletek po 10 mg (cena za 20 mg wynosi zatem 0,72 PLN).

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych para-

metrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych. Przeprowadzono 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 oraz brak dyskontowania. W ramach przeglądu użyteczności odnaleziono dziesięć badań pierwotnych przy czym jedno z nich – Sobocki et al. [Sobocki 2006; Sobocki 2007] zostało wykorzystane w ramach analizy podstawowej. W badaniu Sapin et al. [Sapin 2004] przedstawiono użyteczności, które mogą opisać stany zdrowia, modelowane w ramach niniejszej analizy. Tab. 17. przedstawia opcjonalny zestaw użyteczności testowany w ramach analizy wrażliwości. Nie odnaleziono innego zestawu ubytków użyteczności związanych z doświadczaniem działań niepożądanych niż wyznaczone w badaniu Sullivan et al. [Sullivan 2004].

Tab. 17. 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 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.

SD – odchylenie standardowe

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).

2.6 Walidacja modelu

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

- wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICER/ICUR wyniesie 0;

- 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.

2.7 Analiza CUR

Analizę nieinkrementalnego współczynnika użyteczności-kosztów (CUR, ang. *cost-utility ratio*) przeprowadzono przy wykorzystaniu oszacowań łącznych efektów zdrowotnych i kosztów poniesionych na leczenie w każdym z ramion analizy. Oszacowano dodatkowo ceny zbytu netto wertioksetyny, dla której CUR będzie równy współczynnikom CUR dla każdego z komparatorów, oraz cenę, przy której koszt stosowania interwencji będzie równy kosztowi stosowania technologii o najniższym CUR (jako koszty stosowania uwzględniono łączne koszty ponoszone w poszczególnych ramionach analizy, aby w pełni oddać konsekwencje finansowane stosowania poszczególnych technologii).

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

3.1.1 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

3.1.2 Wortiooksetyna vs sertralina

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

3.2 Analiza CUR

[Redacted]

[Redacted]				

3.3 Analiza wrażliwości

3.3.1 Opcjonalny zestaw użyteczności

Wykorzystując do obliczeń opcjonalny zestaw użyteczności wyniki analizy nie zmieniły się – wortioksetyna jest terapią dominującą wobec komparatorów. W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki dla wszystkich komparatorów:

3.3.1.1 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

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

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

CZN – cena zbytu netto, ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności, PLN – polski złoty, QALY – zyskane lata życia z poprawką na jakość życia, RSS – mechanizm dzielenia ryzyka

3.3.1.2 Wortiooksetyna vs sertralina

[REDACTED]

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

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

3.3.1.3 Wortiooksetyna vs agomelatyna

[REDACTED]

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

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

3.3.2 Wykresy tornado

Na poniższych rysunkach przedstawiono wykresy tornado (wortioksetyna vs wenlafaksyna, sertralina i agomelatyna z perspektywy NFZ oraz wspólnej z wersją z RSS lub bez).

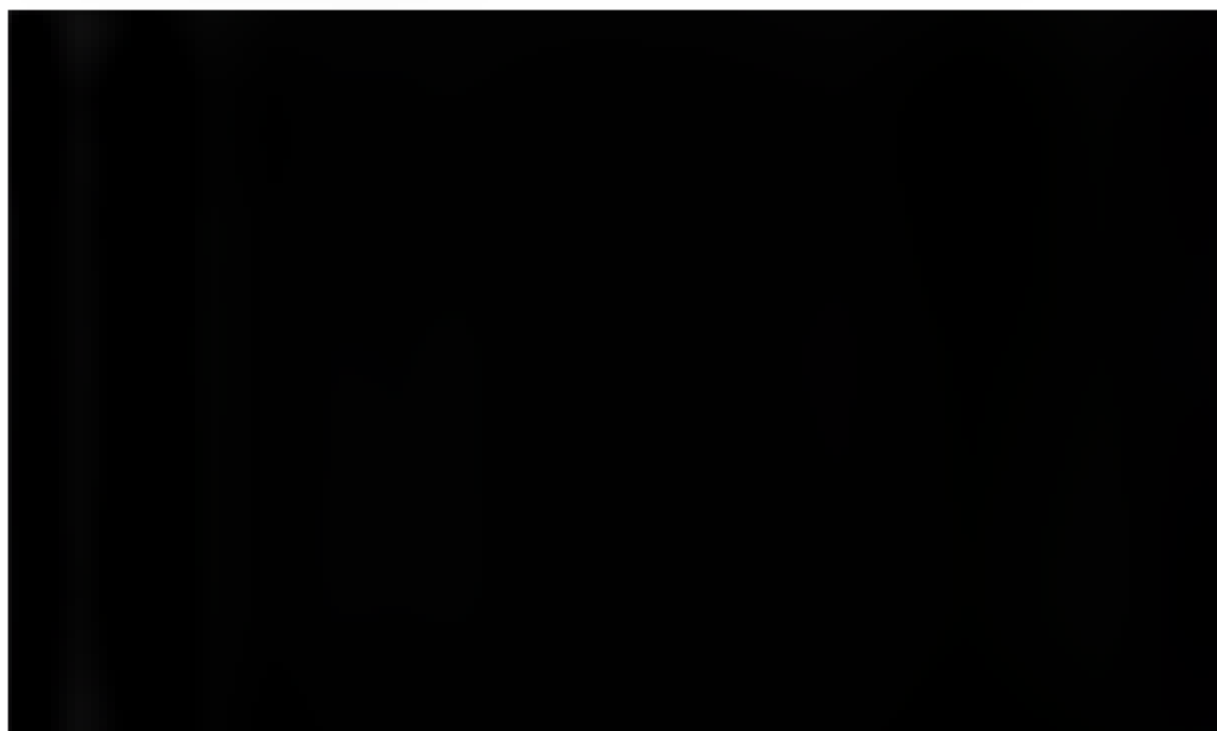
Wykresy przedstawiono w formie zaproponowanej przez autorów oryginalnego modelu. Wynika z nich, że największy wpływ na wyniki ma różnica w odsetkach pacjentów osiągających remisję w 8 tygodniu, parametr ten pochodzi z przeprowadzonego porównania pośredniego.

Analiza potwierdza stabilność uzyskanych wyników. Dla żadnego parametru, ICUR nie przekracza przyjętego progu, a nawet prawie we wszystkich przypadkach wortioksetyna pozostaje terapią dominującą.

3.3.2.1 Wortioksetyna vs wenlafaksyna

3.3.2.1.1 Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS

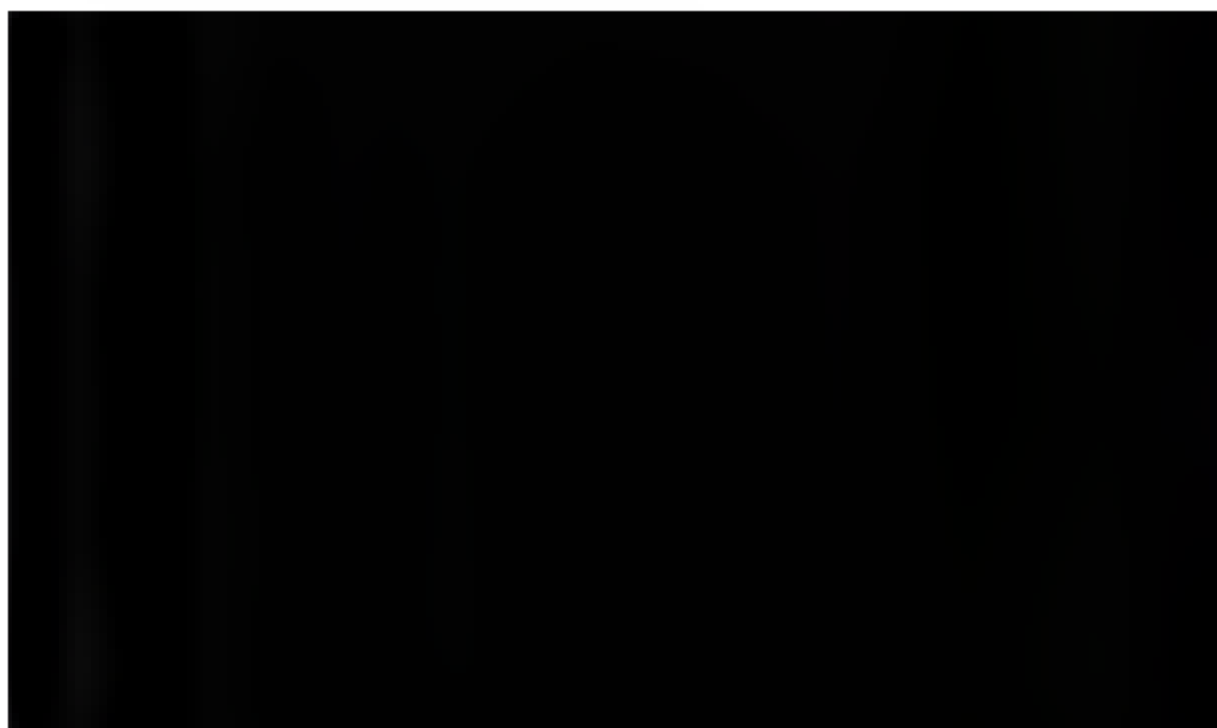
Rys. 4. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS.



Rys. 5. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS.



Rys. 6. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS.

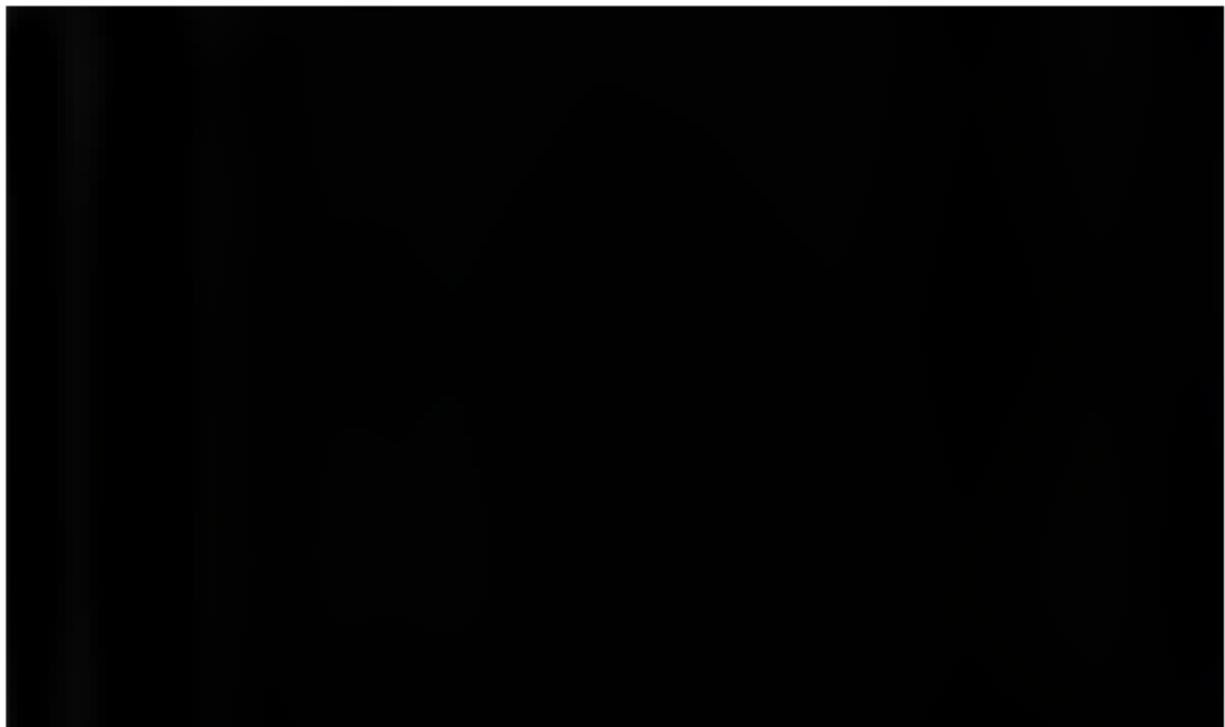


3.3.2.1.2 Perspektywa połączona, bez RSS

Rys. 7. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy wspólnej bez RSS.



Rys. 8. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenla-
faksyną z perspektywy wspólnej bez RSS.

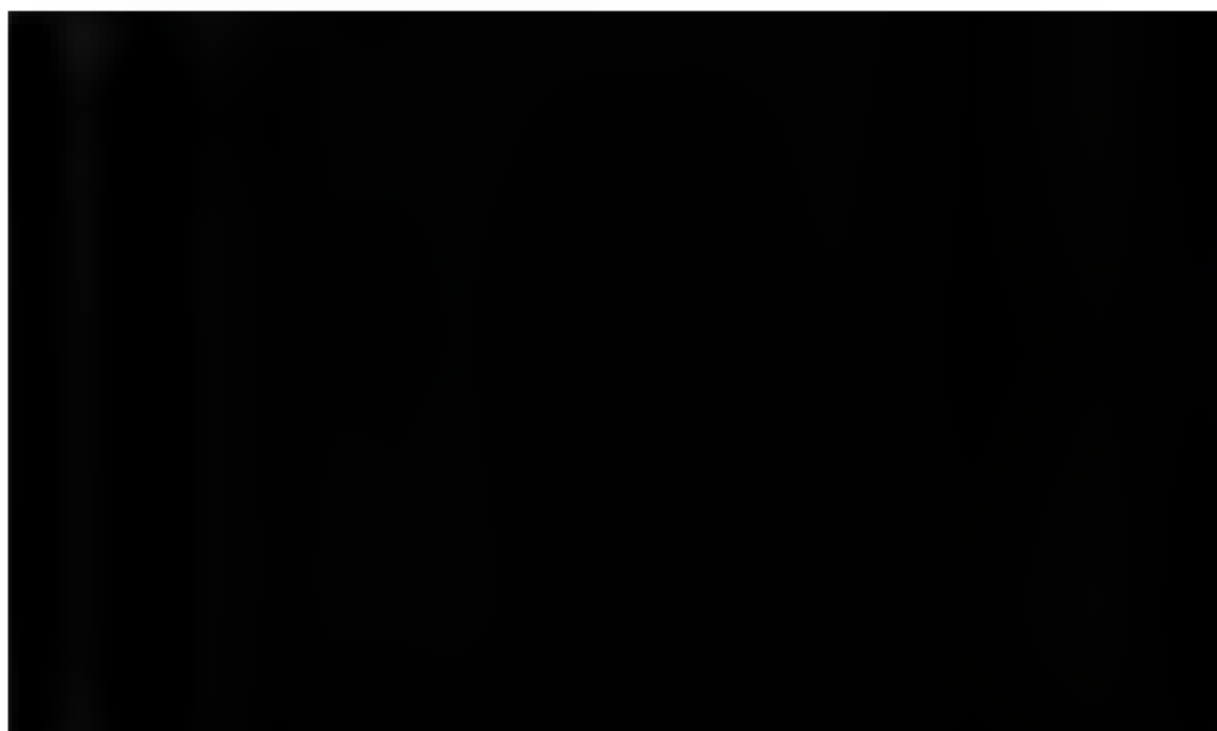


Rys. 9. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS.



3.3.2.1.3 Perspektywa płatnika publicznego, z RSS

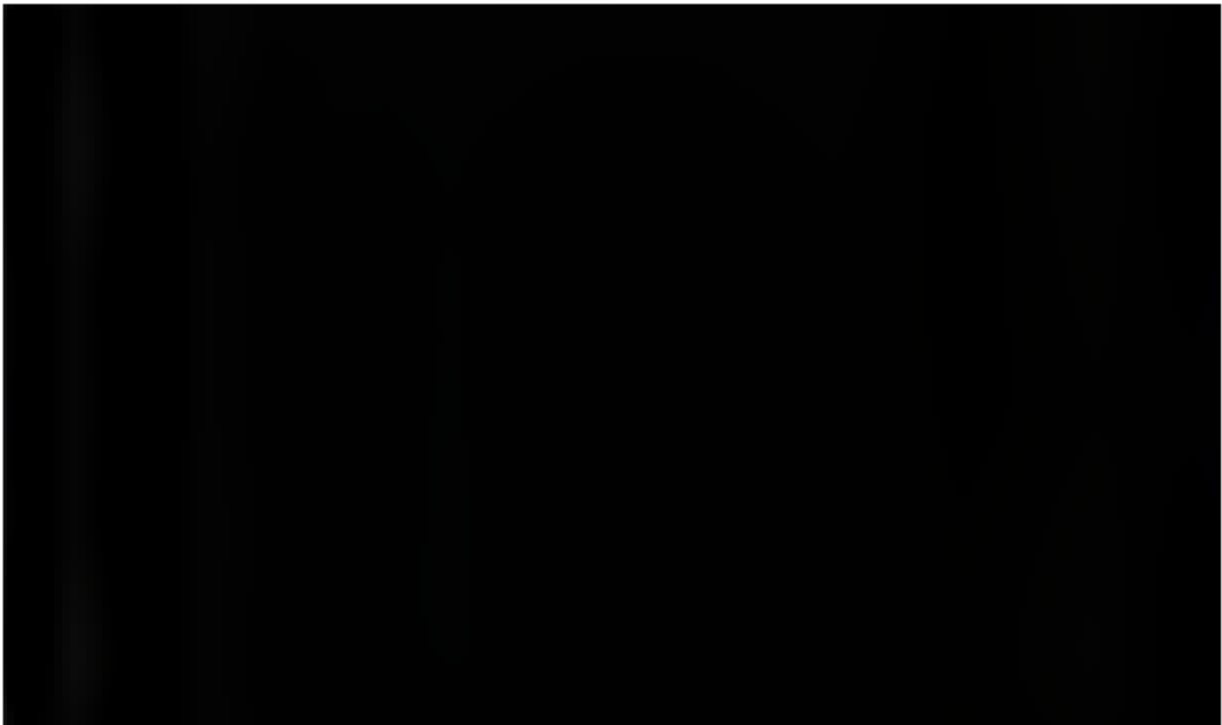
Rys. 10. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS.



Rys. 11. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS.



Rys. 12. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS.



3.3.2.1.4 Perspektywa połączona, z RSS

Rys. 13. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy wspólnej z RSS.



Rys. 14. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenla-
faksyną z perspektywy wspólnej z RSS.



Rys. 15. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS.



3.3.2.2 Wortiooksetyna vs sertralina

3.3.2.2.1 Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS

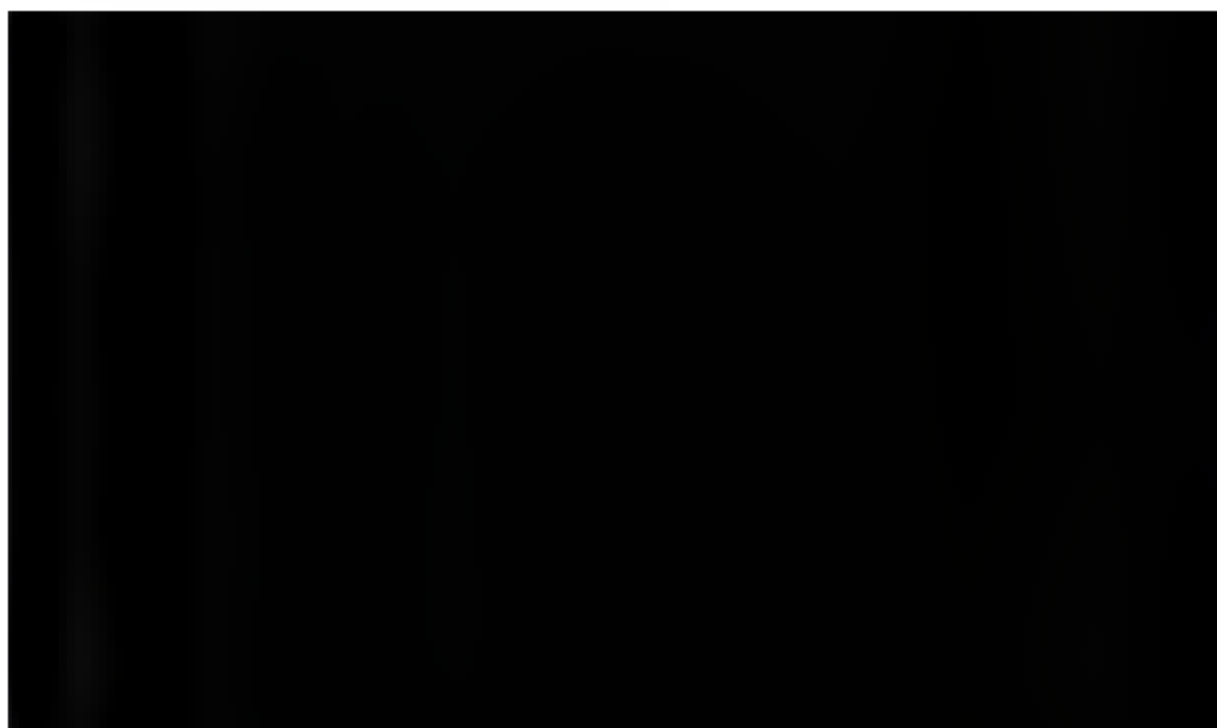
Rys. 16. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS.



Rys. 17. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS.



Rys. 18. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS.

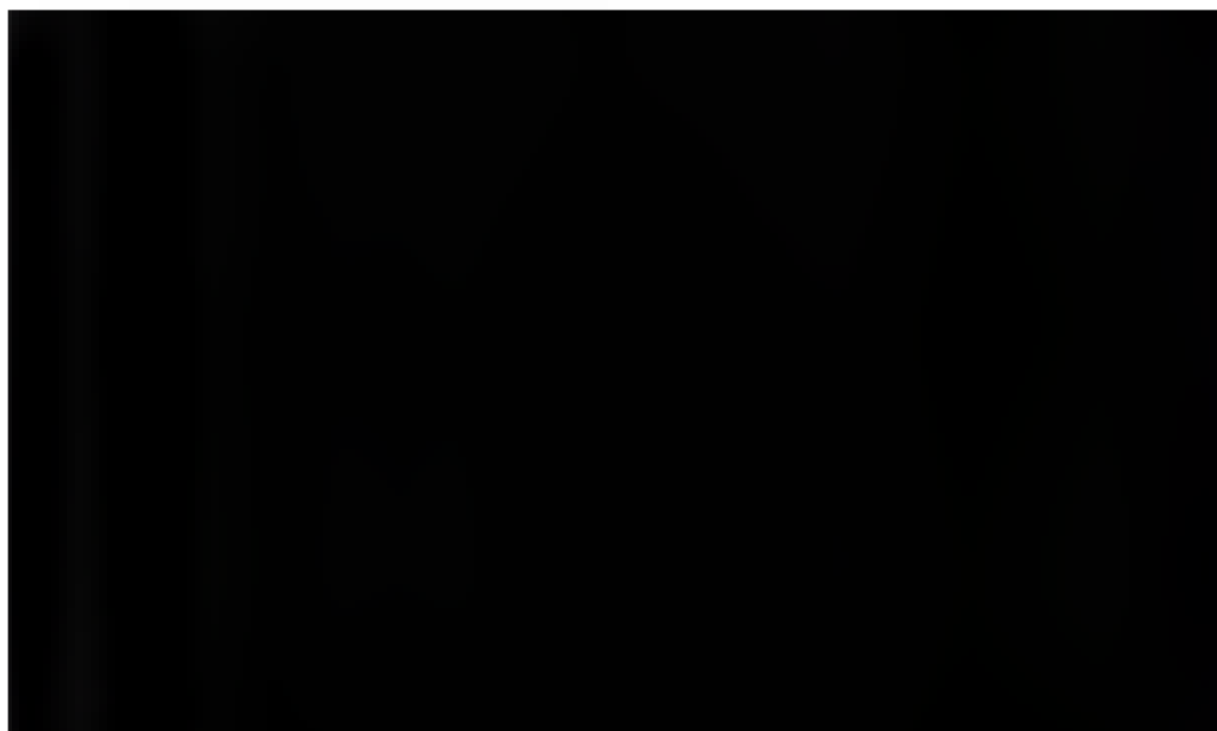


3.3.2.2 Perspektywa połączona, bez RSS

Rys. 19. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS.



Rys. 20. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS.

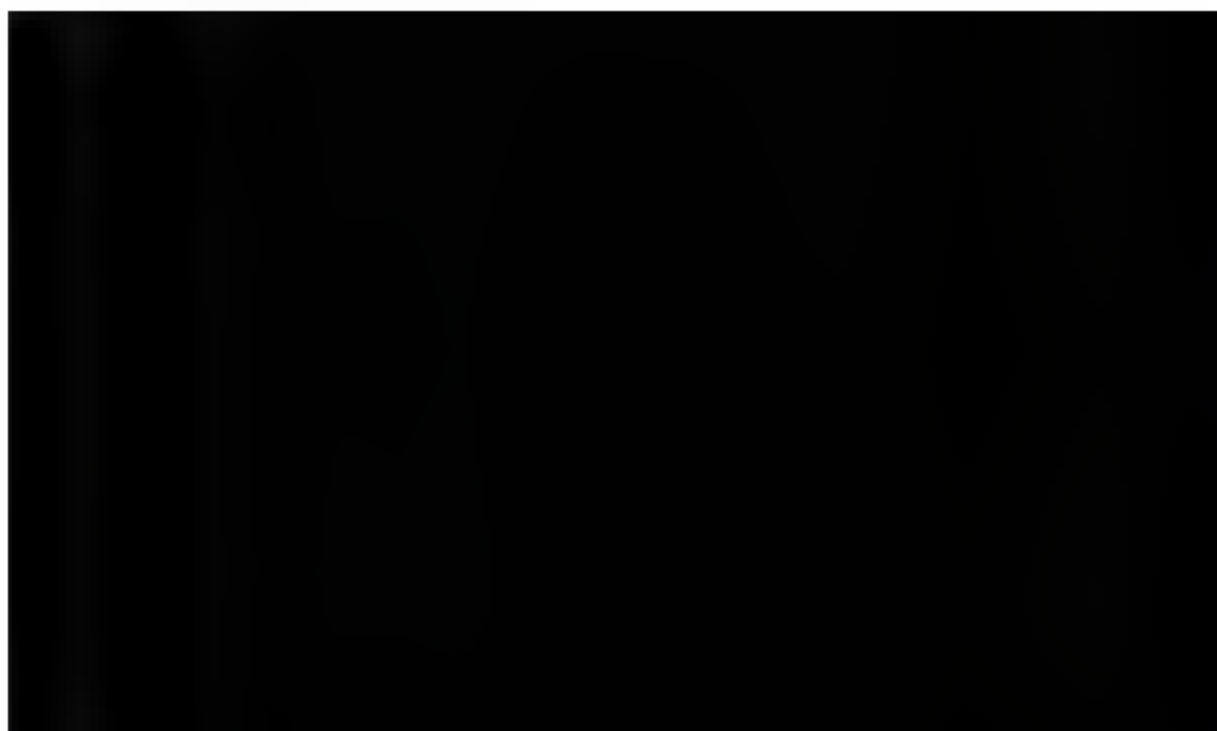


Rys. 21. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS.



3.3.2.2.3 Perspektywa płatnika publicznego, z RSS

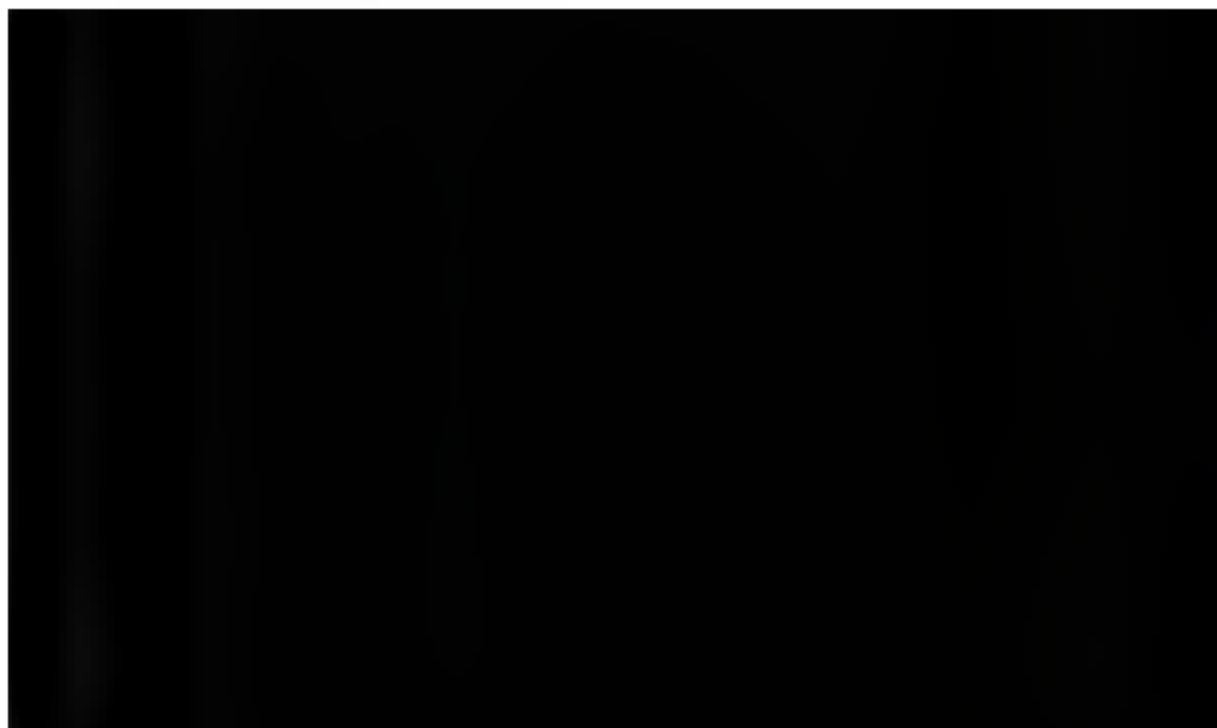
Rys. 22. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS.



Rys. 23. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS.



Rys. 24. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS.



3.3.2.2.4 Perspektywa połączona, z RSS

Rys. 25. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS.



Rys. 26. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS.



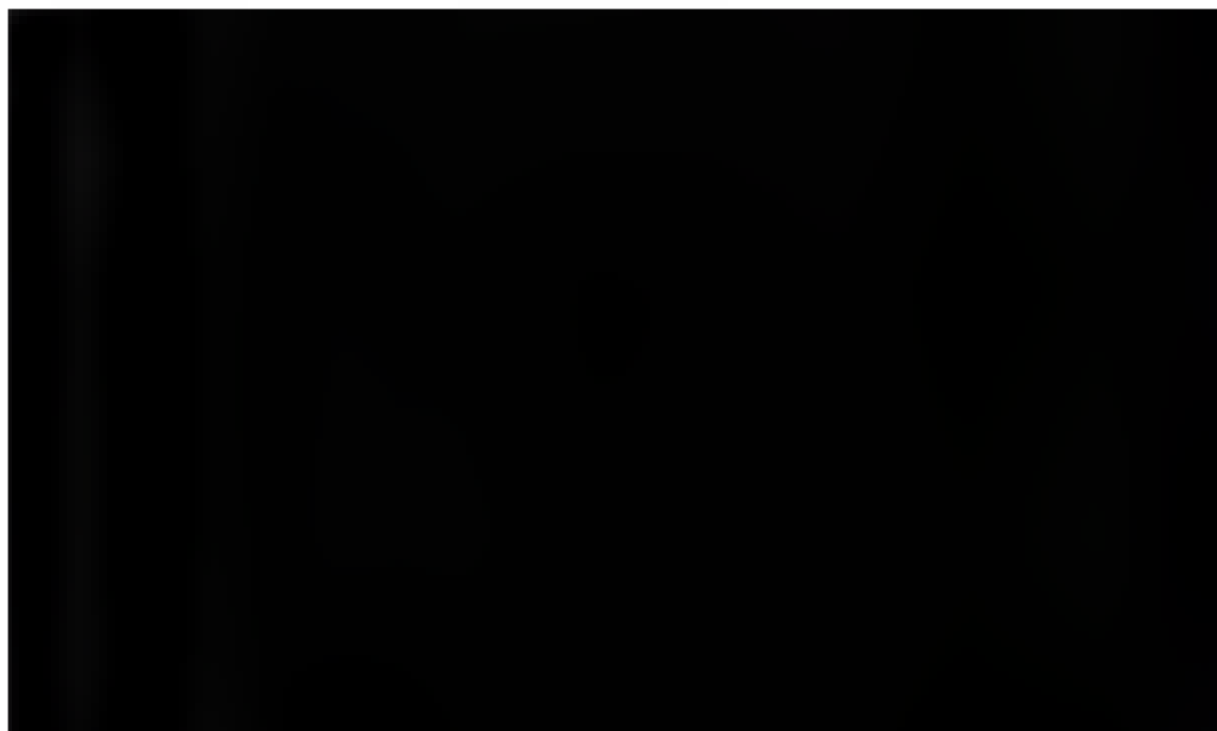
Rys. 27. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS.



3.3.2.3 Wortiooksetyna vs agomelatyna

3.3.2.3.1 Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS

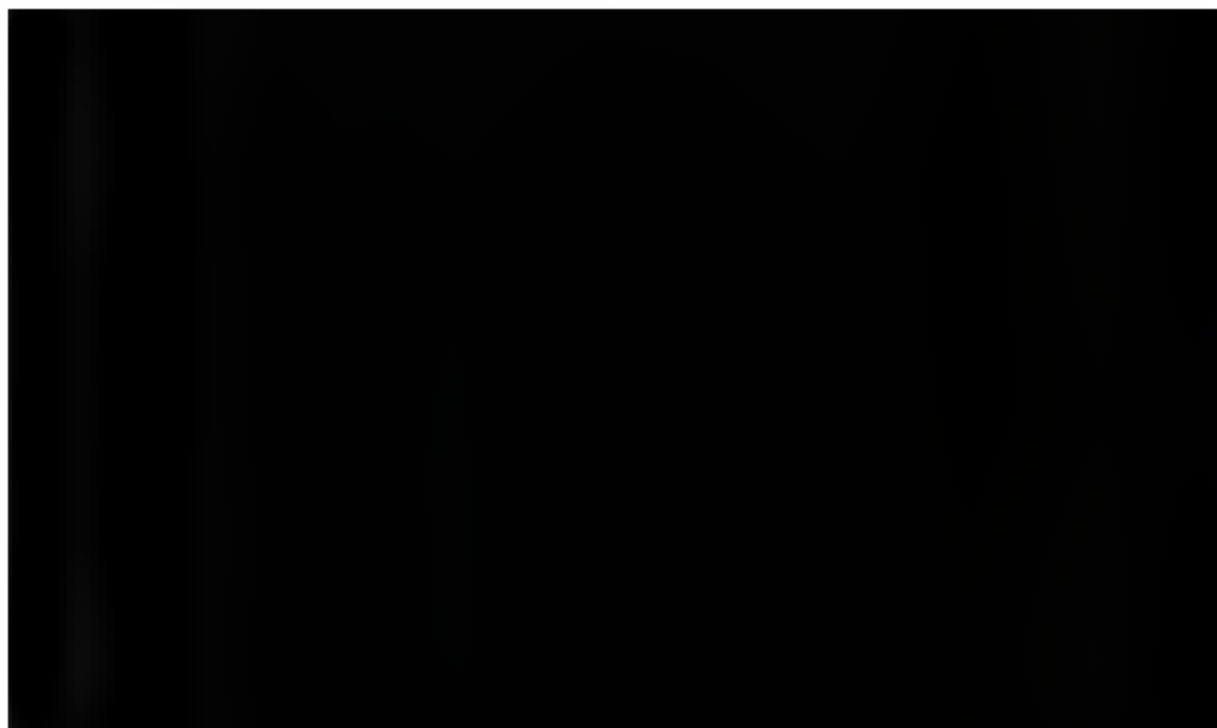
Rys. 28. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika bez RSS.



Rys. 29. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agome-
latyną z perspektywy płatnika bez RSS.



Rys. 30. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agome-
latyną z perspektywy płatnika bez RSS.

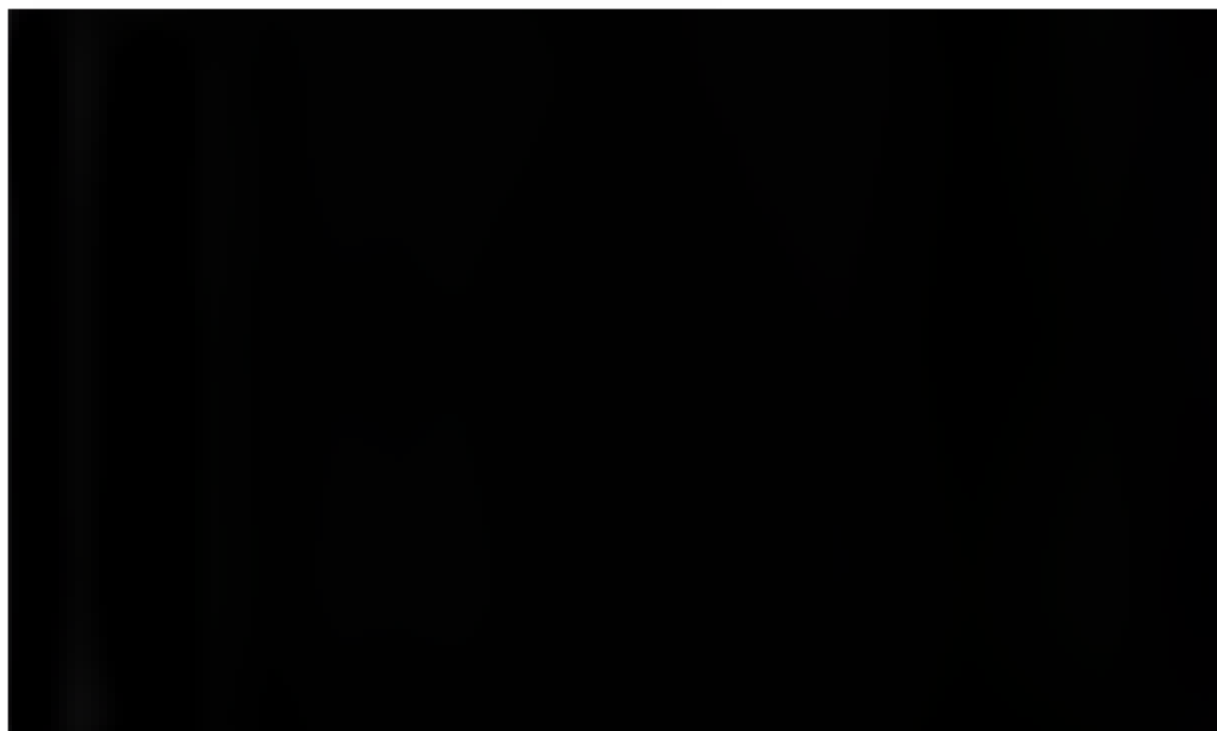


3.3.2.3.2 Perspektywa połączona, bez RSS

Rys. 31. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatiną z perspektywy wspólnej bez RSS.



Rys. 32. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agomelatiną z perspektywy wspólnej bez RSS.

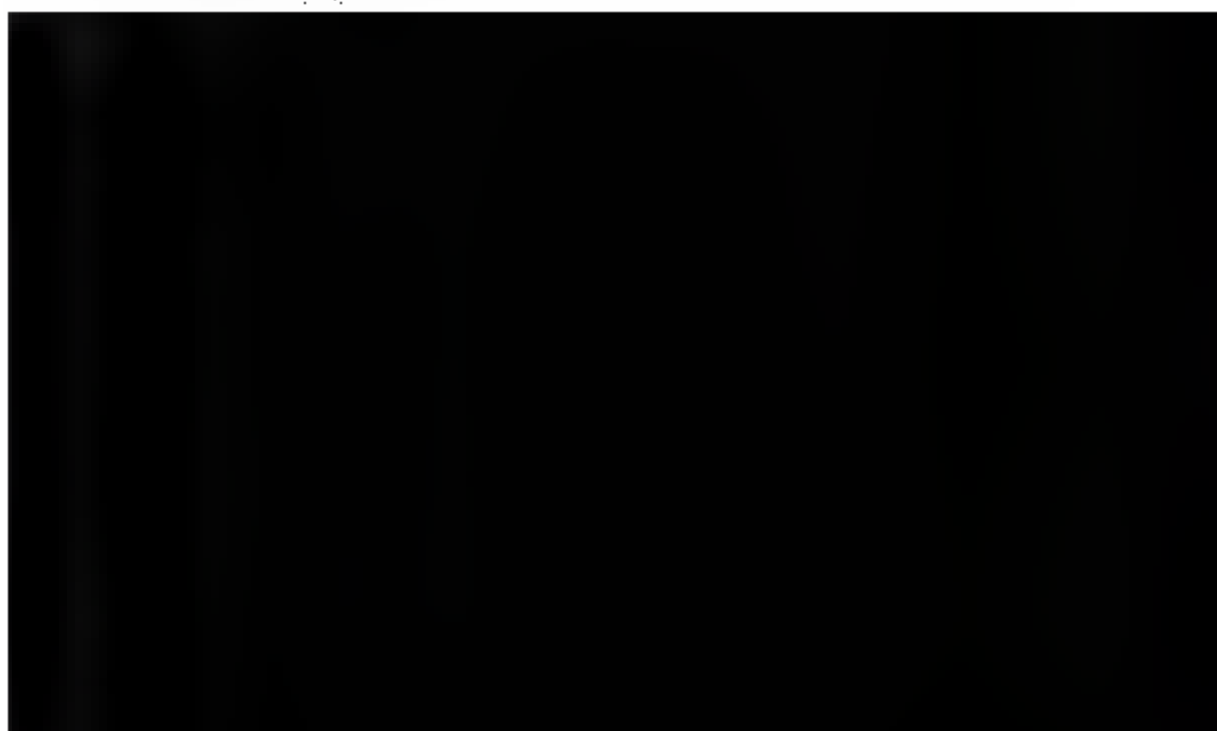


Rys. 33. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej bez RSS.



3.3.2.3.3 Perspektywa płatnika publicznego, z RSS

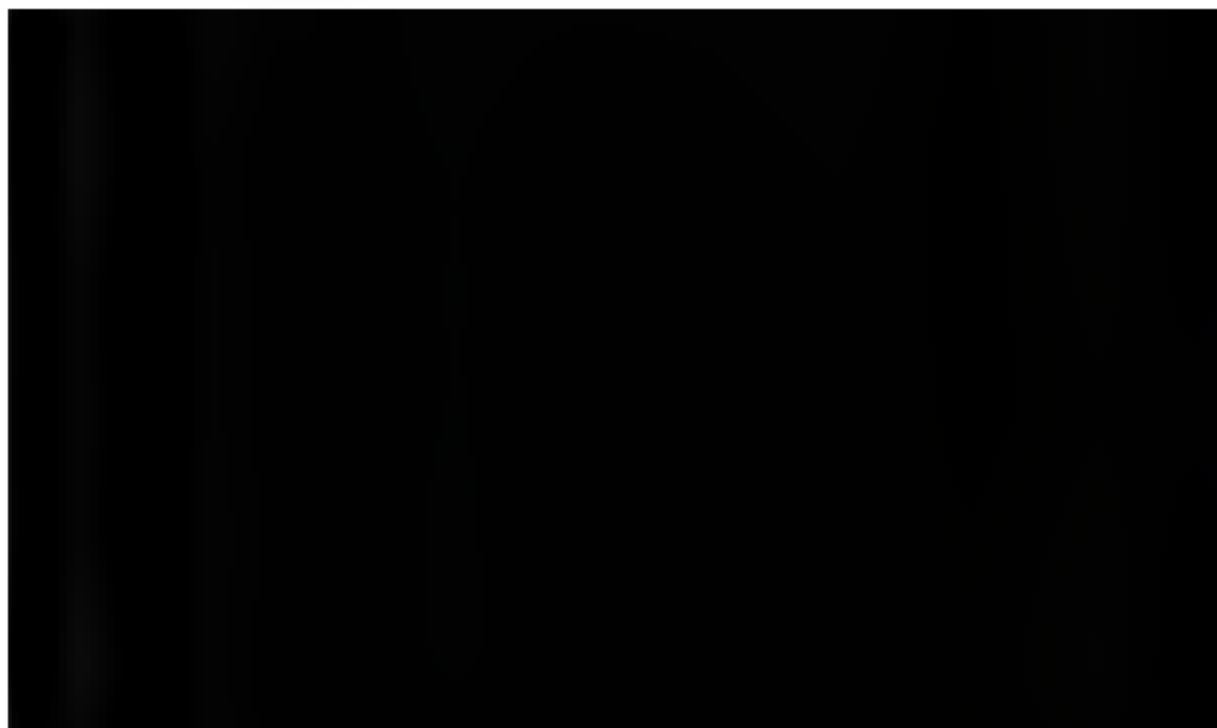
Rys. 34. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika z RSS.



Rys. 35. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agome-
latyną z perspektywy płatnika z RSS.



Rys. 36. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agome-
latyną z perspektywy płatnika z RSS.

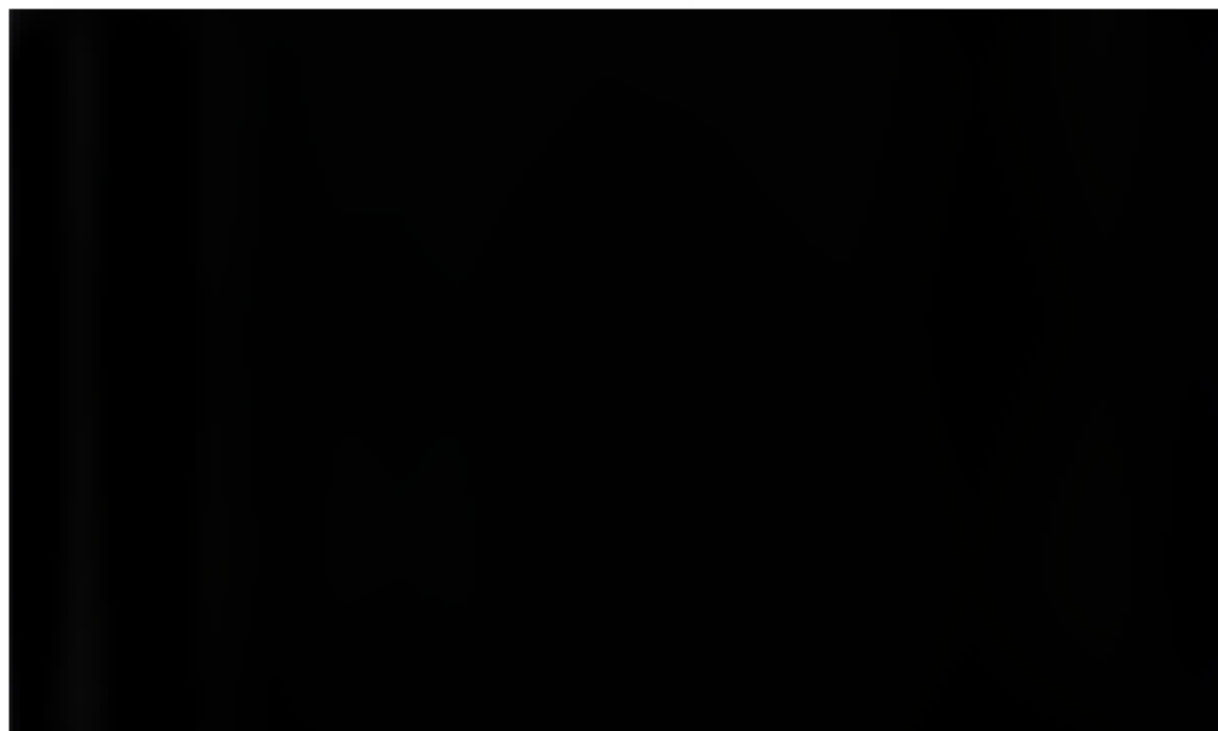


3.3.2.3.4 Perspektywa połączona, z RSS

Rys. 37. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS.



Rys. 38. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS.



Rys. 39. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agome-
latyną z perspektywy wspólnej z RSS.



3.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



3.3.3.1 Wортиoksetyna vs wenlafaksyna

3.3.3.1.1 Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu róż-
rzutu (PSA 1²: Rys. 40; PSA 2: Rys. 42), 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, którą ukazuje prawdop-
podobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności
(PSA 1: Rys. 41; PSA 2: Rys. 43).

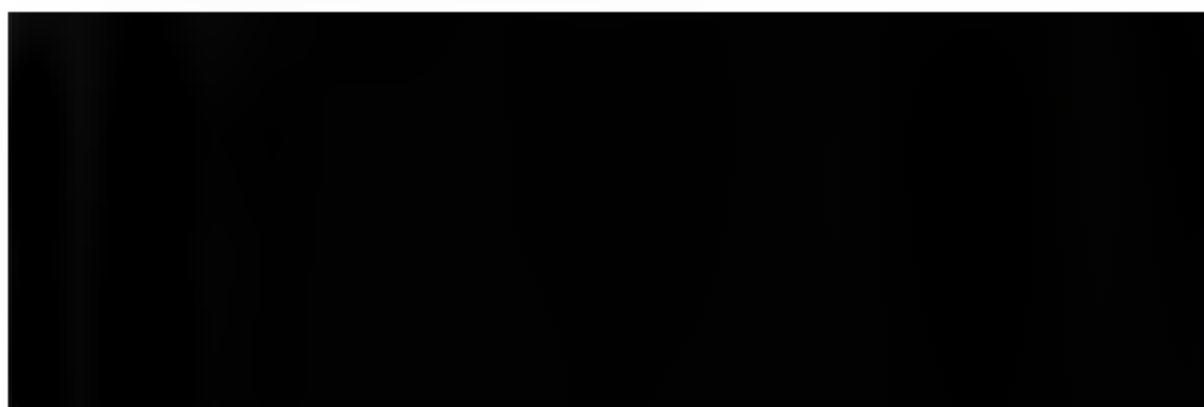


² PSA 1 - SE=20% dla danych dotyczących zużycia zasobów; PSA 2 - SE=0% (por. rozdział 2.5).

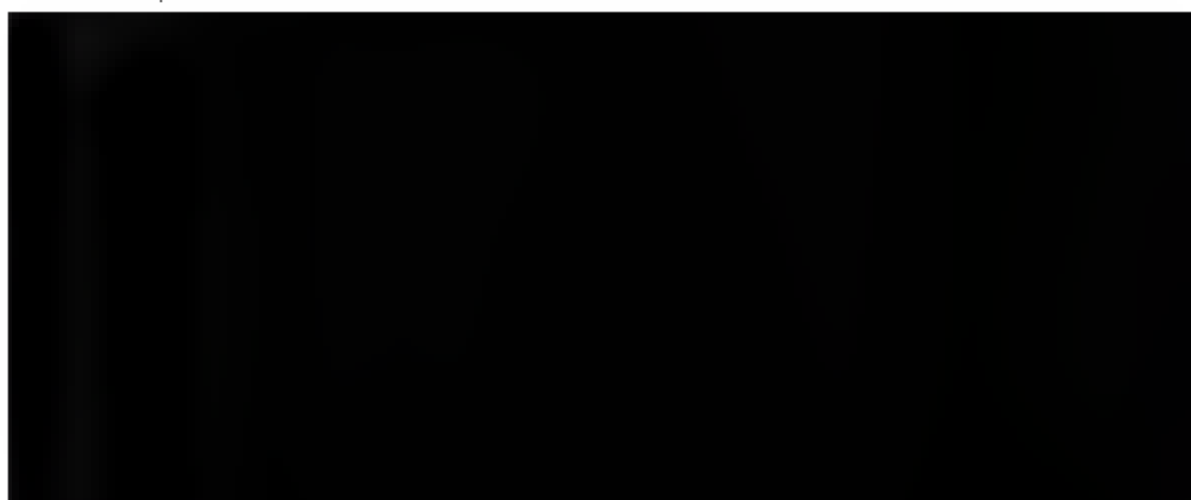
Rys. 40. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.



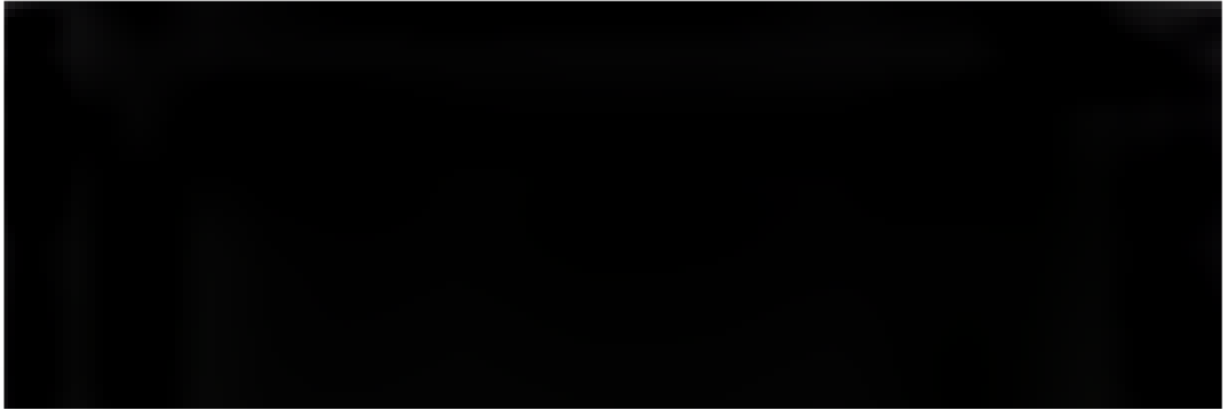
Rys. 41. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.



Rys. 42. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.

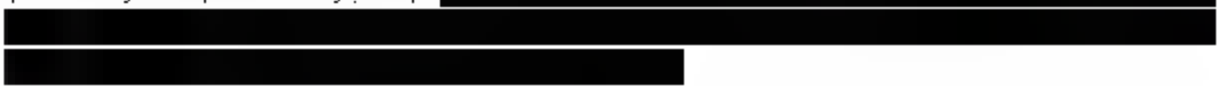


**Rys. 43. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.**

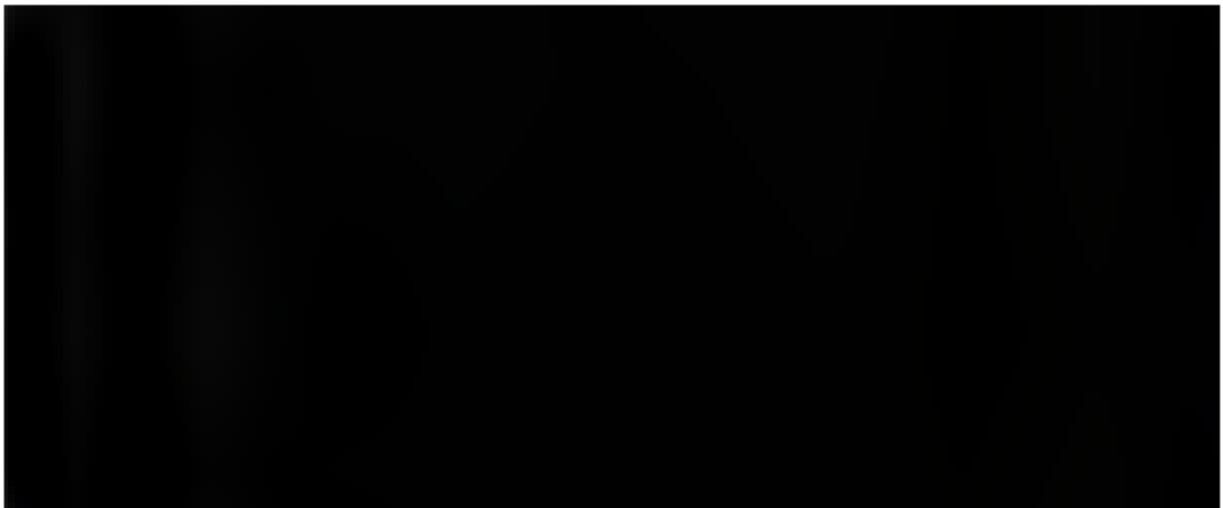


3.3.3.1.2 Perspektywa połączona, bez RSS

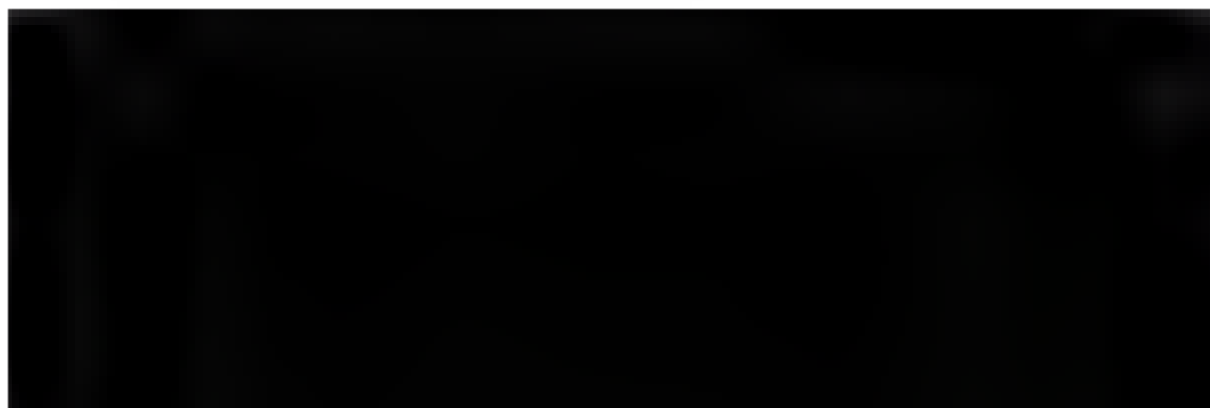
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 44; PSA 2: Rys. 46), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 45; PSA 2: Rys. 47).



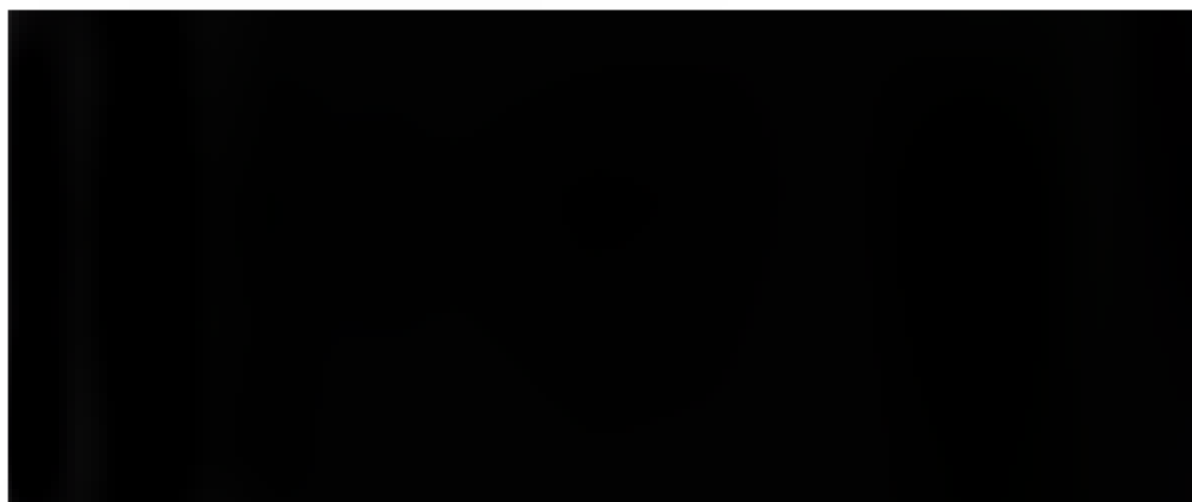
**Rys. 44. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną
z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.**



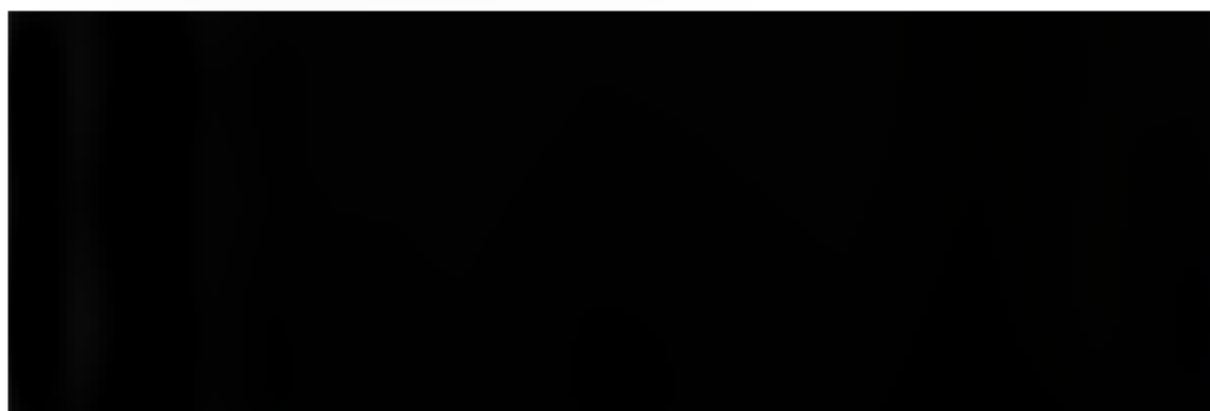
Rys. 45. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.



Rys. 46. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.



Rys. 47. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.



3.3.3.1.3 Perspektywa płatnika publicznego, z RSS

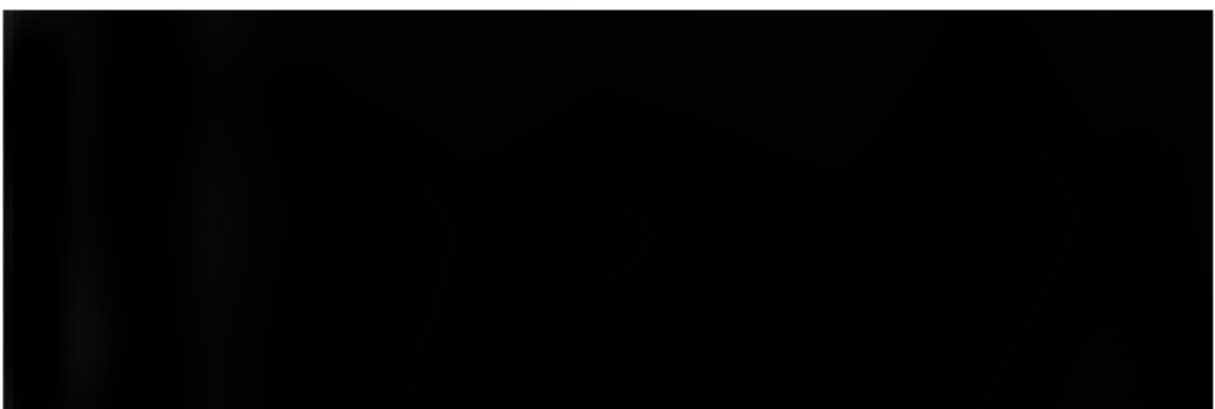
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 48; PSA 2: Rys. 50), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 49; PSA 2: Rys. 51)



Rys. 48. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.



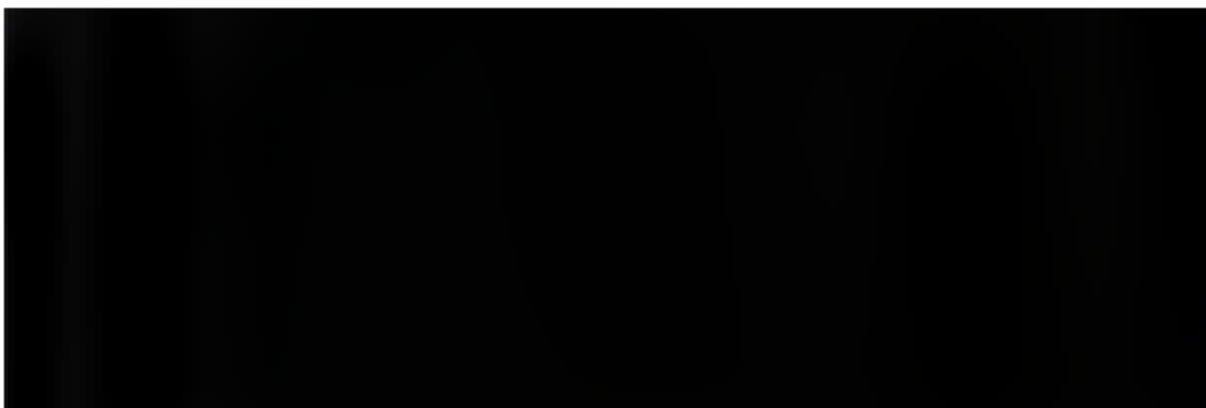
Rys. 49. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.



Rys. 50. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.



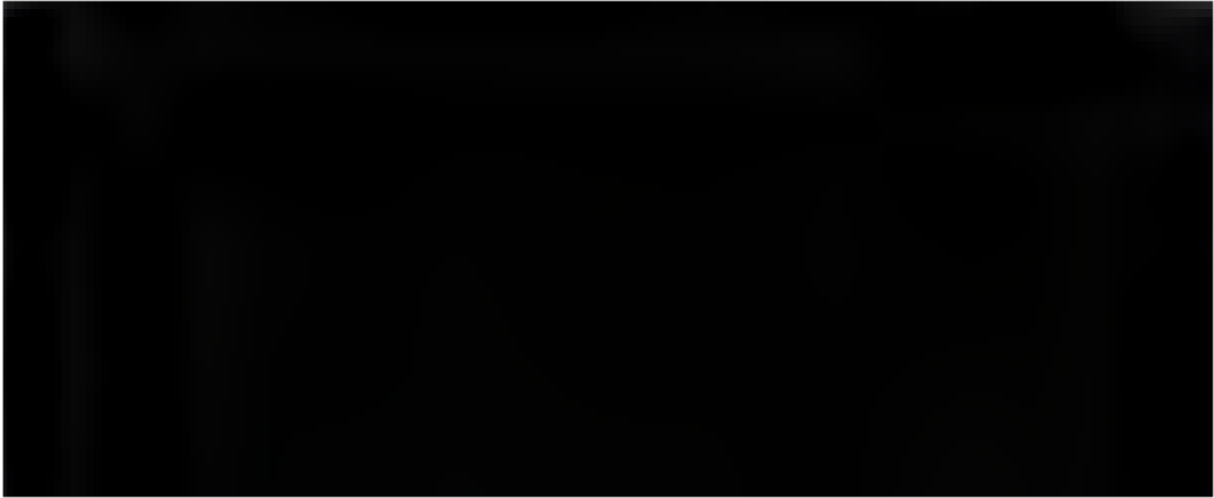
Rys. 51. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.



3.3.3.1.4 Perspektywa połączona, z RSS

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 52; PSA 2: Rys. 54), 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: Rys. 53; PSA 2: Rys. 55).

Rys. 52. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.



Rys. 53. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.



Rys. 54. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.



Rys. 55. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafak-
syną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.



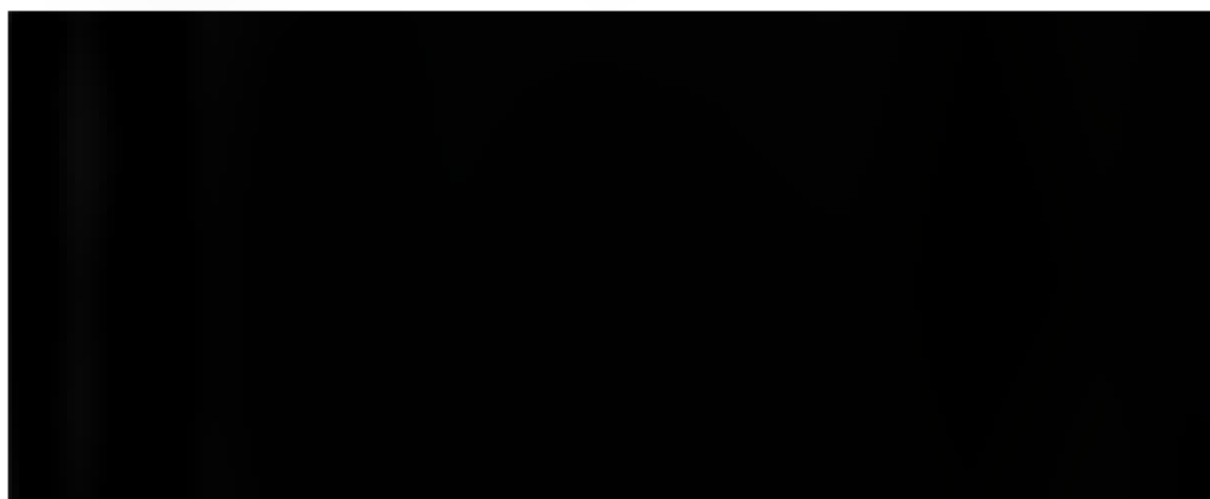
3.3.3.2 Wortiooksetyna vs sertralina

3.3.3.2.1 Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS

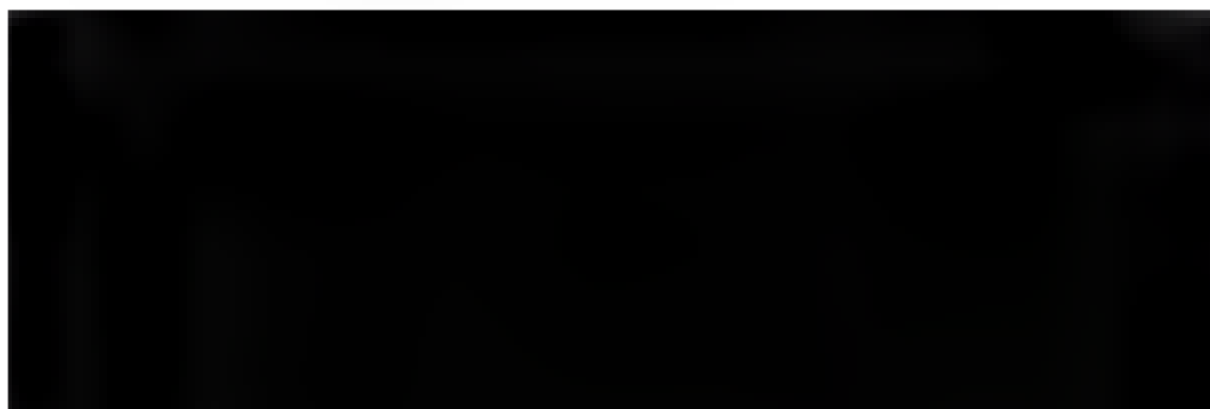
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu roz-
rzutu (PSA 1: Rys. 56; PSA 2: Rys. 58), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych
zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji.
Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdop-
odobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności
(PSA 1: Rys. 57; PSA 2: Rys. 59).



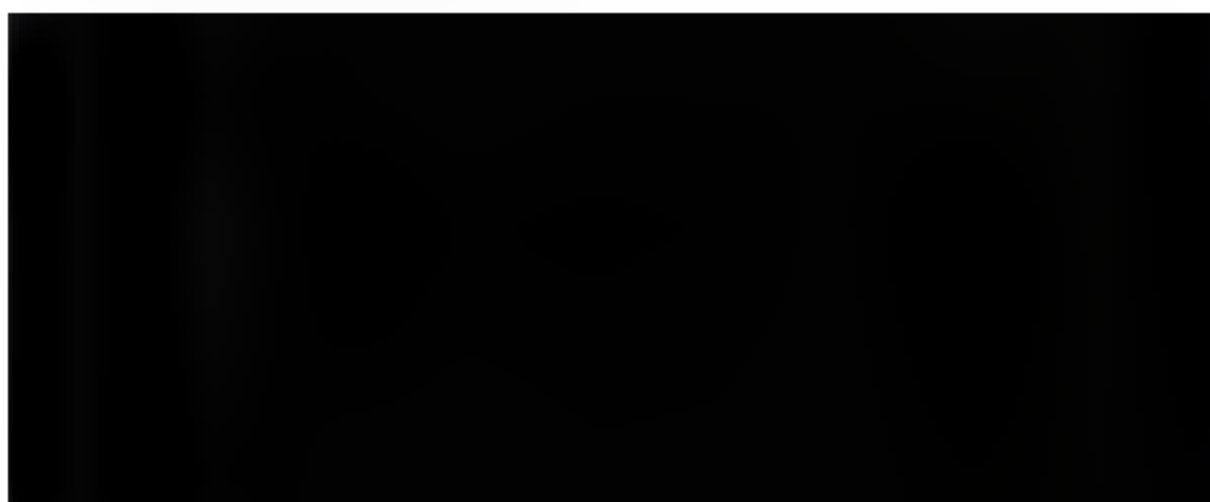
Rys. 56. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z per-
spektywy płatnika bez RSS – PSA 1.



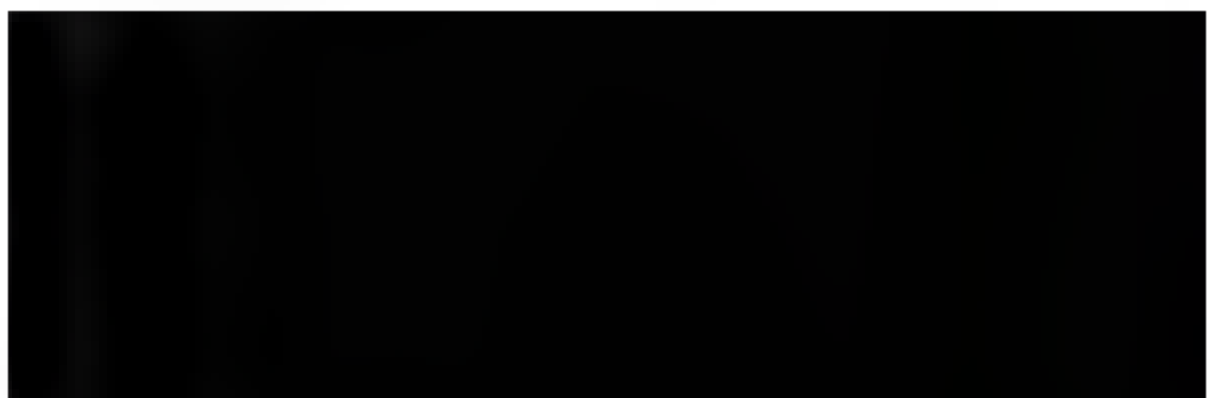
Rys. 57. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.



Rys. 58. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.



Rys. 59. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.

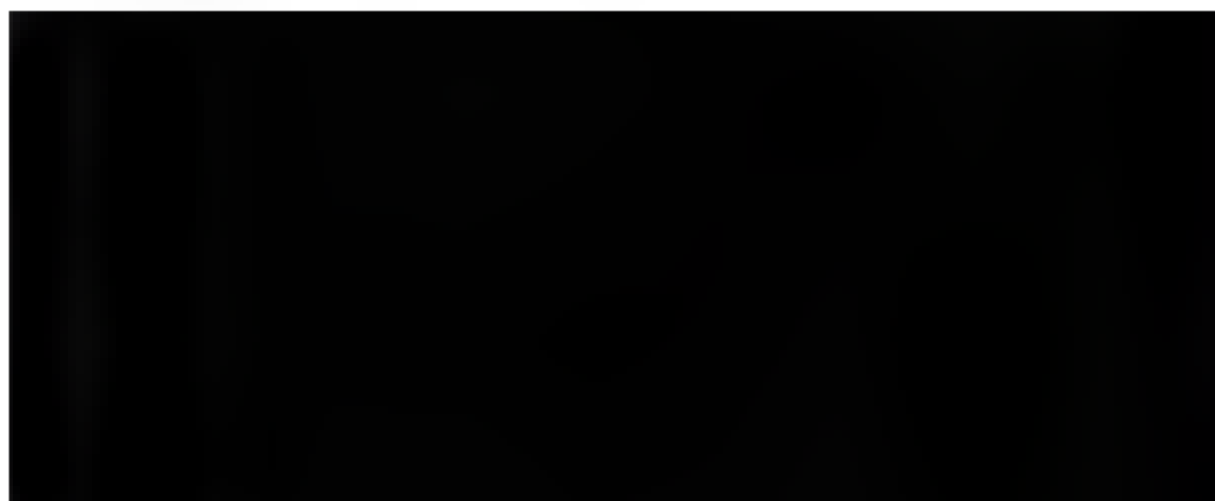


3.3.3.2 Perspektywa połączona, bez RSS

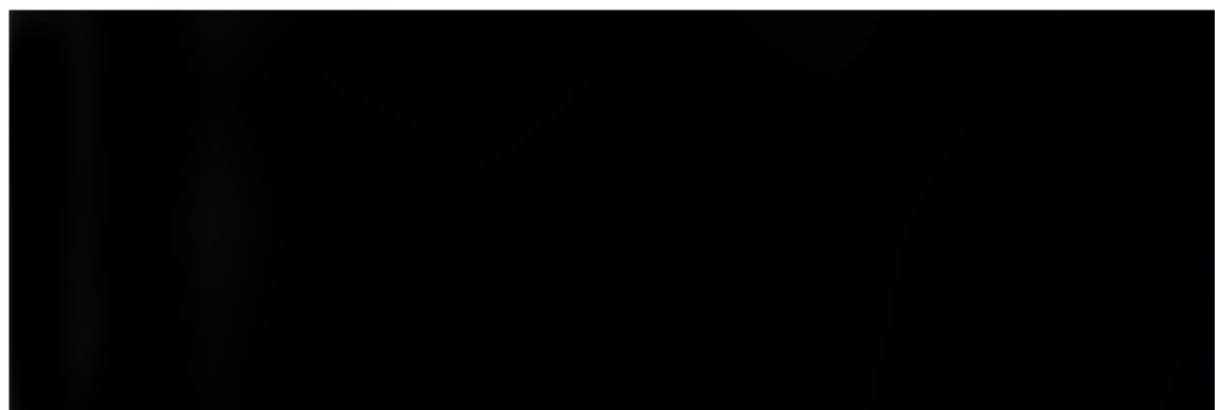
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 60; PSA 2: Rys. 62), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 61; PSA 2: Rys. 63).



Rys. 60. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.



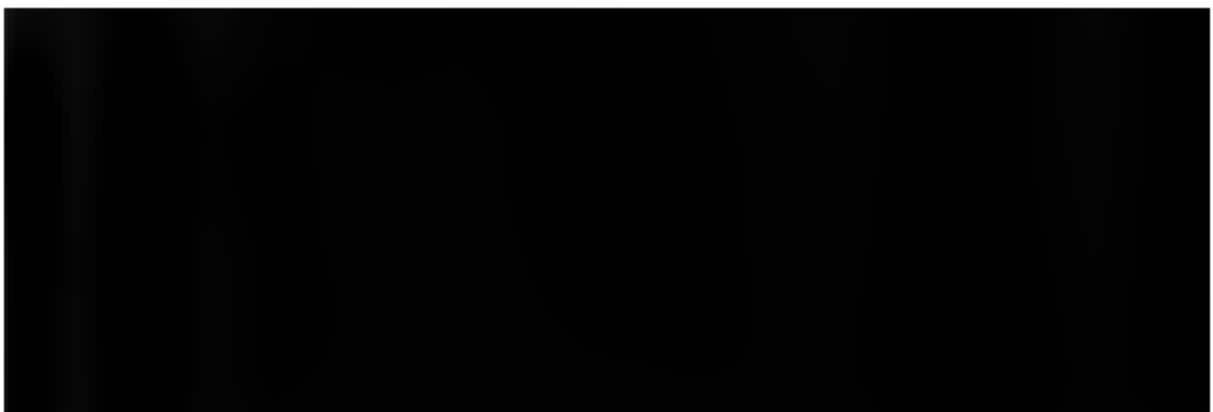
Rys. 61. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.



Rys. 62. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.



Rys. 63. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.

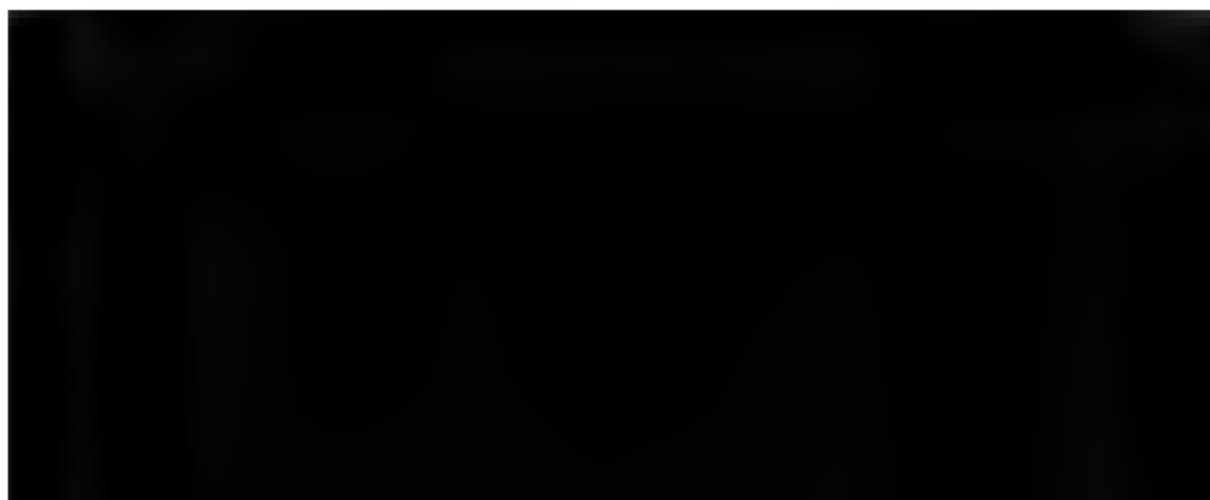


3.3.3.2.3 Perspektywa płatnika publicznego, z RSS

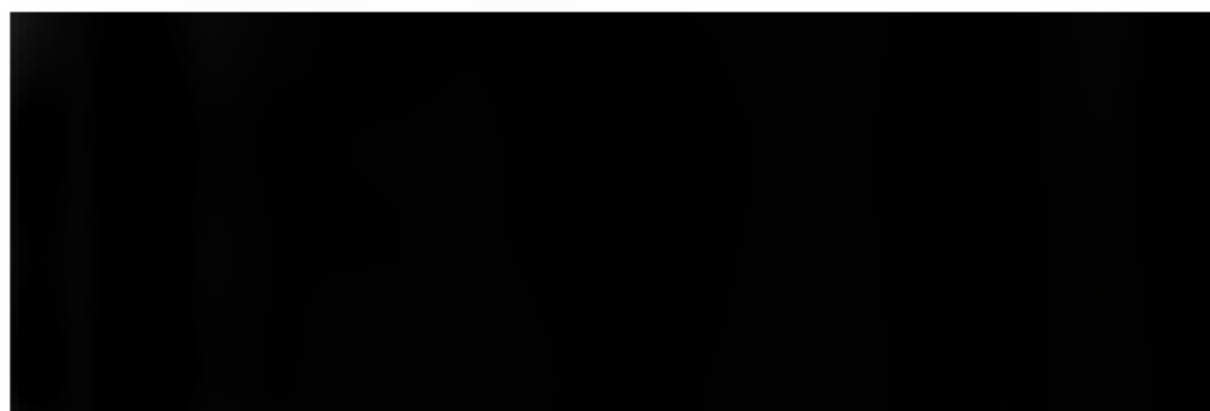
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 64; PSA 2: Rys. 66), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 65; PSA 2: Rys. 67)



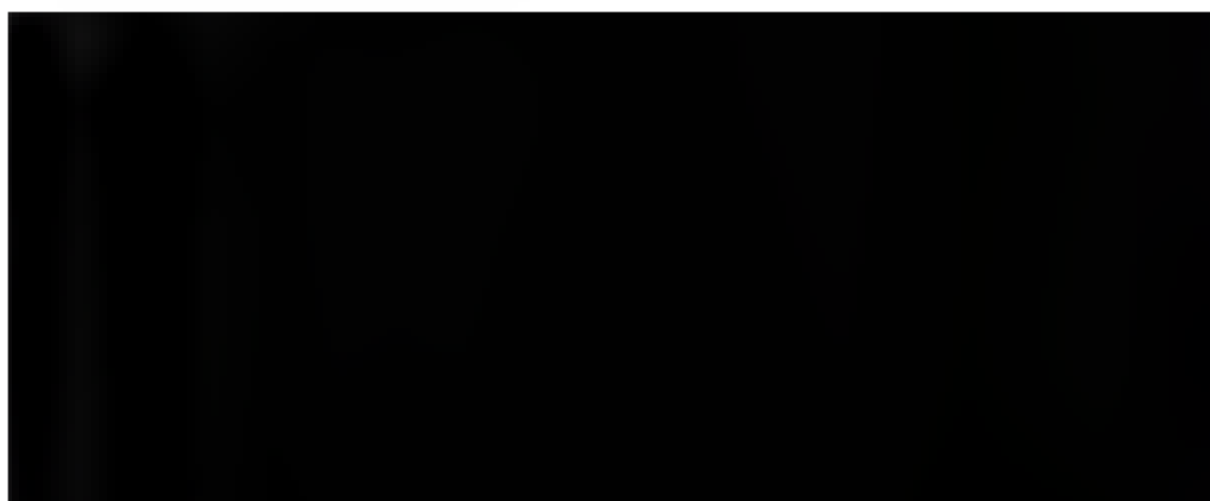
Rys. 64. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.



Rys. 65. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.



Rys. 66. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.



Rys. 67. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.



3.3.3.2.4 Perspektywa połączona, z RSS

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1:Rys. 68; PSA 2:Rys. 70), 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, którą ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 69; PSA 2: Rys. 70).



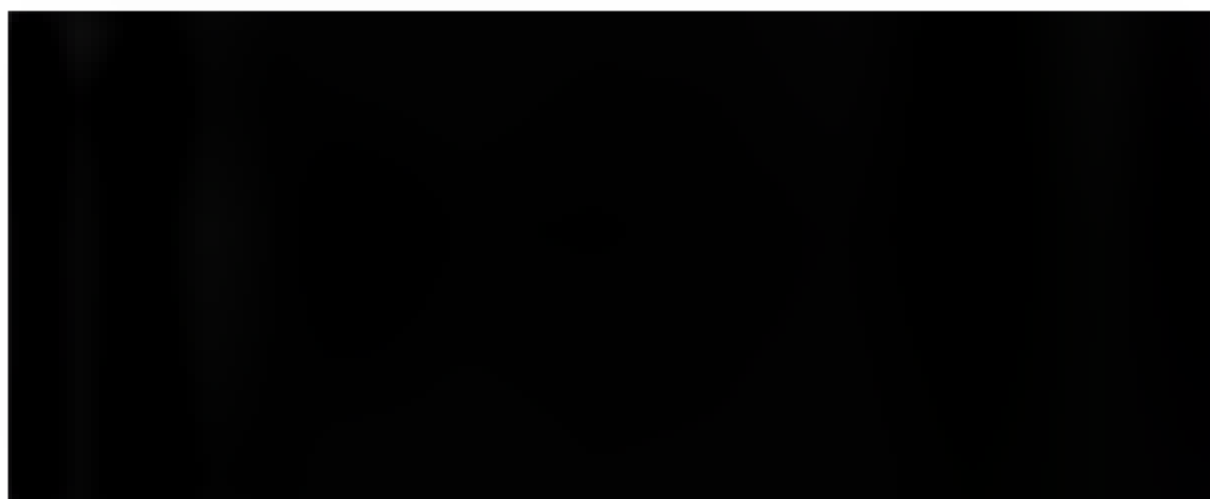
Rys. 68. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.



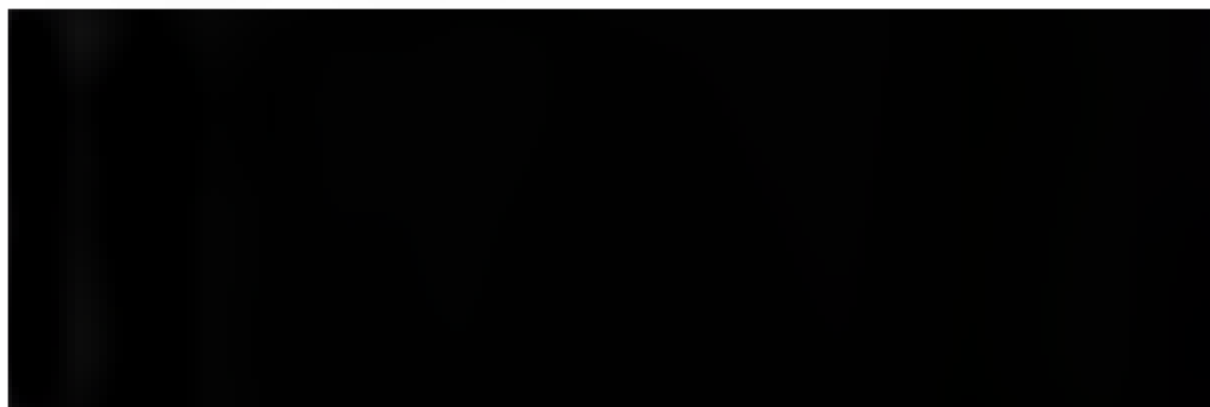
Rys. 69. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.



Rys. 70. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.



Rys. 71. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.



3.3.3.3 Wortiooksetyna vs agomelatyna

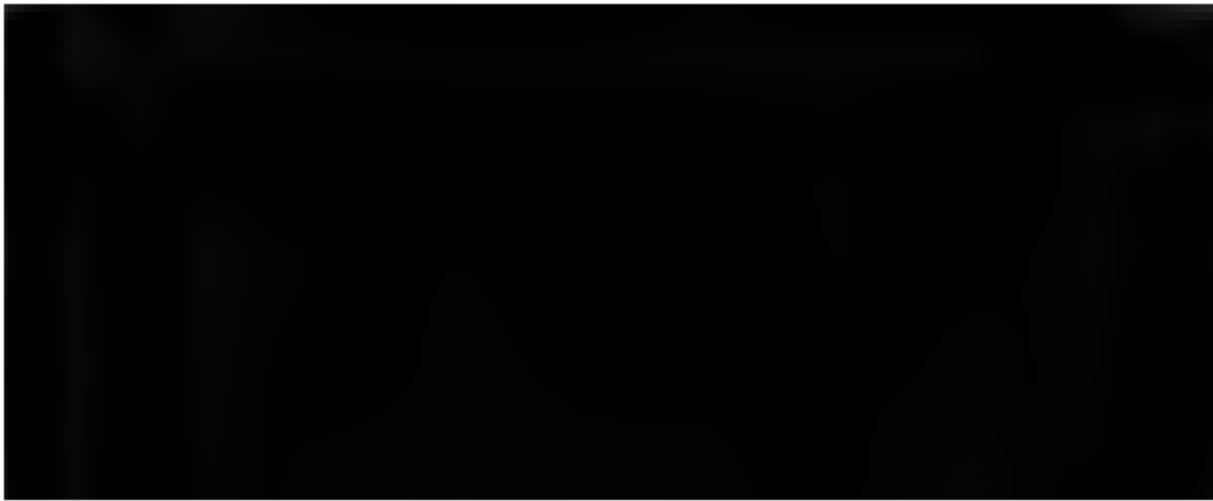
3.3.3.3.1 Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 72, PSA 2: Rys. 74), 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: Rys. 73, PSA 2: Rys. 75).

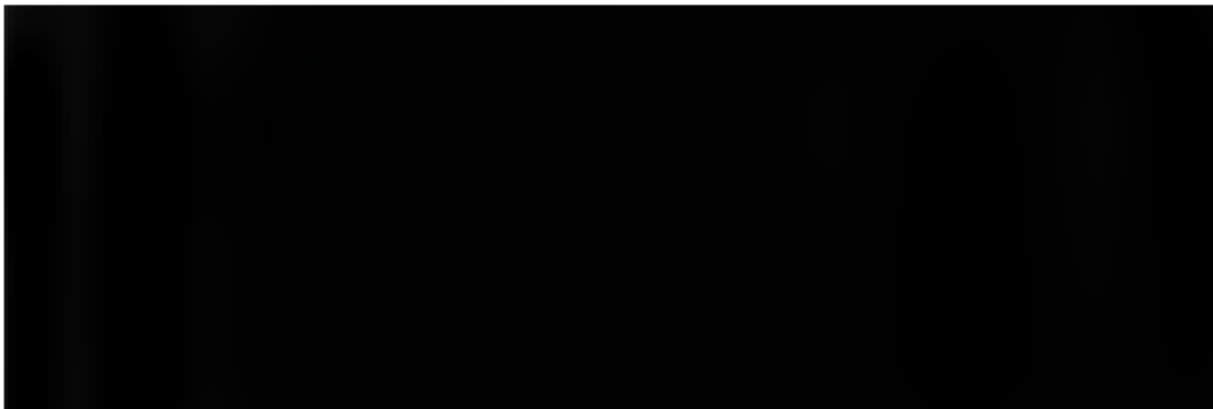
Rys. 72. Wykres rozrzutu dla porównania wortiooksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.

Rys. 73. Krzywa akceptowalności dla porównania wortiooksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.

Rys. 74. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.



Rys. 75. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.



3.3.3.3.2 Perspektywa połączona, bez RSS

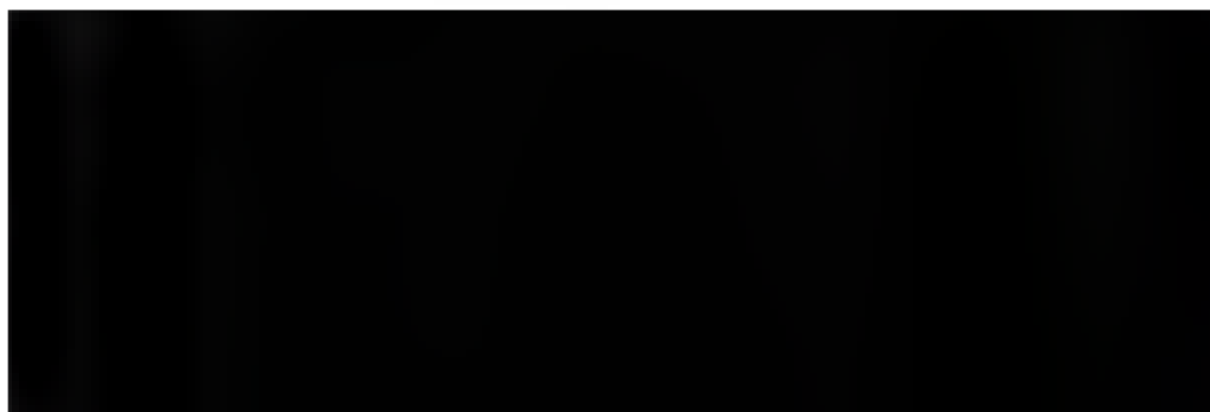
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 76, PSA 2: Rys. 78), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 77, PSA 2: Rys. 79).



Rys. 76. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.



Rys. 77. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.



Rys. 78. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.



Rys. 79. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.

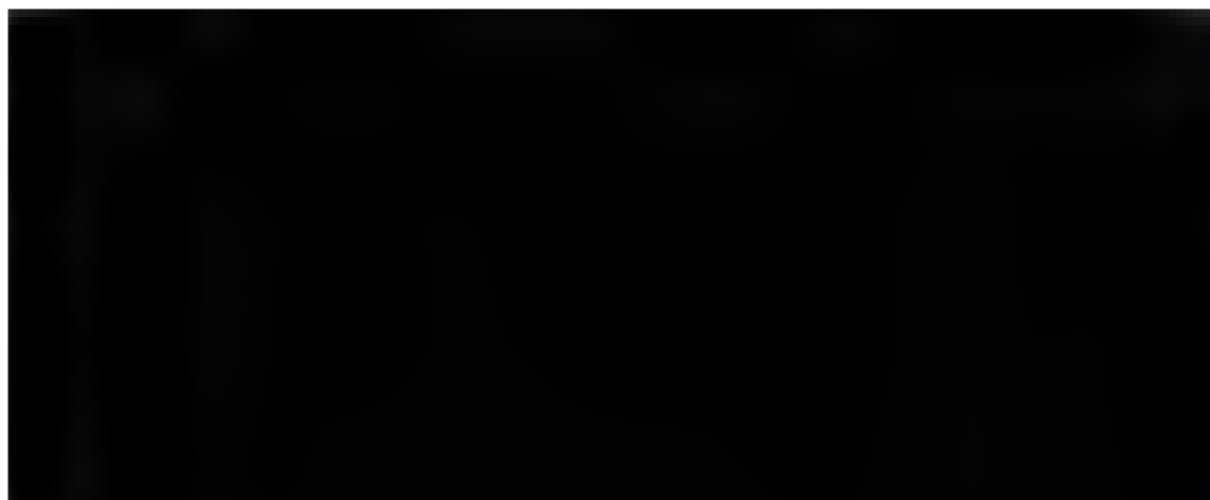


3.3.3.3 Perspektywa płatnika publicznego, z RSS

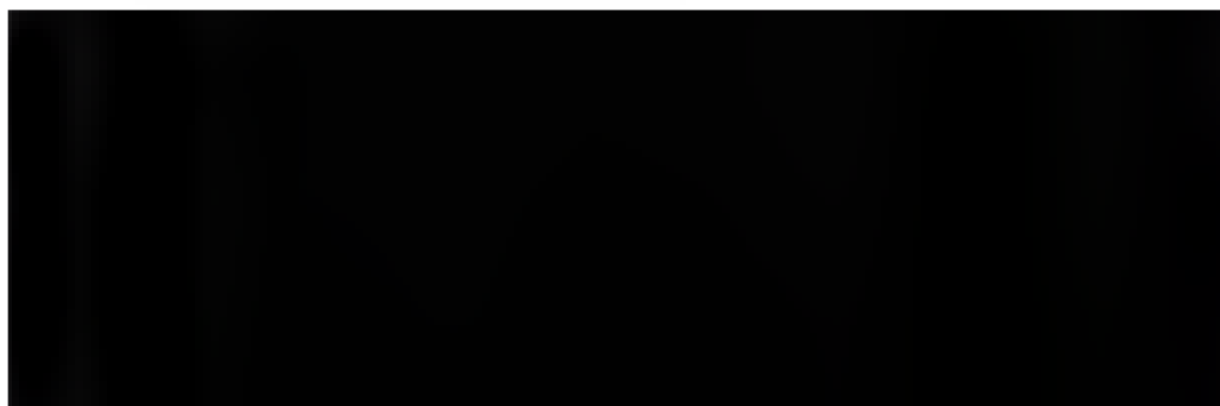
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 80; PSA 2: Rys. 82), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (PSA 1: Rys. 81; PSA 2: Rys. 83).



Rys. 80. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.



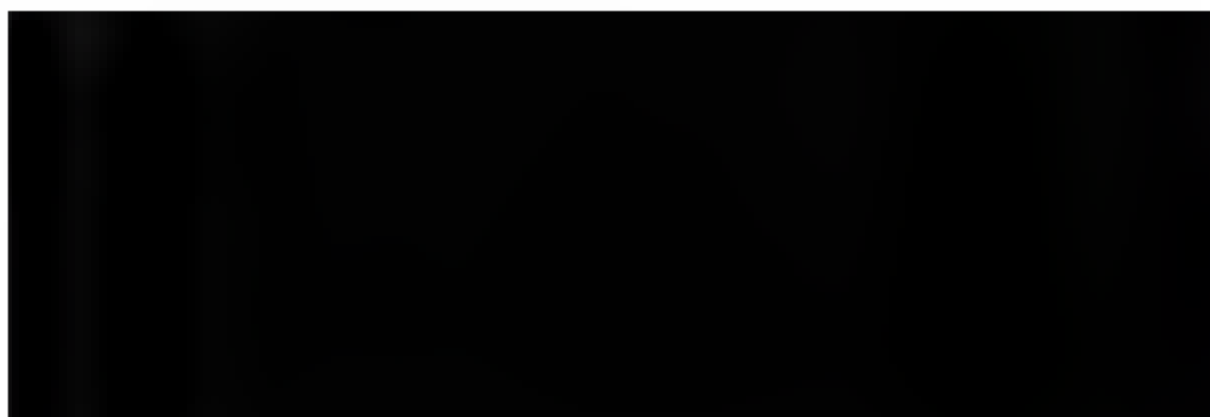
Rys. 81. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.



Rys. 82. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.



Rys. 83. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.



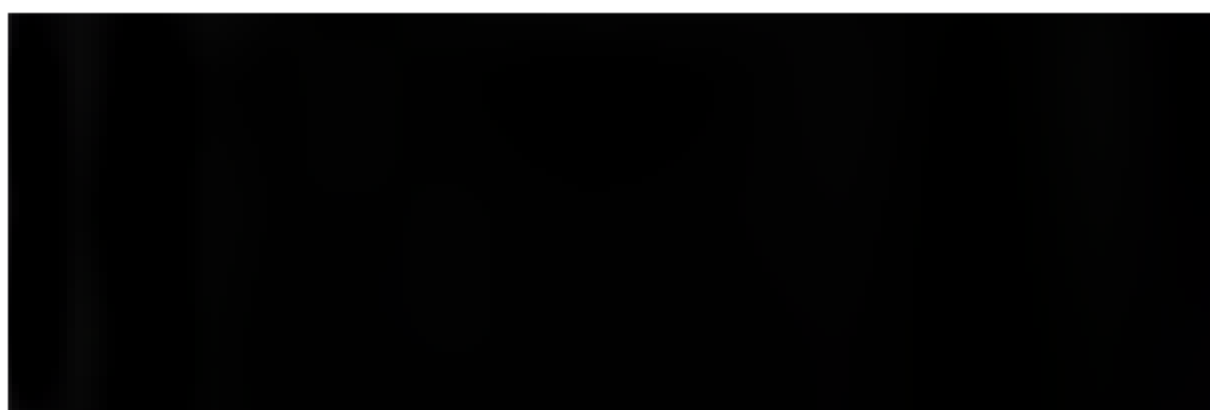
3.3.3.3.4 Perspektywa połączona, z RSS

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (PSA 1: Rys. 84; PSA 2: Rys. 86), 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: Rys. 85; PSA 2: Rys. 87).

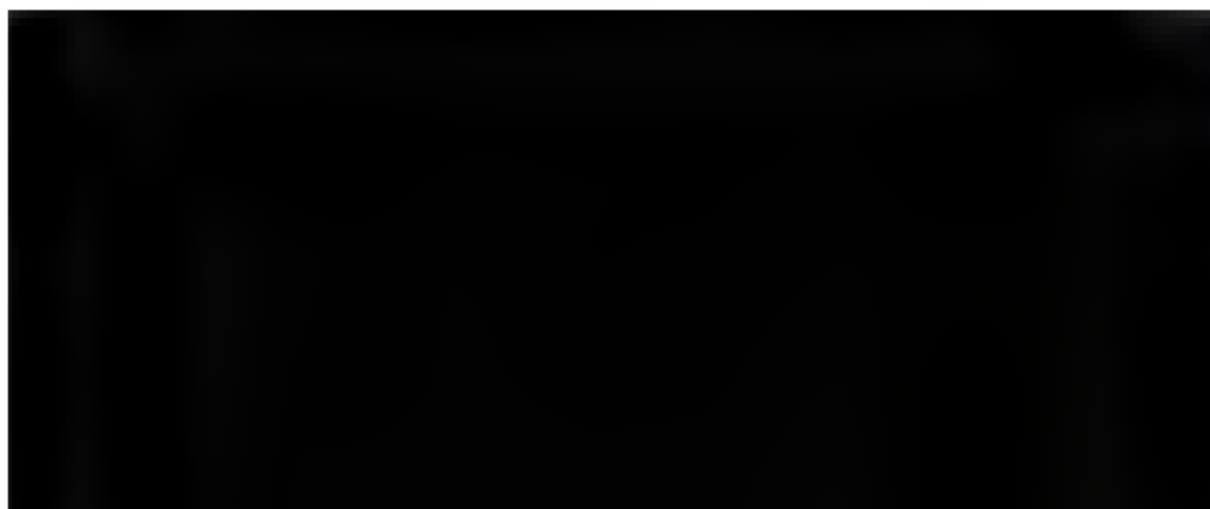
Rys. 84. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.



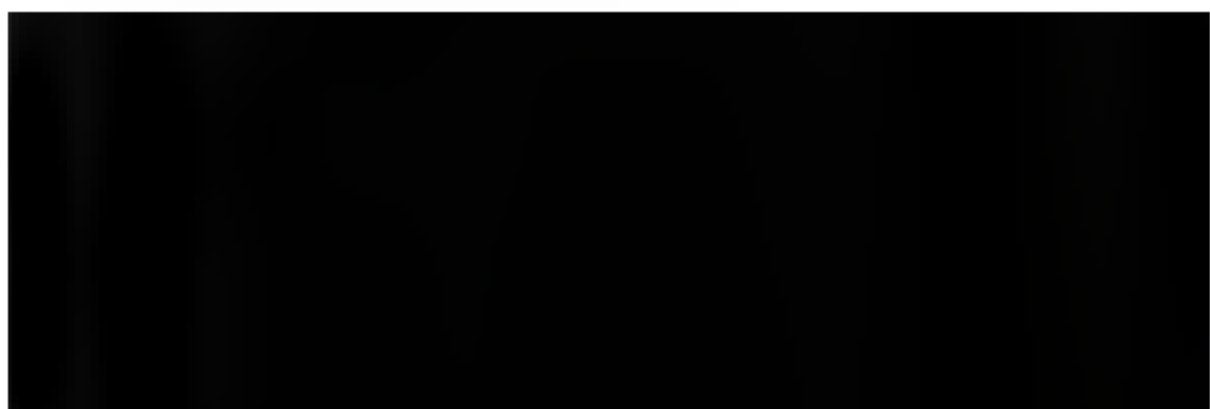
Rys. 85. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.



Rys. 86. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.



Rys. 87. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.



4 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań typu *head-to-head* porównujących przedmiotowy produkt leczniczy zsertraliną i wenlafaksyną w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI lub 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. Wprawdzie porównania 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 wertioksetyną 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.



5 Wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania wortioksetyny (Brintellix®) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce komparatorami – refundowanymi sertaliną, wenlafaksyną oraz agomelatyną.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy połączonej uwzględniając RSS. Większość wartości parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności przyjęto na podstawie oryginalnego modelu, przy czym przeprowadzony przegląd systematyczny nie wykazał dodatkowych badań klinicznych dla wortioksetyny, na podstawie których można by zaktualizować oryginalne parametry. Do modelu wprowadzono polskie dane kosztowe oraz dane o zużyciu zasobów, uzyskane z przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych ankiety.



Na zakończenie warto podkreślić, że w MDD dobór skutecznego leczenia jest indywidualną kwestią u każdego pacjenta, a tym bardziej w subpopulacji po wcześniejszych niepowodzeniach, w której bardzo ograniczona jest liczba dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych. Dlatego też finansowanie nowych leków przeciwdepresyjnych, charakteryzujących się lepszym profilem bezpieczeństwa niż leki starsze, a także o innym mechanizmie działania, jest pożądane.

6 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

6.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących wortioksetyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub z grupy SNRI w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w II rzucie. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 25 i Tab. 26.

Tab. 25. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vortioxetine	314
#2	"vortioxetine" [Supplementary Concept]	187
#3	Brintellix	315
#4	Lu-AA21004	315
#5	LuAA21004	314
#6	Lu AA21004	315
#7	vortioxetine hydrobromide	314
#8	1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine	2
#9	(((((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)	316
#10	(((((((((((("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])	843290
#11	(((((((((((("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])	11

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	[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))	

Tab. 26. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vortioxetine	96
#2	Brintellix	1
#3	Lu-AA21004	57
#4	LuAA21004	1
#5	Lu AA21004	57
#6	vortioxetine hydrobromide	0
#7	1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine	0
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	121
	Technology Assessments	4

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca wortioksetyny w monoterapii,
- komparatory: agomelatyna, sertralina lub wenlafaksyna (przynajmniej jeden z podanych),
- u pacjentów w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub z grupy SNRI,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

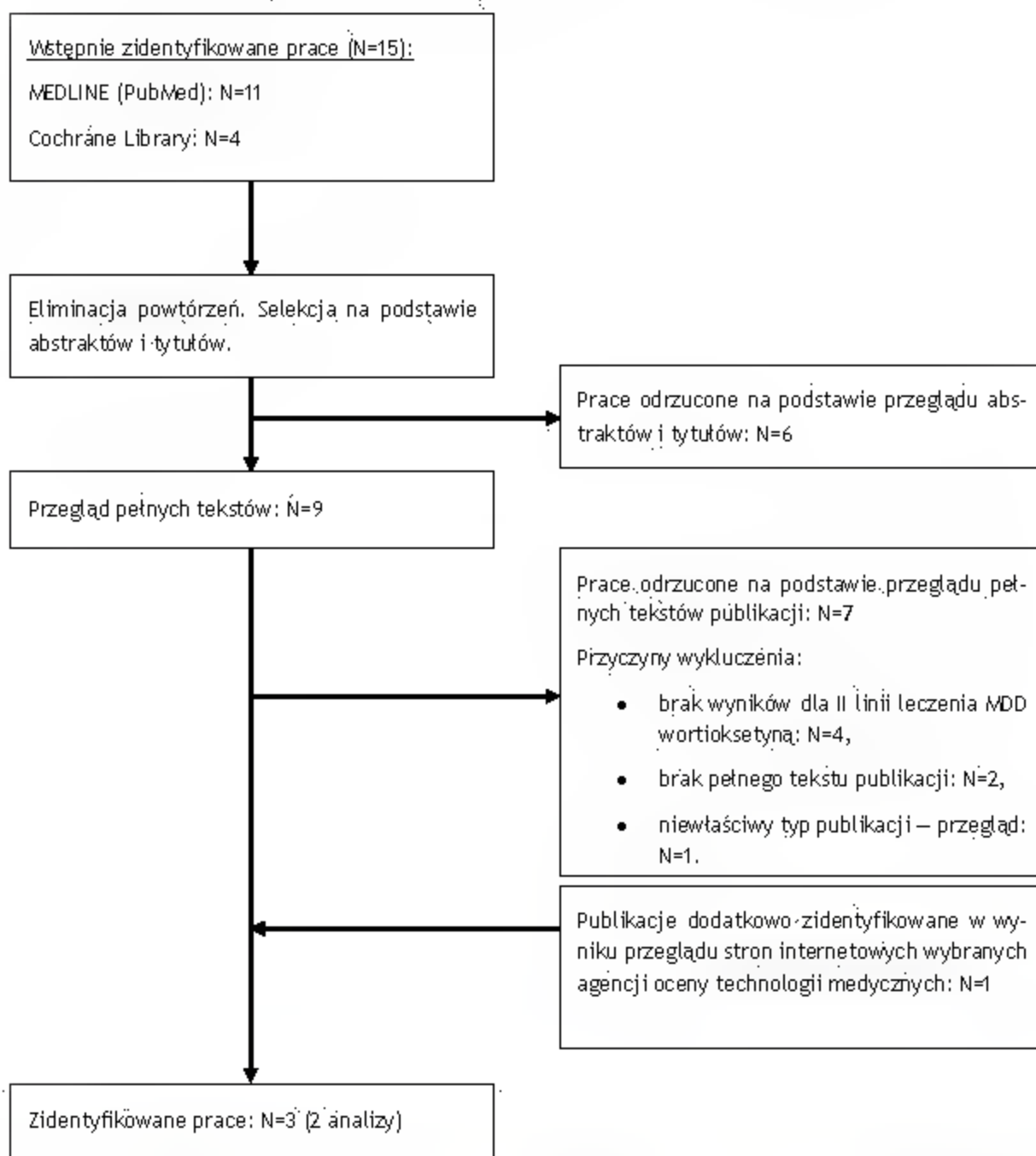
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty oraz QALY terapii wortioksetyną i komparatorami oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

6.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 15 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano dziewięć prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, siedem zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo jedną publikację.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedną analizę ekonomiczną w dwóch publikacjach oraz jeden raport HTA. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 27 i Tab. 28). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 88)

Rys. 88. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 27) oraz wykluczonych (por. Tab. 28) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 27. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Vortioxetine for treating major depressive episodes: Technology appraisal guidance, 25 November 2015.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2.	Soini 2016	Soini EJ, Hallinen T, Brignone M, Despiégl N, Aalto-Setälä M, Danchenko N, Kolasa K. Cost-Utility of Vortioxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder: Comparison with Agomelatine, Bupropion, Sertraline and Venlafaxine in the Finnish Setting. <i>Value Health</i> . 2014;17(7):A459.
3.		Soini E, Hallinen T, Brignone M, Campbell R, Diamand F, Cure S, Aalto-Setälä M, Danchenko N, Koponen H, Kolasa K. Cost-utility analysis of vortioxetine versus agomelatine, bupropion SR, sertraline and venlafaxine XR after treatment switch in major depressive disorder in Finland. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2017;17(3):293-302.

Tab. 28. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

N	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Choi SE, Brignone M, Cho SJ, Jeon HJ, Jung R, Campbell R, Francois C, Milea D. Cost-effectiveness of vortioxetine versus venlafaxine (extended release) in the treatment of major depressive disorder in South Korea. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2016;16(5):629-638.	Brak wyników dla wortioksetyny w II linii leczenia.
2.	Health Technology Assessment. Vortioxetine for the treatment of major depressive disorder (ID583) (Project record). <i>Health Technology Assessment Database</i> , 2015;4.	Brak pełnego tekstu publikacji.
3.	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vortioxetine (addendum to Commission A15-16) (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , 2015;4.	Brak wyników dla wortioksetyny w II linii leczenia.
4.	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vortioxetine: benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , 2015;4.	Brak wyników dla wortioksetyny w II linii leczenia.
5.	Lomas J, Llewellyn A, Soares M, Simmonds M, Wright K, Eastwood A, Palmer S. The Clinical and Cost-Effectiveness of Vortioxetine for the Treatment of a Major Depressive Episode in Patients With Failed Prior Antidepressant Therapy: A Critique of the Evidence. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016;34(9):901-12.	Niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna.
6.	National Horizon Scanning Centre (NHSC). Lu AA21004 for major depressive disorder (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , 2011;4.	Brak pełnego tekstu publikacji.
7.	Young AH, Evitt L, Brignone M, Diamand F, Atsou K, Campbell R, Cure S, Danchenko N. Cost-utility evaluation of vortioxetine in patients with Major Depressive Disorder experiencing inadequate response to alternative antidepressants in the United Kingdom. <i>J Affect Disord</i> . 2017;218:291-298.	Brak wyników dla wortioksetyny w II linii leczenia.

6.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

6.3.1 NICE 2015

Raport przedstawia przegląd analizy przedłożonej przez firmę Lundbeck, przeprowadzony przez *Evidence Review Group*. W analizie założono refundację leku w Wielkiej Brytanii. Firma przedłożyła analizę ekonomiczną, przeprowadzoną w populacji pacjentów z MDD w II linii leczenia, opartą o model Markowa uwzględniający zmianę terapii na trzecią i kolejne linie. W analizie założono, że pacjent może przyjmować jedną z pięciu terapii: wortioksetyną, agomelatyną, citalopramem, sertralina lub wenlafaksyną. Firma przeprowadziła analizę ekonomiczną uwzględniając perspektywę płatnika publicznego oraz opieki społecznej z wykorzystaniem 12-miesięcznego horyzontu (zatem bez uwzględnienia stóp dyskontowych). Korekta połowy cyklu była zastosowana w przypadku efektywności, jednak nie w przypadku kosztów. Przyjęto 2-miesięczną długość pojedynczego cyklu.

Projekt modelu miał odzwierciedlać pojedynczy epizod dużej depresji. Hipotetyczni pacjenci z MDD, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą terapię byli włączani do modelu. Drzewo decyzyjne stanów zdrowia uwzględniało:

- fazę ostrą leczenia trwającą 8 tygodni,
- fazę podtrzymującą trwającą 6 miesięcy oraz
- fazę poprawy zdrowia trwającą 4 miesiące.

Model uwzględniał nie tylko pacjentów, którzy przechodzili przez wszystkie trzy fazy, ale również takich, u których leczenie było nieskuteczne (brak odpowiedzi lub działania niepożądane). W tym przypadku pacjenci przechodzili do kolejnej linii leczenia. Model zakłada, że pacjenci pozostają leczeni przez 6 miesięcy po poprawie stanu w fazie ostrej leczenia.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa remisji po 8 tygodniach pochodziły z przeprowadzonego przez firmę porównania pośredniego. Założono, że prawdopodobieństwo nawrotu zależy od linii leczenia. Wartości przyjęto na podstawie literatury.

Zużycie zasobów oraz koszty (koszty leków, działań niepożądanych oraz każdego ze stanów zdrowia) były oparte na opublikowanej liście leków refundowanych, analiz kosztów oraz danych NHS.

Użyteczności przyjęto za badaniem REVIVE, natomiast dekrementy użyteczności na podstawie literatury.

Wyniki z opracowania NICE 2015 przedstawiono poniżej (por. Tab. 29).

Tab. 29. Wyniki z opracowania NICE 2015.

Intervencja	Koszty, GBP, PLN	QALY	ICUR (wortioksetyna vs podany lek), GBP, PLN
wortioksetyna	971,00 GBP 4 552,24 PLN	0,694	n.d.
wenlafaksyna	964,00 GBP 4 519,42 PLN	0,675	378,00 GBP 1 772,14 PLN
sertralina	977,00 GBP	0,664	terapia zdominowana

Intercwencja	Koszty, GBP, PLN	QALY	ICUR: (wortioksetyna vs podany lek), GBP, PLN
	4 580,37 PLN		
agomelatyna	1 082,00 GBP 5 072,63 PLN	0,676	terapia zdominowana

1 GBP = 4,6882 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 22.08.2017 r.).

GBP – funt szterling; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; n.d. – nie dotyczy; NBP – Narodowy Bank Polski; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość.

6.3.2 Soini 2016

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona przez firmę Lundbeck z uwzględnieniem perspektywy fińskiego płatnika publicznego oraz perspektywy społecznej. Analiza uwzględniała symulację opieki nad pacjentem, który wymaga leczenia w II linii po nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lekiem z grupy SSRI lub SNRI. Analiza została oparta o model Markowa z modelowaniem trzech kolejnych linii. Na wejściu do modelu, pacjenci rozpoczęli leczenie w II linii. Pacjenci mogli osiągnąć remisję, wejść do fazy podtrzymującej lub przejść do kolejnej linii leczenia w przypadku wycofania związanego z AE lub braku remisji. Krótkie zdarzenia niepożądane mogły się pojawiać do ósmego tygodnia u pacjentów z lub bez remisji. Zdarzenia niepożądane były niezależne w modelu, więc każdy pacjent mógł mieć ich wiele. W fasie podtrzymującej, pacjenci uzyskujący stan remisji mogli doświadczać długich zdarzeń niepożądanych oraz kontynuować symulację: pozostając przy tej samej terapii, zmniejszając dawkę przyjmowanego leku, przerywając leczenie lub zmieniając leczenie na inny lek przeciwdepresyjny. Podczas fazy podtrzymującej, wszyscy pacjenci w stanie remisji byli narażeni na ryzyko nawrotu przez kolejne 6 miesięcy. W przypadku nawrotu, pacjenci zmieniali leczenie na kolejną linię. Jeżeli pacjenci nie doświadczali nawrotu w ciągu tych 6 miesięcy, byli traktowani jako wyleczeni. Cykl w modelu trwał 2 miesiące. Uwzględniono całkowity horyzont 12 miesięcy.

Wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków oparto głównie o wyniki badania REVIVE oraz porównania pośredniego. Inne wartości kliniczne pochodziły z odnalezionej literatury. Wartości dotyczące użyteczności oparto na badaniu REVIVE i danych fińskich. Ceny i zużycie zasobów również pochodziło z dostępnych danych fińskich.

Wyniki z badania Soini 2016 zestawiono poniżej (por. Tab. 30).

Tab. 30. Wyniki z opracowania Soini 2016.

Intercwencja	Koszty, EUR, PLN	QALY	ICUR: (wortioksetyna vs podany lek), EUR, PLN
całkowite koszty bezpośrednie			
wortioksetyna	2 833,00 EUR 12 117,31 PLN	0,7523	n.d.
wenlafaksyna	2 943,00 EUR 12 587,80 PLN	0,7272	terapia zdominowana
sertralina	3 070,00 EUR 13 131,00 PLN	0,7247	terapia zdominowana
agomelatyna	3 056,00 EUR 13 071,12 PLN	0,7388	terapia zdominowana

Intervencja	Koszty, EUR, PLN	QALY	ICUR: (wortiooksetyna vs. porównany lek), EUR, PLN
całkowite koszty po 90 dniach (uwzględniające koszty absenteizmu)			
wortiooksetyna	7 309,00 EUR 31 262,05 PLN	0,7523	n.d.
wenlafaksyna	7 918,00 EUR 33 866,87 PLN	0,7272	terapia zdominowana
sertralina	8 461,00 EUR 36 189,39 PLN	0,7247	terapia zdominowana
agomelatyna	8 159,00 EUR 34 897,67 PLN	0,7388	terapia zdominowana

1 EUR = 4,2772 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 22.08.2017 r.).

EUR – euro; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; n.d. – nie dotyczy; NBP – Narodowy Bank Polski; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość.

6.3.3 Podsumowanie

W odnalezionych analizach ekonomicznych terapię wortiooksetyną porównywano do wszystkich komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie. W analizie NICE 2015, ICUR porównania z wenlafaksyną wyszedł ok 1772 PLN, co plasuje się dużo przed progiem opłacalności. W przypadku pozostałych porównań, a więc do agomelatyny i sertraliny wortiooksetyna była technologią dominującą. Jeszcze bardziej pozytywne wyniki uzyskano w analizie Soini 2016, gdzie wortiooksetyna była technologią dominującą, zarówno w porównaniu z wenlafaksyną, jak i z sertralina i agomelatyną.

7 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazy PubMed i Cochrane. Przeszukanie przeprowadzono 07.11.2018 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 31 i Tab. 32:

Do przeglądu włączano analizy ekonomiczne, przeprowadzone w populacji pacjentów z MDD, w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Opracowania w których populację zawężano np. do osób starszych, bądź podawano wyniki jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia. Zdecydowano, że badania przeprowadzone w zawężonych populacjach nie będą dobrze odzwierciedlać charakterystyki analizowanej populacji.

Tab. 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018 r.

Identyfikator za- pytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	utilit*	131 219
#2	"quality of life"	286 491
#3	hrqol	343 307
#4	#2 or #3	343 307
#5	standard gamble	1 375
#6	time trade-off	4 558
#7	hui?	17 506
#8	SF-36	18 393
#9	EQ-5D	6 391
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	46 706
#11	#10 and #4 or #1	198 605
#12	"Depression"[Mesh]	104 711
#13	"Depressive Disorder"[Mesh]	100 832
#14	"Depressive Disorder, Major"[Mesh]	26 661
#15	#12 or #13 or #14	195 570
#16	adverse	1 919 501
#17	recovery	435 709
#18	relapse	513 732
#19	remission	139 902
#20	#16 or #17 OR #18 or 19	2 732 069
#21	#20 and #15 and #11	505

Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018 r.

Identyfikator: zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	utilit*	12 049
#2	"quality of life"	71 848
#3	hrqol	3 704
#4	#2 or #3	71 977
#5	standard gamble	298
#6	time trade-off	394
#7	hui?	971
#8	SF-36	7 139
#9	EQ-5D	3 159
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	11 147
#11	#10 and #4	7 979
#12	#11 or #1	19 082
#13	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	9 896
#14	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	10 298
#15	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	4 034
#16	#13 or #14 or #15	17 750
#17	adverse	242 768
#18	"remission"	23 248
#19	relapse	22 277
#20	"recovery"	43 359
#21	#17 or #18 or #19 or #20	299 973
#22	#21 and #16 and #12	211
	Cochrane Reviews	82
	Trials	129

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla poniższych stanów zdrowia w depresji:
 - wartości początkowej dla depresji,
 - remisji,
 - nawrotu,
 - wyzdrowienia,
 - zdarzeń niepożądanych tj. zaburzenia seksualne, suchość w ustach, mdłości, pocenie się, śnolencja, ból głowy, biegunka, bezsenność, zawroty głowy, wzrost masy ciała,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

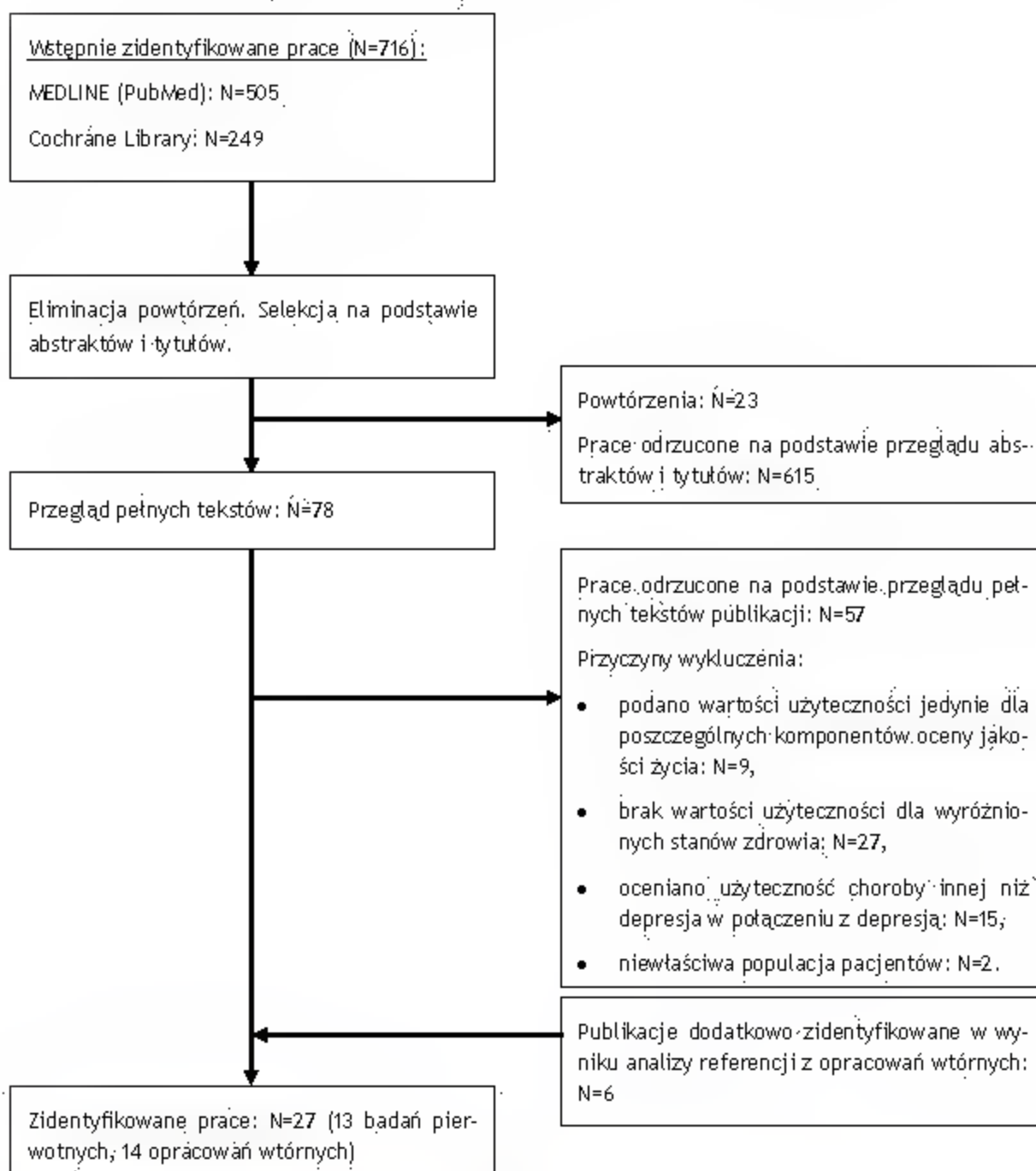
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 716 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 23 powtórzeń, zidentyfikowano 78 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 57 zostało wykluczonych z analizy. Pozostałe 21 prac włączono do przeglądu. W wyniku analizy referencji z opracowań wtórnych, odnaleziono dodatkowo sześć publikacji, które włączono do przeglądu. Wśród badań włączonych do opracowania było 13 badań pierwotnych oraz 14 opracowań wtórnych. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 33. i Tab. 34.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 89)

Rys. 89. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 33) oraz wykluczonych (por. Tab. 34) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 33. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
OPRACOWANIA WTÓRNE		
1.	Annemans 2014	Annemans L, Brignone M, Druais S, De Pauw A, Gauthier A, Demuyttenaere K. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical treatment options in the

Nr.	Oznaczenie	Publikacja
		first-line management of major depressive disorder in Belgium. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2014;32(5):479-93.
2.	Armstrong 2007	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;23(2):251-8.
3.	Armstrong 2008	Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2008;24(4):1115-21.
4.	Aziz 2005	Aziz M, Mehringer AM, Mozurkewich E, Razik GN. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who responded to a course of electroconvulsive therapy: results from a decision analytic model. <i>Can J Psychiatry</i> . 2005;50(7):389-97.
5.	Benedict 2010	Benedict A, Arellano J, Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. <i>Journal of Affective Disorders</i> . 2010;150(1-3):94-104.
6.	Hatziandreu 1994	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;5(3):249-68.
7.	Kamlet 1995	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;16(1):17-40.
8.	Revicki 1995	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;8(6):524-40.
9.	Simon 2006	Simon J, Pilling S, Burbeck R, Goldberg D. Treatment options in moderate and severe depression: decision analysis supporting a clinical guideline. <i>Br J Psychiatry</i> . 2006;189:494-501.
10.	Siskind 2010	Siskind D, Araya R, Kim J. Cost-effectiveness of improved primary care treatment of depression in women in Chile. <i>Br J Psychiatry</i> . 2010;197(4):291-6.
11.	Sobocki 2008	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. <i>Int J Clin Pract</i> . 2008;62(4):623-32.
12.	Soini 2016	Soini E, Hallinen T, Brignone M, Campbell R, Diamond F, Cure S, Aalto-Setälä M, Danchenko N, Koponen H, Kolasa K. Cost-utility analysis of vortioxetine versus agomelatine, bupropion SR, sertraline and venlafaxine XR after treatment switch in major depressive disorder in Finland. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2017;17(3):293-302.
13.	Sullivan 2004	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(13):911-32.
14.	Vataire 2014	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;17(2):183-95.
BADANIA PIERWOTNE		
15.	Kongsakon 2005	Kongsakon R. The functioning and quality of life of depressive patients with 12 weeks of psychiatric care. <i>J Med Assoc Thai</i> . 2005;88(9):1261-6.

Nr.	Oznaczenie	Publikacja
16.	Mann 2008	Mann R, Gilbody S, Richards D. Putting the 'Q' in depression QALYs: a comparison of utility measurement using EQ-5D and SF-6D health related quality of life measures. <i>Social psychiatry and psychiatric epidemiology</i> . 2009;44(7):569-578.
17.	Revicki 1998	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(1):25-36.
18.	REVIVE	Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomized, 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. <i>Hum Psychopharmacol Clin Exp</i> ;2014;29(5):470-482.
19.	Sackett 1978	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.
20.	Sapin 2004	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.
21.	Sobocki 2006	Sobocki P, Ekman M, Ågren H, Runeson B, Jonsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. <i>Int J Clin Pract</i> . 2006;60(7):791-8.
22.	Sobocki 2007	Sobocki P, Ekman M, Ågren H, Krakau I, Runeson B, Martensson B, et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. <i>Value Health</i> . 2007;10(2):153-60.
23.	Trivedi 2010	Trivedi MH, Dunner DL, Kornstein SG, Thase ME, Zajecka JM, Rothschild AJ, Friedman ES, Shelton RC, Keller MB, Kocsis JH, Gelenberg A. Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release. <i>J Affect Disord</i> . 2010;126(3):420-9.
24.	Zou 2010	Zou YF, Wang Y, Liu P, Feng XL, Wang BY, Zang TH, Yu X, Wei J, Liu ZC, Liu Y, Tao M, Li HC, Li KQ, Hu J, Li M, Zhang KR, Ye DQ, Xu XP. Association of BDNF Val66Met polymorphism with both baseline HRQOL scores and improvement in HRQOL scores in Chinese major depressive patients treated with fluoxetine. <i>Hum Psychopharmacol</i> . 2010;25(2):145-52.
25.	Biesheuvel-Leliefeld 2017	Biesheuvel-Leliefeld KEM, Dijkstra-Kersten SMA, van Schaik DJF, van Marwijk HWJ, Smit F, van der Horst HE, Bockting CLH. Effectiveness of Supported Self-Help in Recurrent Depression: A Randomized Controlled Trial in Primary Care. <i>Psychother Psychosom</i> . 2017;86(4):220-230.
26.	Wikberg 2017	Wikberg C, Westman J, Petersson EL, Larsson ME, André M, Eggertsen R, Thorn J, Ågren H, Björkelund C. Use of a self-rating scale to monitor depression severity in recurrent GP consultations in primary care - does it really make a difference? A randomised controlled study. <i>BMC Fam Pract</i> . 2017;18(1):6.
27.	Yang 2017	Yang WC, Lin CH, Wang FC, Lu MJ. Factors related to the improvement in quality of life for depressed inpatients treated with fluoxetine. <i>BMC Psychiatry</i> . 2017;17(1):309.

Tab. 34. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Allsup SJ, Gosney MA. Anxiety and depression in an older research population and their impact on clinical outcomes in a randomised controlled trial. <i>Postgrad Med J</i> . 2002;78(925):674-7.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
2.	Anderson RT, Baran RW, Erickson P, Revicki DA, Dietz B, Gooch K. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. <i>Quality of life-research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation</i> . 2014;23(3):877-86.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
3.	Bech P. Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants? <i>CNS Drugs</i> . 2005;19(4):313-24.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
4.	Berlim MT, Van den-Eynde F, Tovar-Perdomo S, Chachamovich E, Zangen A, Turecki G. Augmenting antidepressants with deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in treatment-resistant major depression. <i>World J Biol Psychiatry</i> . 2014;15(7):570-8.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
5.	Brettschneider C, Djadran H, Härter M, Löwe B, Riedel-Heller S, König HH. Cost-utility analyses of cognitive-behavioural therapy of depression: a systematic review. <i>Psychother Psychosom</i> . 2015;84(1):6-21.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
6.	Buecking B, Struwer J, Waldermann A, Horstmann K, Schubert N, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R, Bohl K, Ruchholtz S, Blümel C. What determines health-related quality of life in hip fracture patients at the end of acute care?--a prospective observational study. <i>Osteoporos Int</i> . 2014;25(2):475-84.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
7.	Casañas R, Catalán R, Val JL, Real J, Valero S, Casas M. Effectiveness of a psycho-educational group program for major depression in primary care: a randomized controlled trial. <i>BMC psychiatry</i> . 2012;12(230):230.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. Jedynie zmiany użyteczności.
8.	Croom KF, Plosker GL. Spotlight on the pharmacoeconomics of escitalopram in depression. <i>CNS Drugs</i> . 2004;18(7):469-73.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
9.	Dickens CM, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, Creed FH. Contribution of depression and anxiety to impaired health-related quality of life following first myocardial infarction. <i>Br J Psychiatry</i> . 2006;189:367-72.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
10.	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;55(9):1325-32.	Niewłaściwa populacja pacjentów - podgrupa starszych pacjentów z MDD.
11.	Doraśwamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE. The spectrum of quality-of-life impairments in recurrent geriatric depression. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> . 2002;57(2):M134-7.	Niewłaściwa populacja pacjentów - podgrupa starszych pacjentów z MDD.
12.	Ettinger A, Reed M, Cramer J; Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. <i>Neurology</i> . 2004;63(6):1008-14.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13.	Gual A, Balcells M, Torres M, Madrugal M, Diez T, Serrano L. Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: a randomized controlled trial.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
14.	Haagsma JA, Scholten AC, Andriessen TM, Vos PE, Van Beek EF, Polinder S. Impact of depression and post-traumatic stress disorder on functional outcome and health-related quality of life of patients with mild traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2015;32(11):853-62.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
15.	Hakkaart-van Roijen L, Straten A, Al M, Rutten F, Donker M. Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety (Structured abstract). British Journal of Psychiatry. 2006;188(2):323-329.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
16.	Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, Mohr DC. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. Quality of life research. 2005;14(3):695-703.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
17.	Heiligenstein JH, Ware JE, Beusterien KM, Roback PJ, Andrejasich C, Tollefson GD. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. International psychogeriatrics. 1995; Suppl 7:125-137.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
18.	Hollinghurst S, Carroll FE, Abel A, Campbell J, Garland A, Jerrom B, Kessler D, Kuyken W, Morrison J, Ridgway N, Thomas L, Turner K, Williams C, Peters TJ, Lewis G, Wiles N. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: economic evaluation of the CoBaT Trial. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2014;204(1):69-76.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
19.	Hopko DR, Armento ME, Robertson SM, Ryba MM, Carvalho JP, Colman LK, Mullane C, Gawrysiak M, Bell JL, McNulty JK, Lejuez CW. Brief behavioral activation and problem-solving therapy for depressed breast cancer patients: randomized trial. Journal of consulting and clinical psychology. 2011;79(6):834-49.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
20.	Hung CI, Liu CY, Yang CH, Wang SJ. Negative impact of migraine on quality of life after 4 weeks of treatment in patients with major depressive disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2012;66(1):8-16.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
21.	Ijff MA, Huijbregts KM, Marwijk HW, Beekman AT, Hakkaart-van Roijen L, Rutten FF, Unützer J, Feltz-Cornelis CM. Cost-effectiveness of collaborative care including PST and an antidepressant treatment algorithm for the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomised clinical trial. BMC health services research. 2007;7:34.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
22.	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;151(1):59-65.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23.	Kraus MA, Fluck RJ, Weinhandl ED, Kansal S, Copland M, Komenda P, Finkelstein FO. Intensive Hemodialysis and Health-Related Quality of Life. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2016;68(5S1):S33-S42.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
24.	Kroenke K, Messina N, Benattia I, Graepel J, Musgnung J. Venlafaxine extended release in the short-term treatment of depressed and anxious primary care patients with multisomatoform disorder. <i>Journal of clinical psychiatry.</i> 2006;67(1):72-80.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
25.	Małyszczak K, Ingot M, Pawłowski T, Czarnecki M, Rymer W, Andrzej K. Depressive symptoms during treatment with interferon alpha for HCV infection--preliminary report. <i>Psychiatr Pol.</i> 2006;40(4):799-808.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
26.	McCall WW, Rosenquist PB, Kimball J, Haskett R, Isenberg K, Prudic J, Lasater B, Sackeim HA. Health-related quality of life in a clinical trial of ECT followed by continuation pharmacotherapy: effects immediately after ECT and at 24 weeks. <i>J ECT.</i> 2011;27(2):97-102.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
27.	Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. <i>Mov Disord.</i> 2009;24(9):1325-32.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
28.	Miner CM, Brown EB, Gonzales JS, Munir R. Switching patients from daily citalopram, paroxetine, or sertraline to once-weekly fluoxetine in the maintenance of response for depression. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2002;63(3):232-40.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
29.	Molina L, Recinos B, Paz B, Rovelo M, Elias Rodriguez FE, Calderón J, Arellano A, Pomata S, Rey MW, Perez-Lloret S. Factors Related to Early Clinical Effects of Quetiapine Extended-Release: A Multinational, Prospective, Observational Study. <i>Clin Drug Investig.</i> 2016 Jun;36(6):491-7.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
30.	Moréy E, Thácher JA, Craighead WE. Patient preferences for depression treatment programs and willingness to pay for treatment. <i>J Ment Health Policy Econ.</i> 2007;10(2):73-85.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. Jedynie zmiany użyteczności.
31.	Nickel C, Lahmann C, Tritt K, Muehlbacher M, Kaplan P, Kettler C, Krawczyk J, Loew TH, Rother WK, Nickel MK. Topiramate in treatment of depressive and anger symptoms in female depressive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of affective disorders.</i> 2005;87(2-3):243-252.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
32.	Oliveira CM, Costa SP, Costa LC, Pinheiro SM, Lacerda GA, Kubrusly M. Depression in dialysis patients and its association with nutritional markers and quality of life. <i>J Nephrol.</i> 2012;25(6):954-61.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
33.	Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. <i>BMC Fam Pract.</i> 2007 ;8:34.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
34.	Patten SB, Newman S, Becker M, Riddell C, Metz L. Disease management for depression in an MS clinic. <i>Int J Psychiatry Med.</i> 2007;37(4):459-73.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
35.	Pattison N, O'Gara G, Rattray J. After critical care: patient support after critical care. A mixed-method longitudinal study using email interviews and questionnaires. <i>Intensive Crit Care Nurs.</i> 2015 Aug;31(4):213-22.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
36.	Pizzi LT, Jutkowitz E, Frick KD, Suh DC, Prioli KM, Gitlin LN. Cost-effectiveness of a community-integrated home-based depression intervention in older African Americans. <i>Journal of the American Geriatrics Society.</i> 2014;62(12):2288-95.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
37.	Pyne J M, Rost K M, Zhang M, Williams D K, Smith J, Fortney J. Cost-effectiveness of a primary care depression intervention. <i>Journal of General Internal Medicine.</i> 2003;18(8):432-441.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
38.	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;16(28):1-130.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
39.	Shawyer F, Enticott JC, Özmen M, Inder B, Meadows GN. Mindfulness-based cognitive therapy for recurrent major depression: a 'best buy' for health care? <i>Australian and New Zealand journal of psychiatry.</i> 2016;50(10):1001-1013.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
40.	Skärsäter I, Rayens MK, Peden A, Hall L, Zhang M, Agren H, Prochazka H. Sense of coherence and recovery from major depression: a 4-year follow-up. <i>Arch Psychiatr Nurs.</i> 2009;23(2):119-27.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
41.	Small GW, Birkett M, Meyers BS, Koran LM, Bystritsky A, Nemeroff CB. Impact of physical illness on quality of life and antidepressant response in geriatric major depression. Fluoxetine Collaborative Study Group. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 1996;44(10):1220-5.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
42.	Stefanczyk-Sapieha L, Oneschuk D, Demas M. Intravenous ketamine "burst" for refractory depression in a patient with advanced cancer. <i>J Palliat Med.</i> 2008;11(9):1268-71.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
43.	Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, on behalf of the Dutch Disability Weights (DDW) Group. Disability weights for diseases. A modified protocol and results for a Western European region. <i>European Journal of Public Health.</i> 2000;10(1):24-30.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
44.	Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, Van Zyl LT, Swedberg K, Forman LM, Gaffney M, Glassman AH; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. <i>Am J Cardiol.</i> 2003;92(11):1271-6.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
45.	Underwood M, Lamb SE, Eldridge S, Sheehan B, Slowther A, Spencer A, Thorogood M, Atherton N, Bremner SA, Devine A, Diaz-Ordaz K, Ellard DR, Potter R, Spanjers K, Taylor SJ. Exercise for depression in care home residents: a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis (OPERA). <i>Health Technol Assess.</i> 2013;17(18):1-281.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
46.	Variā I, Venkataraman S, Hellegers C, Gersing K, Doraiswamy PM. Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health-related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders: a pilot study. <i>Psychopharmacol Bull</i> . 2007;40(1):47-56.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
47.	Walker V, Streiner DL, Novosel S, Rocchi A, Levine MA, Dean DM. Health-related quality of life in patients with major depression who are treated with moclobemide. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 1995;15(4 Suppl 2):60S-67S.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
48.	Watzke B, Heddaeus D, Steinmann M, König HH, Wegscheider K, Schulz H, Härter M. Effectiveness and cost-effectiveness of a guideline-based stepped care model for patients with depression: study protocol of a cluster-randomized controlled trial in routine care. <i>BMC Psychiatry</i> . 2014;14:230.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
49.	Wells KB, Sherbourne CD. Functioning and utility for current health of patients with depression or chronic medical conditions in managed, primary care practices. <i>Arch Gen Psychiatry</i> . 1999;56(10):897-904.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
50.	Wiles N, Thomas L, Abel A, Barnes M, Carroll F, Ridgway N, Sherlock S, Turner N, Button K, Odoni L, Metcalfe C, Owen-Smith A, Campbell J, Garland A, Hollinghurst S, Jerrom B, Kessler D, Kuyken W, Morrison J, Turner K, Williams C, Peters T, Lewis G. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBaT randomised controlled trial. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> . 2014;18(31):1-167, VII-VIII.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
51.	Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. <i>Bipolar Disord</i> . 2004;6(5):379-85.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
52.	Snedecor SJ, Botteman MF, Schaefer K, Sarocco P, Barry N, Pickard AS. Economic outcomes of eszopiclone treatment in insomnia and comorbid major depressive disorder. <i>J Ment Health Policy Econ</i> . 2010;13(1):27-35.	Oceniano użyteczność choroby innej niż depresja w połączeniu z depresją.
53.	Žikić TR, Divjak I, Jovičević M, Semnic M, Slankamenac P, Žarkov M, Žikić M. The effect of post stroke depression on functional outcome and quality of life. <i>Acta Clin Croat</i> . 2014;53(3):294-301.	Podano wartości użyteczności jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia.
54.	Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018, Issue 3. Art. No.: CD004046.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
55.	NCT01583400. Enhanced Collaborative Depression Treatment in Primary Care: the RESPECT-D-E Trial. 2012. https://clinicaltrials.gov/show/nct01583400 , ostatni dostęp: 07.11.2018 r.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
56.	NCT03170362. PRIME Care (PRrecision Medicine In MEntal Health Care). https://clinicaltrials.gov/show/nct03170362 , ostatni dostęp: 07.11.2018 r.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
57.	Lv L, Wang FY, Ma XX, Li ZH, Huang SP, Shi ZH, Ji HJ, Bian LQ, Zhang BH, Chen T, Yin XL, Tang XD. Efficacy and safety of Xiangsha Liujunzi granules for functional dyspepsia: A multi-center randomized double-blind placebo-controlled clinical study. <i>World J Gastroenterol</i> . 2017;23(30):5589-5601.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

7.3 Omówienie włączonych prac

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań pierwotnych wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 35). Jedynie w kilku publikacjach wykorzystano preferowaną metodę pomiaru użyteczności – kwestionariusz EQ-5D. Przy parametryzacji modelu zdecydowano się wykorzystać wartości najbardziej dopasowane do uwzględnianych stanów zdrowia, tak aby pochodziły one z jak najmniejszej liczby źródeł. Ostatecznie w analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać wartości z badania REVIVE, Sobocki 2006 oraz Sullivan 2004 do parametryzacji zdarzeń niepożądanych.

Tab. 35. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Biesheuvel-Le-liefeld 2017	populacja: osoby dorosłe z MDD w całkowitej lub częściowej remisji; metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D, SF-12	remisja: zdrowie psychiczne (SF-12)=53,5 (SD=11,9) zdrowie fizyczne (SF-12)=58,5 (SD=11,6) EQ-5D=0,77 (SD=0,2)	Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu.
Kongsakon 2005	populacja: kobiety i mężczyźni w wieku 18-65 lat z nowym epizodem depresji o ciężkości choroby >18 pkt w skali HAM-D; metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusz SF-36;	depresja początkowa: średnia=445,99 (SD=81,03)	Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu. Metoda oceny jakości życia - kwestionariusz SF-3D.
Mann 2008	populacja: pacjenci zdiagnozowani z MDD, zgodnie z kryteriami DSM-IV metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusze EQ-5D i SF-6D, na podstawie których oszacowano użyteczności z wykorzystaniem algorytmu brytyjskiego MVH A1 oraz algorytmu Braziera SF-6D;	depresja początkowa: EQ-5D: średnia=0,516 (SD=0,29); mediana=0,656 (IQR=0,28-0,74); SF-6D: średnia=0,568 (SD=0,08); mediana=0,568 (IQR=0,53-0,61);	Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu.
Revicki 1998	populacja: kobiety lub mężczyźni w wieku 18-65 lat z diagnozą MDD wg kryteriów DSM-III-R w ciągu ostatnich 6 miesięcy;	ostra depresja nieleczona: średnia=0,74 (SD=0,22); umiarkowana depresja leczona: nefazodonidem: średnia=0,63 (SD=0,23),	Z uwzględnionych w badaniu stanów zdrowia, w niniejszym modelu występują dwa: depresja nieleczona oraz remisja nieleczona. W opracowaniu

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
	<p>metoda pomiaru użyteczności: pacjenci z MDD metodą SG oceniali jakość życia hipotetycznych stanów zdrowia związanych z MDD; otrzymane wartości zostały rekalkulowane względem wartości użyteczności dla nieleczzonej depresji;</p>	<p>fluoksetyna: średnia=0,63 (SD=0,19), imipramina: średnia=0,55 (SD=0,03), łagodna depresja leczona: nefazodonidem: średnia=0,73 (SD=0,21), fluoksetyna: średnia=0,70 (SD=0,20), imipramina: średnia=0,64 (SD=0,20), remisja, leczenie podtrzymujące: nefazodonidem: średnia=0,83 (SD=0,13), fluoksetyna: średnia=0,80 (SD=0,15), imipramina: średnia=0,72 (SD=0,17); remisja nie leczona: średnia=0,86 (SD=0,16)</p>	<p>użyto jednak niepreferencyjnej metody oceny jakości życia – metodę loterii.</p>
REVIVE	<p>populacja: pacjenci z MDD po nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami z grup SSRI lub SNRI w odpowiednich dawkach przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; metoda pomiaru użyteczności: przy użyciu kwestionariusza EQ-5D;</p>	<p>Depresja wyjściowa (po niepowodzeniu terapii w ramach I linii): 0,54 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.</p>	<p>Wartości zostały wykorzystane w modelu.</p>
Sackett 1978	<p>populacja: osoby, które porozumiewały się po angielsku, nie były zbyt chore by uczestniczyć w badaniu; metoda pomiaru użyteczności: użyteczność była oceniana z użyciem techniki TTO;</p>	<p>depresja: 0,44</p>	<p>Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu.</p>
Sapin 2004	<p>populacja: pacjenci w wieku min. 18 lat, po konsultacji z lekarzem w sprawie pojawienia się epizodu MDD zgodnie z kryteriami DAM-IV</p>	<p>Użyteczność wyjściowa pacjentów z depresją w badaniu wynosiła w zależności od odpowiedzi i osiągnięcia remisji (po 2 miesiącach) od 0,21 do 0,35. remisja zmierzona w 8 tygodniu (zakłada się osiągnięcie</p>	<p>Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości.</p>

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
	<p>metoda pomiaru użyteczności: jakość życia oceniono z wykorzystaniem kwestionariuszy SF-36, QLDS i EQ-5D;</p>	<p>remisji po miesiącu): średnia=0,76 (SD=0,18) brak remisji zmierzony w 8 tygodniu (zakłada się brak osiągnięcia remisji po miesiącu): średnia=0,54 (SD=0,26) faza podtrzymująca: remisja 2-8 miesiąc: 0,85 (0,13) nawrót 2-8 miesiąc: 0,65 brak objawów choroby (wyzdrowienie) 8-12 miesiąc: średnia=0,85 (0,13)</p>	
Sobocki 2006	<p>populacja: pacjenci z depresją powyżej 18 roku życia, którzy zaczęli nowe lub zmienili leczenie przeciwdepresyjne; metoda pomiaru użyteczności: jakość życia była oceniana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D;</p>	<p>remisja po 6 miesiącach: średnia=0,81 (95% CI=0,77-0,83); brak remisji po 6 miesiącach: średnia=0,57 (95% CI=0,52-0,60)</p>	Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie.
Sobocki 2007	<p>populacja: pacjenci z depresją powyżej 18 roku życia, którzy zaczęli nowe lub zmienili leczenie przeciwdepresyjne; metoda pomiaru użyteczności: jakość życia była oceniana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D; wykorzystano wartości referencyjne wg publikacji Dolan 1995;</p>	<p>depresja łagodna: średnia=0,60 (95% CI=0,54-0,65); depresja umiarkowana: średnia=0,46 (95% CI=0,30-0,48); depresja ciężka: średnia=0,27 (95% CI=0,21-0,34);</p>	Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu.
Trivedi 2010	<p>populacja: pacjenci z MDD wg kryteriów DSM-MD-IV powyżej 18 roku życia; metoda pomiaru użyteczności: jakość życia badano z wykorzystaniem kwestionariuszy: <i>Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire</i> (Q-LES-Q), <i>Life Enjoyment Scale</i>, <i>Short Version</i> (LES-S), <i>Social Adjustment Scale – Self-Report</i></p>	<p>depresja nieleczona: Q-LES-Q (placebo, faza podtrzymująca A): średnia=75,7 (SD=1,1); Q-LES-Q (wenlafaksyna, faza podtrzymująca A): średnia=76,8 (SD=1,1); LES-S (placebo, faza podtrzymująca A): średnia=68,1 (SD=1,9); LES-S (wenlafaksyna, faza podtrzymująca A): średnia=70,3 (SD=1,9);</p>	Jakość życia mierzona innymi kwestionariuszami niż EQ-5D.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
	(SAS-SR), <i>Short Form Health Survey</i> (SF-36) oraz <i>Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation</i> (LIFE)	Q-LES-Q (placebo, faza podtrzymująca B): średnia=76,1 (SD=1,8); Q-LES-Q (wenlafaksyna, faza podtrzymująca B): średnia=76,7 (SD=1,8); LES-S (placebo, faza podtrzymująca B): średnia=66,7 (SD=3,6); LES-S (wenlafaksyna, faza podtrzymująca B): średnia=67,6 (SD=3,4);	
Wikberg 2017	populacja: osoby dorosłe z MDD; metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	depresja początkowa: średnia ≈0,38	Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu.
Yang 2017	populacja: osoby dorosłe z MDD; metoda pomiaru użyteczności: SF-36; HAMD-17	depresja początkowa: HAMD-17=31,4 (SD=6,4)	Oceniano tylko jeden stan zdrowia uwzględniony w modelu.
Zou 2010	populacja: pacjenci z MDD wg kryteriów DSM-IV; metoda pomiaru użyteczności: brak precyzyjnej informacji	pacjenci z depresją w zależności od genotypu: mediana=39,2/54,3/44,6 (IQR=27,7-48,9/42,7-72,2/29,6-54,8)	Brak precyzyjnej informacji dot. metody pomiaru użyteczności. Wartości użyteczności tylko dla pojedynczego stanu zdrowia.

IQR – rozstęp ćwiartkowy; MDD – ciężkie zaburzenia depresyjne; SD – odchylenie standardowe; SG – metoda loterii.

Na podstawie opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego (por. Tab. 36.) oceniano źródła pierwotne wykorzystanych wartości użyteczności oraz zestawy użyteczności przyjęte do parametryzacji stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu. Na podstawie opracowania wtórnego Sullivan 2004 przyjęto parametryzację zdarzeń niepożądanych w modelu.

Tab. 36. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Wartości użyteczności przyjęte w modelu	Źródło
Annemans 2014	brak remisji: średnia=0,57 (95% CI=0,52-0,60); remisja: średnia=0,81 (95% CI 0,77-0,83)	Sobocki 2006
Armstrong 2007	epizod depresji: 0,424; biegunka: -0,011; zaburzenie ejakulacji: -0,01225; ból głowy: -0,02875; bezsennność: -0,03225; nudności: -0,0162;	brak informacji
Armstrong 2008	leczona depresja: 0,848; nieleczone depresja: 0,58;	brak informacji

Opracowanie	Wartości użyteczności przyjęte w modelu	Źródło
	dekrementy: suchość w ustach: 0; zaburzenia ejakulacji: -0,129; nudności: -0,065; pocenie się: 0; senność: 0; ból głowy: -0,115; biegunka: -0,044; bezsenność: -0,129; zawroty głowy: -0,129; anoreksja: -0,086; zaparcia: -0,065; wymioty: -0,065; wymioty z duloksetyną: 0,089;	
Aziz 2005	depresja: 0,43 (przedział=0,20-0,80); częściowa depresja: 0,55 (przedział=0,40-0,90);	Hatziandreu 1994; Mažumdar 1996 Judd 1996
Benedict 2010	remisja: 0,79; odpowieź na leczenie: 0,38; brak odpowiedzi na leczenie: -0,55;	Revicki 1998
Hatziandreu 1994	leczenie depresji lekami SSRI: średnia=0,78 (przedział=0,75-0,85); leczenie depresji lekami TCA: średnia=0,66 (przedział=0,40-0,90); remisja (terapia podtrzymująca): średnia=0,91 (przedział=0,85-0,95); remisja (bez terapii): średnia=0,95 (przedział=0,95)	panel ekspertów
Kamlet 1995	depresja: średnia=0,44 (SD=0,024)	Sackett 1978
Revicki 1995	remisja, pacjenci nieleczeni: 0,895; nieleczona depresja: 0,306;	zbadano na potrzeby publikacji, wykorzystano metodę loterii
Simon 2006	ciężka depresja: 0,30 (95% CI=0,23-0,37); umiarkowana depresja: 0,63 (95% CI=0,58-0,68); remisja (pacjenci leczeni): 0,80 (95% CI=0,76-0,84); remisja (pacjenci nieleczeni): 0,86 (95% CI=0,82-0,90);	Revicki 1998
Siskind 2010	depresja nieleczona: 0,62 (przedział=0,40-0,80);	Chisholm 2004 Stouthard 2000
Sobocki 2008	epizod depresji: 0,57 (95% CI=0,52-0,61); remisja: 0,81 (95% CI=0,78-0,84);	Sobocki 2006
Soini 2016	depresja: 0,51; remisja po 8 tyg.: 0,76; brak remisji po 8 tyg.: 0,55;	REVIVE
Sullivan 2004	zaburzenia żołądkowo-jelitowe: -0,065 (95% CI=-0,049;-0,082);	użyteczności określone na

Opracowanie	Wartości użyteczności przyjęte w modelu	Źródło
	biegunka: -0,44 (95% CI=-0,034;-0,056); niestrawność: -0,086 (95% CI=-0,065;-0,109); nudności: -0,065 (95% CI=-0,049;-0,082); zaparcia: -0,065 (95% CI=-0,049;-0,082); zaburzenia seksualne: -0,049 (95% CI=-0,037;-0,062); pobudzenie: -0,129 (95% CI=-0,098; -0,162); bezsenność: -0,129 (95% CI=-0,098; -0,162); niepokój: -0,129 (95% CI=-0,098; -0,162); senność: -0,085 (95% CI=-0,065; -0,107); ból głowy: -0,115 (95% CI=-0,087; -0,144); nieleczona depresja: -0,268 (95% CI=-0,205; -0,341); depresja leczona: 0,848 (95% CI=-0,971-0,514);	potrzeby publikacji – założenia; wartości wykorzystane w modelu
Vatâiré 2014	depresja umiarkowana: 0,33; częściowa odpowiedź: 0,72;	Sapin 2004

CI.– przedział ufności, SD – odchylenie standardowe.

8 Aneks 3. 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

Pacjenci po niepowodzeniu terapią lekiem SSRI lub SNRI zaczynają stosowanie innego leku przeciwdepresyjnego w ramach tzw. II linii leczenia (uwzględnione leki to: wortioksetyna, sertralina, wenlafaksyna albo agomelatyna). W modelu ekonomicznym rozważane są dwie fazy dużego epizodu depresyjnego – faza ostra, trwająca 8 tygodni, na koniec której następuje ocena pacjentów pod względem osiągnięcia stanu remisji, oraz faza podtrzymująca u pacjentów z remisją, trwająca następnie do 6 miesięcy.

1. **FAZA OSTRA (0-8 tyg.)** Bardzo proszę o określenie **przeciętnych** zasobów zużytych w związku z leczeniem pacjentów w czasie fazy ostrej (2 miesiące). W oszacowaniu proszę nie uwzględniać zużycia leków przeciwdepresyjnych oraz leczenia ich działań niepożądanych występujących w tej fazie (zaburzenia seksualne, suchość w ustach, mdłości, pocenie się, bóle głowy, somnolencja, biegunka, bezsenność, zawroty głowy).

Proszę o wymienienie procedur stosowanych w czasie fazy ostrej osobno wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję w tym czasie, i wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji.

	Pacjent osiągnął remisję		Pacjent nie osiągnął remisji	
Faza ostra	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej (2 miesiące) wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej (2 miesiące) wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację
Konsultacje lekarskie				

Lekarz ogólny				
Psychiątra				
Psychoterapeuta				
Pielęgniarka w domu				
Hospitalizacje				
Oddział psychiatryczny				
Oddział ogólny				
Oddział chirurgii				
Izba przyjęć				
Hospitalizacja jednodniowa				
Inne				

Uwagi:

.....

.....

.....

.....

.....

2. **FAZA PODTRZYMUJĄCA (od 2 do 8 mies.)** Bardzo proszę o określenie przeciętnych zasobów zużytych w ciągu miesiąca w związku z leczeniem pacjentów w czasie fazy podtrzymującej. W oszacowaniu proszę nie uwzględniać zużycia leków przeciwdepresyjnych oraz leczenia ich działań niepożądanych występujących w tej fazie (zaburzenia seksualne, bezsenność oraz wzrost masy ciała).
 Proszę o wymienienie procedur stosowanych w czasie fazy podtrzymującej osobno wśród pacjentów, którzy pozostali w stanie remisji w tym czasie, i wśród pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby.

Faza podtrzymująca	Pacjent w stanie remisji, który pozostał bez objawów w czasie fazy podtrzymującej		Pacjent z nawrotem choroby	
	Jaki odesłtek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w miesiącu wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Jaki odesłtek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Srednia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w miesiącu wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.
Konsultacje lekarskie				

Lekarz ogólny				
Psychiatra				
Psychoterapeuta				
Pielęgniarka w domu				
Hospitalizacje				
Oddział psychiatryczny				
Oddział ogólny				
Oddział chirurgii				
Izba przyjęć				
Hospitalizacja jednodniowa				
Inne				

Uwagi:

.....

.....

.....

.....

3. W przypadku niepowodzenia terapii pacjent w modelu może przerwać terapię lekiem przeciwdepresyjnym i zmienić go na inny. Bardzo proszę o określenie procedur medycznych związanych ze zmianą terapii w takim przypadku. Prosimy podać informacje o rodzaju procedur i odsetku stosujących je chorych, jeśli nie są stosowane u wszystkich.

.....

.....

.....

.....

4. **FAZA PODTRZYMUJĄCA** W modelu pacjenci, którzy osiągnęli remisję w czasie fazy ostrej, wchodzi w fazę podtrzymującą. W fazie podtrzymującej pacjenci kontynuują terapię lekiem przeciwdepresyjnym i mogą doświadczać działań niepożądanych farmakoterapii (zaburzenia seksualne, bezsenność oraz wzrost masy ciała).
- Pacjenci, którzy nie doświadczają działań niepożądanych, mogą kontynuować terapię lub ją przedwcześnie zakończyć (po 1 miesiącu).
 - Pacjenci, którzy doświadczają takich działań, mogą kontynuować terapię, wymagać modyfikacji dawki leku, przedwcześnie zakończyć terapię (po 1 miesiącu) lub od razu zmienić obecnie stosowany lek przeciwdepresyjny na inny (po 1 miesiącu).

Następnie, we wszystkich przypadkach, pacjenci mogą pozostać w fazie remisji lub mieć nawrót choroby.

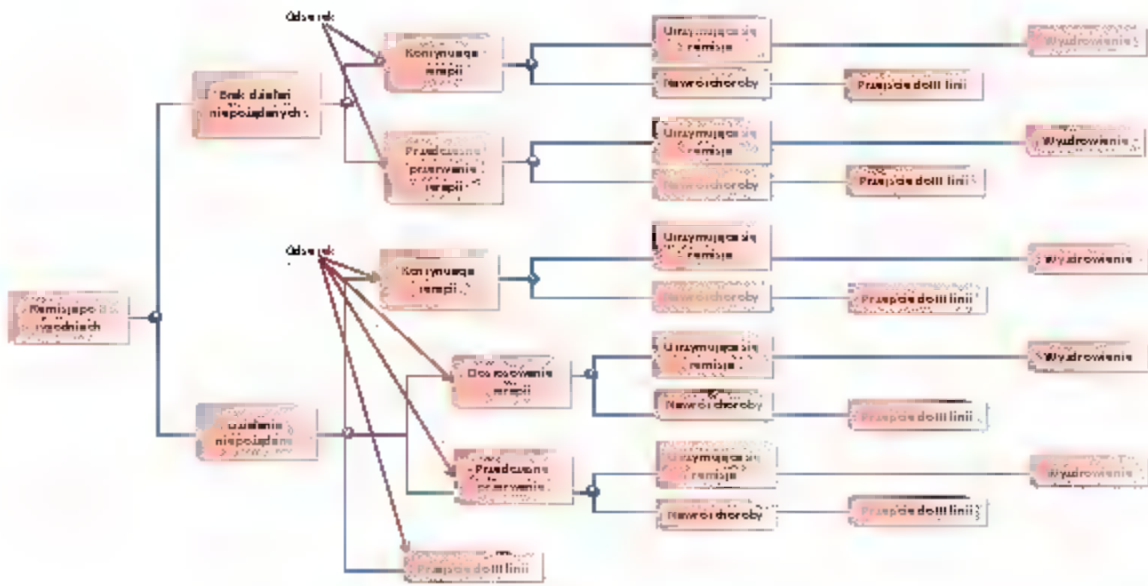
Bardzo proszę o uzupełnienie poniższej tabeli oszacowaniem odsetka pacjentów, którzy postępują w opisany sposób. Dodatkowo, w tabeli przedstawiono oszacowania [REDACTED]

Zdarzenie	Opinia brytyjskiego Eksperta	Opinia polskiego Eksperta
Brak zdarzeń niepożądanych w fazie podtrzymującej		
Kontynuacja terapii przez 6 miesięcy	■	
Przedwczesne przerwanie terapii	■	
SUMA	■	100%
Zdarzenia niepożądane w fazie podtrzymującej		
Kontynuacja terapii	■	
Modyfikacja terapii	■	
Przedwczesne przerwanie terapii	■	
Zmiana terapii	■	
SUMA	■	100%

W przypadku przypisania zdarzeniu „modyfikacja terapii” odsetka pacjentów wyższego niż 0%, bardzo proszę o określenie zmodyfikowanej dawki następujących leków przeciwdepresyjnych:

Substancja czynna	DDD [mg]	Dobowa dawka po modyfikacji (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych) [mg]
wortioksetyna	10	
wenlafaksyna	100	
sertralina	50	
agomelatyna	25	

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



9 Aneks 4. Ceny preparatów sildenafilu

Preparat	Cena detaliczna [PLN]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt 50 mg [PLN]
Falsigra, 100 mg, 4 tabl.	14,20	400	1,78
Inventum, 100 mg, 4 tabl.	15,49	400	1,94
Inventum, 25 mg, 2 tabl.	8,77	50	8,77
Lekap, 100 mg, 4 tabl.	33,91	400	4,24
Lekap, 100 mg, 8 tabl.	58,68	800	3,67
Lekap, 50 mg, 4 tabl.	27,39	200	6,85
Maxigra, 100 mg, 12 tabl.	198,93	100	99,47
Maxigra, 100 mg, 4 tabl.	124,24	400	15,53
Maxigra, 100 mg, 8 tabl.	147,73	800	9,23
Maxigra, 50 mg, 4 tabl.	114,68	200	28,67
Maxigra Go, 25 mg, 2 tabl.	27,88	50	27,88
Maxigra Go, 25 mg, 4 tabl.	41,86	100	20,93
Maxon, 100 mg, 4 tabl.	10,95	400	1,37
Maxon, 100 mg, 8 tabl.	35,20	800	2,20
Maxon Active, 25 mg, 2 tabl.	27,49	50	27,49
Maxon Active, 25 mg, 4 tabl.	31,19	100	15,60
Mensil, 25 mg, 2 tabl.	21,24	50	21,24
Sildenafil Actavis, 100 mg, 4 tabl.	16,49	400	2,06
Sildenafil Actavis, 100 mg, 8 tabl.	24,99	800	1,56
Sildenafil Actavis, 50 mg, 4 tabl.	15,99	200	4,00
Sildenafil Apotex, 100 mg, 4 tabl.	11,99	400	1,50
Sildenafil Apotex, 100 mg, 8 tabl.	24,49	800	1,53
Sildenafil Apotex, 50 mg, 4 tabl.	12,20	200	3,05
Sildenafil Bluefish, 100 mg, 4 tabl.	8,40	400	1,05
Sildenafil Espefa, 100 mg, 4 tabl.	15,73	400	1,97
Sildenafil Genoptim, 100 mg, 4 tabl.	9,89	400	1,24
Sildenafil Genoptim, 100 mg, 8 tabl.	17,64	800	1,10
Sildenafil Hasco, 100 mg, 4 tabl.	17,77	400	2,22
Sildenafil Medana, 100 mg, 4 tabl.	35,59	400	4,45
Sildenafil Medana, 50 mg, 4 tabl.	25,91	200	6,48
Sildenafil Ranbaxy, 100 mg, 4 tabl.	8,52	400	1,07
Sildenafil Ranbaxy, 100 mg, 8 tabl.	17,20	800	1,08
Sildenafil Sandoz, 100 mg, 4 tabl.	23,05	400	2,88
Sildenafil SymPhar, 100 mg, 12 tabl.	38,50	100	19,25
Sildenafil SymPhar, 100 mg, 4 tabl.	18,35	400	2,29
Sildenafil SymPhar, 50 mg, 4 tabl.	11,10	200	2,78
Sildenafil SymPhar; tabletki do rozgryzania i zucia, 100 mg, 4 tabl.	24,68	400	3,09

Preparat	Cena detaliczna [PLN]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt 50 mg [PLN]
Sildenafil SymPhar tabletki do rozgryzania i zucia, 50 mg, 4 tabl.	21,27	200	5,32
Sildenafil Teva, 100 mg, 4 tabl.	15,64	400	1,96
Sildenafil Teva, 100 mg, 8 tabl.	25,10	800	1,57
Sildenafil Vitama, 100 mg, 4 tabl.	20,18	400	2,52
Sildenafil Vitama, 100 mg, 8 tabl.	38,81	800	2,43
Viagra, 100 mg, 2 tabl.	108,00	200	27,00
Viagra, 100 mg, 4 tabl.	209,87	400	26,23
Viagra, 100 mg, 8 tabl.	319,04	800	19,94
Viagra, 25 mg, 2 tabl.	76,50	50	76,50
Viagra, 25 mg, 4 tabl.	144,40	100	72,20
Viagra, 50 mg, 2 tabl.	88,40	100	44,20
Viagra, 50 mg, 4 tabl.	184,00	200	46,00
Vizarsin, 100 mg, 12 tabl.	172,31	100	86,16
Vizarsin, 100 mg, 4 tabl.	78,36	400	9,80
Vizarsin, 100 mg, 12 tabl.	87,99	100	44,00
Vizarsin, 100 mg, 4 tabl.	50,62	400	6,33
Vizarsin, 50 mg, 4 tabl.	43,85	200	10,96
Yextor, 100 mg, 4 tabl.	18,99	400	2,37
Średnia cena 50 mg			15,40

10 Aneks 5. Ceny i udziały w rynku leków przeciwdepresyjnych.

Tab. 37. Ceny i udziały w rynku leków przeciwdepresyjnych.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CD	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NFZ/DDD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
Agomelatynum	Valdoxan, tabl. powł., 25 mg	28	5909990686568	225.1, Leki przeciwdepresyjne - nieselowe	97,20	102,06	115,66	115,66	30%	34,70	28	2,8914	4,1307	3 164,00	0,40%
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60	5909991049010	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	5,94	6,24	6,62	1,23	30%	5,76	8	0,1075	0,8275	3 651,00	0,13%
		60			5,94	6,24	6,62	1,23	bezpłatny do limitu	5,39	8	0,1293	0,8030	3 651,00	0,13%
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60	5909991048914		9,72	10,21	11,17	3,09	30%	9,01	20	0,1080	0,5585	9 575,00	0,89%
		60			9,72	10,21	11,17	3,09	bezpłatny do limitu	8,08	20	0,1382	0,5422	9 575,00	0,89%
Olanzapinum	Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30	5909990294916	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	6,91	7,26	8,70	4,63	bezpłatny do limitu	4,07	3	1,5433	2,9000	3 217,00	0,05%
	Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30	5909990295012		10,91	11,46	14,66	11,57	bezpłatny do limitu	3,09	7,5	1,5427	1,9547	3 300,00	0,10%
	Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20	5909990295111		17,17	18,03	23,14	23,14	bezpłatny do limitu	0,00	15	1,5427	1,5427	48 592,00	3,30%
Fluoxetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30	5909991065515	184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	15,10	15,86	19,26	13,03	30%	10,14	30	0,30	0,64	51 967	1,22%
	Bioxetin, tabl., 20 mg	30	5909990372317		15,70	16,49	19,88	13,03	30%	10,76	30	0,30	0,66	100 892	2,38%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
Fluoxaminum	Flucksetyna EGS, kaps, twarde, 20 mg	28	5909990776955		13,50	14,18	17,57	13,03	30%	8,45	30	0,30	0,59	1 644	0,04%
	Fluoxetin Polpharma, kaps, twarde, 20 mg	30	5909990770311		11,66	12,24	15,44	12,16	30%	6,93	28	0,30	0,55	38 518	0,88%
	Fluxemed, kaps, twarde, 20 mg	30	5909990742509		15,12	15,88	19,27	13,03	30%	10,15	30	0,30	0,64	32 686	0,77%
	Serionil, tabl, powł., 10 mg	100	5909990374328		10,37	10,89	14,28	13,03	30%	5,16	30	0,30	0,48	61 154	1,44%
	Serionil, tabl, powł., 10 mg	30	5909990374311		40,65	42,68	47,39	21,72	30%	32,19	50	0,30	0,95	13 711	0,54%
	Fevarin, tabl, powł., 100 mg	30	5909990347827		33,37	35,04	38,43	13,03	30%	29,31	30	0,3040	1,2810	3 568,00	0,48%
	Fevarin, tabl, powł., 50 mg	60	5909990347728		33,37	35,04	38,43	13,03	30%	29,31	30	0,3040	1,2810	3 362,00	0,43%
Mianserinum	Deprexolet, tabl, powł., 10 mg	30	5909991120948	225.0, Leki przeciwdepresyjne : mianseryna	6,48	6,80	9,34	8,65	30%	3,29	5	1,2100	1,8680	13 299,00	0,30%
	Deprexolet, tabl, powł., 10 mg	90	5909991120962		19,44	20,41	25,97	25,96	30%	7,80	15	1,2113	1,7313	2 416,67	0,16%
	Deprexolet, tabl, powł., 30 mg	30	5909991121051		21,49	22,56	28,12	25,96	30%	9,95	15	1,2113	1,8747	21 088,00	1,44%
	Lerivon, tabl, powł., 10 mg	30	5909990157716		7,05	7,40	9,94	8,65	30%	3,89	5	1,2100	1,9880	16 045,00	0,36%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Levion, tabl, powł., 30 mg	30	5909990157822		21,17	22,23	27,79	25,96	30%	9,62	15	1,2113	1,8527	26 532,67	1,83%
	Miansec, tabl, powł., 10 mg	30	5909990796618		6,45	6,77	9,31	8,65	30%	3,26	5	1,2100	1,8620	14 504,00	0,33%
	Miansec, tabl, powł., 10 mg	90	5909990796625		19,34	20,31	25,87	25,87	30%	7,76	15	1,2073	1,7247	4 895,00	0,34%
	Miansec 30; tabl, powł., 30 mg	20	5909991124311		13,28	13,94	18,16	17,31	30%	6,04	10	1,2120	1,8160	17 696,00	0,82%
	Miansegen, tabl, powł., 10 mg	30	5909990883813		6,47	6,79	9,33	8,65	30%	3,28	5	1,2100	1,8660	627,00	0,01%
	Miansegen, tabl, powł., 10 mg	90	5909990883820		19,43	20,40	25,96	25,96	30%	7,79	15	1,2113	1,7307	252,00	0,01%
	Miansegen, tabl, powł., 30 mg	20	5909990883929		12,95	13,60	17,82	17,31	30%	5,70	10	1,2120	1,7820	345,00	0,01%
	Miansegen; tabl, powł., 30 mg	30	5909990764242		19,43	20,40	25,96	25,96	30%	7,79	15	1,2113	1,7307	1 185,00	0,08%
	Miansegen, tabl, powł., 60 mg	30	5909991064525		37,91	39,81	48,39	48,39	30%	14,52	30	1,1290	1,6130	1 001,00	0,13%
Modobemidum	Aurorix, tabl, powł., 150 mg	30	5909990094813	ZZ7.0; Leki przeciwciepne - in-	17,50	18,38	22,36	16,40	30%	10,88	15	0,7653	1,4907	1 266,00	0,09%
	Aurorix, tabl, powł., 300 mg	30	5909990419814		34,99	36,74	42,97	32,80	30%	20,01	30	0,7653	1,4323	320,00	0,05%
	Modobemid, tabl, powł., 150 mg	30	5909990966813		12,31	12,93	16,91	16,40	30%	5,43	15	0,7653	1,1273	2 470,00	0,14%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Moklar, tabl, powł., 150 mg	30	5909990953714		11,83	12,42	16,40	16,40	30%	4,92	15	0,7653	1,0933	5 328,00	0,38%
Paroxetine	Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30	5909990047109	184.0, Lek przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoninowego.	15,12	15,88	19,27	13,03	30%	10,15	30	0,3040	0,6423	8 362,00	1,05%
	Parogen, tabl, powł., 20 mg	30	5909990425877		15,12	15,88	19,27	13,03	30%	10,15	30	0,3040	0,6423	10 991,00	1,44%
	Parogen, tabl, powł., 20 mg	60	5909990425884		30,13	31,64	37,00	26,06	30%	18,76	60	0,3040	0,6167	7 328,50	1,47%
	Paroxetine Aurorbindo, tabl, powł., 20 mg	30	5909990655724		8,86	9,30	12,69	12,69	30%	3,81	30	0,2960	0,4230	1 495,00	0,07%
	Paroxhor, tabl, powł., 20 mg	30	5909990798346		9,18	9,64	13,03	13,03	30%	3,91	30	0,3040	0,4343	24 303,00	4,61%
	Paxtin 20, tabl, powł., 20 mg	30	5909990010189		14,58	15,31	18,70	13,03	30%	9,58	30	0,3040	0,6233	8 281,00	0,86%
	Paxtin 40, tabl, powł., 40 mg	30	5909990010202		30,02	31,52	36,89	26,06	30%	18,65	60	0,3040	0,6148	1 052,00	0,25%
	Rexetin, tabl, powł., 20 mg	30	5909991006310		15,12	15,88	19,27	13,03	30%	10,15	30	0,3040	0,6423	11 680,00	1,38%
	Xetanor 20 mg, tabl, powł., 20 mg	30	5909990570515		14,04	14,74	18,13	13,03	30%	9,01	30	0,3040	0,6043	5 289,00	0,67%
eSertalinum	ApoSerta, tabl, powł., 100 mg	30	5909991106904	19,42	20,39	25,75	25,75	30%	7,73	60	0,3003	0,4292	2 194,00	0,58%	
	ApoSerta, tabl, powł., 50 mg	30	5909991106898	9,71	10,20	13,59	13,03	30%	4,47	30	0,3040	0,4530	3 859,00	0,50%	

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/D DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Asentra, tabl, powł., 100 mg	28	5909990963317		21,60	22,68	27,78	24,32	30%	10,76	56	0,3039	0,4961	7 727,00	1,88%
	Asentra, tabl, powł., 50 mg	28	5909990963218		10,80	11,34	14,54	12,16	30%	6,03	28	0,3039	0,5193	22 948,00	2,79%
	Asertin 100, tabl, powł., 100 mg	30	5909990422685		21,59	22,67	28,03	26,06	30%	9,79	60	0,3040	0,4672	19 210,00	4,98%
	Asertin 50, tabl, powł., 50 mg	30	5909990422692		9,61	10,09	13,48	13,03	30%	4,36	30	0,3040	0,4493	59 257,00	7,75%
	Miravil, tabl, powł., 100 mg	30	5909990804368		18,36	19,28	24,64	24,64	30%	7,39	60	0,2875	0,4107	2 269,00	0,63%
	Miravil, tabl, powł., 50 mg	30	5909990804344		9,18	9,64	13,03	13,03	30%	3,91	30	0,3040	0,4343	5 631,00	0,75%
	Sastium, tabl, powł., 100 mg	28	5909991279615		13,69	14,37	19,47	19,47	30%	5,84	56	0,2434	0,3477	1 373,00	0,27%
	Sastium, tabletki powlekane, 100 mg	30	5909991279622		14,67	15,40	20,76	20,76	30%	6,23	60	0,2422	0,3460	453,00	0,02%
	Sastium, tabl, powł., 100 mg	84	5909991279660		41,08	43,13	53,04	53,04	30%	15,91	168	0,2210	0,3157	1,00	0,00%
	Sastium, tabl, powł., 50 mg	28	5909991279516		6,85	7,19	10,39	10,39	30%	3,12	28	0,2596	0,3711	3 236,00	0,28%
	Sastium, tabletki powlekane, 50 mg	30	5909991279523		7,33	7,70	11,09	11,09	30%	3,33	30	0,2587	0,3697	1 190,00	0,03%
	Sastium, tabl, powł., 50 mg	84	5909991279561		20,54	21,57	28,12	28,12	30%	8,44	84	0,2343	0,3348	6,00	0,00%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Sertagen, tabl, powł., 100 mg	28	5909990046621		15,44	16,21	21,31	21,31	30%	6,39	56	0,2664	0,3805	8 131,00	2,00%
	Sertagen, tabl, powł., 50 mg	28	5909990046690		7,72	8,11	11,31	11,31	30%	3,39	28	0,2829	0,4039	17 715,00	2,19%
	Sertralina KRKA, tabl, powł., 100 mg	30	5909990919987		15,98	16,78	22,14	22,14	30%	6,64	60	0,2583	0,3690	704,00	0,19%
	Sertralina KRKA, tabl, powł., 50 mg	30	5909990919888		7,99	8,39	11,78	11,78	30%	3,53	30	0,2750	0,3927	1 079,00	0,18%
	Sertraline Aurbindo, tabl, powł., 50 mg	30	5909990636136		7,24	7,24	10,99	10,99	30%	3,30	30	0,2563	0,3663	0,00	0,03%
	Sertranom, tabl, powł., 100 mg	30	5909990663163		18,36	19,28	24,64	24,64	30%	7,39	60	0,2875	0,4107	2 652,00	0,68%
	Sertranom, tabl, powł., 50 mg	30	5909990663040		9,18	9,64	13,03	13,03	30%	3,91	30	0,3040	0,4343	4 621,00	0,60%
	Setalof 100 mg, tabl, powł., 100 mg	30	5909990571963		21,28	22,34	27,71	26,06	30%	9,47	60	0,3040	0,4618	15 447,00	3,97%
	Setalof 50 mg, tabl, powł., 50 mg	30	5909990571925		9,72	10,21	13,60	13,03	30%	4,48	30	0,3040	0,4533	34 846,00	4,74%
	Stimuloton, tabl, powł., 50 mg	30	5909990994816		12,96	13,61	17,00	13,03	30%	7,88	30	0,3040	0,5667	1 682,00	0,24%
	Zolof, tabl, powł., 100 mg	28	5909990753215		25,16	26,42	31,52	24,32	30%	14,50	56	0,3039	0,5629	2 950,00	0,65%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Zoloft, tabl, powł., 50 mg	28	5909990753116		13,82	14,51	17,72	12,16	30%	9,21	28	0,3039	0,6329	9 615,00	1,11%
	Zotral, tabl, powł., 100 mg	28	5909990569472		28,07	29,47	34,57	24,32	30%	17,55	56	0,3039	0,6173	1 893,00	0,45%
	Zotral, tabl, powł., 50 mg	28	5909990013982		15,11	15,87	19,07	12,16	30%	10,56	28	0,3039	0,6811	6 478,00	0,85%
Tianeptinum	Atinepte, tabl, powł., 12,5 mg	30	5909990997152	187.0, Lekki przeciwdepresyjny - imine	16,16	16,97	19,41	8,49	30%	13,47	10	0,5940	1,9410	2 238,00	0,11%
	Coaxil, tabl, drażowane, 12,5 mg	30	5909991267131		13,50	14,18	16,62	8,49	30%	10,68	10	0,5940	1,6620	288,00	0,01%
	Coaxil, tabl, drażowane, 12,5 mg	30	5909991265984		10,80	11,34	13,78	8,49	30%	7,84	10	0,5940	1,3780	908,00	0,03%
	Coaxil, tabl, drażowane, 12,5 mg	30	5909991290016		11,88	12,47	14,91	8,49	30%	8,97	10	0,5940	1,4910	0,00	0,00%
	Coaxil, tabl, powł., 12,5 mg	30	5909990370214		16,74	17,58	20,02	8,49	30%	14,08	10	0,5940	2,0020	42 082,00	1,90%
	Coaxil, tabl, drażowane, 12,5 mg	90	5909991265991		32,40	34,02	39,41	25,47	30%	21,58	30	0,5943	1,3137	0,00	0,00%
	Tianesal, tabl, powł., 12,5 mg	30	5909990875245		16,16	16,97	19,41	8,49	30%	13,47	10	0,5940	1,9410	7 015,00	0,36%
	Tianesal, tabl, powł., 12,5 mg	90	5909991201821		40,50	42,53	47,92	25,47	30%	30,09	30	0,5943	1,5973	3 075,00	0,38%
Trazodonum	Trittico CR, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20	5909990918720		17,78	18,67	21,11	8,49	30%	15,17	10	0,5940	2,1110	26 053,00	1,15%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/D DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Trittico CR, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60	5909990715497		51,84	54,43	59,82	25,47	30%	41,99	30	0,5943	1,9940	23 710,33	3,02%
	Trittico CR, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30	5909990918621		13,54	14,22	16,16	6,37	30%	11,70	7,5	0,5947	2,1547	66 391,00	2,10%
Ventafaxinum	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909991265717	187.0, Lek przeciwdrożdżycowy - inne	22,68	23,81	30,39	30,39	30%	9,12	42	0,5064	0,7236	2,00	0,00%
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990047956		34,02	35,72	42,30	35,66	30%	17,34	42	0,5943	1,0071	3 163,00	0,59%
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60	5909991197735		75,60	79,38	89,71	76,41	30%	36,22	90	0,5943	0,9968	13,00	0,01%
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990047901		9,13	9,59	12,13	8,92	30%	5,89	10,5	0,5943	1,1552	2 100,00	0,09%
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990047895		17,01	17,86	22,08	17,83	30%	9,60	21	0,5943	1,0514	7 088,00	0,71%

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909991265694		11,34	11,91	16,13	16,13	30%	4,84	21	0,5376	0,7681	0,00	0,00%
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60	5909991197728		37,80	39,69	46,56	38,21	30%	19,81	45	0,5944	1,0347	71,00	0,01%
	Axyven, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28	5909990660650		34,13	35,84	42,43	35,66	30%	17,47	42	0,5943	1,0102	1 119,00	0,21%
	Axyven, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28	5909990660636		8,86	9,30	11,84	8,92	30%	5,60	10,5	0,5943	1,1276	1 304,00	0,06%
	Axyven, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28	5909990660643		17,06	17,91	22,13	17,83	30%	9,65	21	0,5943	1,0538	2 785,00	0,24%
	Efectin ER 150, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990494019		34,51	36,24	42,82	35,66	30%	17,86	42	0,5943	1,0195	6 780,00	1,22%
	Efectin ER 75, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990493913		19,50	20,48	24,70	17,83	30%	12,22	21	0,5943	1,1762	13 021,00	1,18%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Efevelon SR, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990715374		34,02	35,72	42,30	35,66	30%	17,34	42	0,5943	1,0071	1 279,00	0,18%
	Efevelon SR, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990715299		7,34	7,71	10,25	8,92	30%	4,01	10,5	0,5943	0,9762	1 369,00	0,05%
	Efevelon SR, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990715380		17,01	17,86	22,08	17,83	30%	9,60	21	0,5943	1,0514	3 256,00	0,24%
	Faxigen XL 150 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990721528		28,51	29,94	36,52	35,66	30%	11,56	42	0,5943	0,8695	1 212,00	0,22%
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990721498		7,13	7,49	10,04	8,92	30%	3,80	10,5	0,5943	0,9562	696,00	0,04%
	Faxigen XL 75 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990721504		14,26	14,97	19,19	17,83	30%	6,71	21	0,5943	0,9138	2 486,00	0,25%

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/D DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Faxolet ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990691883		36,29	38,10	44,68	35,66	30%	19,72	42	0,5943	1,0638	4 942,00	0,95%
	Faxolet ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990691760		9,07	9,52	12,05	8,92	30%	5,81	10,5	0,5943	1,1476	4 033,00	0,19%
	Faxolet ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990691906		17,71	18,60	22,82	17,83	30%	10,34	21	0,5943	1,0867	12 287,00	1,14%
	Lafactin; kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990673803		37,37	39,24	45,82	35,66	30%	20,86	42	0,5943	1,0910	2 274,00	0,42%
	Lafactin, kaps; o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28	5909990673728		9,34	9,81	12,35	8,92	30%	6,11	10,5	0,5943	1,1762	1 689,00	0,07%
	Lafactin, kaps; o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990673766		18,68	19,61	23,83	17,83	30%	11,35	21	0,5943	1,1348	4 740,00	0,45%
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu,	28	5909990795826		22,68	23,81	30,39	30,39	30%	9,12	42	0,5064	0,7236	3 519,00	0,65%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	twarde, 150 mg														
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98	5909990795833		78,84	82,78	96,04	96,04	30%	28,81	147	0,4573	0,6533	354,00	0,21%
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990795802		6,48	6,80	9,34	8,92	30%	3,10	10,5	0,5943	0,8895	1 894,00	0,09%
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98	5909990795819		22,14	23,25	29,32	29,32	30%	8,80	36,75	0,5584	0,7978	225,00	0,03%
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990795789		12,96	13,61	17,83	17,83	30%	5,35	21	0,5943	0,8490	6 181,50	0,58%
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98	5909990795796		43,20	45,36	54,62	54,62	30%	16,39	73,5	0,5201	0,7431	687,00	0,20%
	Prefaxine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu,	28	5909990727520		39,00	40,95	47,53	35,66	30%	22,57	42	0,5943	1,1317	2 379,00	0,46%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	twarde, 150 mg														
	Prefaxine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990727490		9,74	10,23	12,77	8,92	30%	6,53	10,5	0,5943	1,2162	2 284,00	0,11%
	Prefaxine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990727506		19,49	20,46	24,68	17,83	30%	12,20	21	0,5943	1,1752	6 356,00	0,62%
	Sym faxin ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909991092030		22,14	23,25	29,83	29,83	30%	8,95	42	0,4971	0,7102	6 756,00	1,20%
	Sym faxin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909991135096		6,32	6,64	9,18	8,92	30%	2,94	10,5	0,5943	0,8743	3 493,00	0,17%
	Sym faxin ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909991091996		12,85	13,49	17,71	17,71	30%	5,31	21	0,5905	0,8433	12 121,00	1,18%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Velafax, tabl., 37,5 mg	28	5909991093815		9,61	10,09	12,63	8,92	30%	6,39	10,5	0,5943	1,2029	1 617,00	0,07%
	Velafax, tabl., 37,5 mg	56	5909991093822		19,22	20,18	24,41	17,83	30%	11,93	21	0,5943	1,1624	424,00	0,04%
	Velafax, tabl., 75 mg	28	5909991093914		19,22	20,18	24,41	17,83	30%	11,93	21	0,5943	1,1624	1 965,00	0,18%
	Velafax, tabl., 75 mg	56	5909991093921		38,45	40,37	46,95	35,66	30%	21,99	42	0,5943	1,1179	490,00	0,09%
	Velaxin ER 150 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990056293		34,56	36,29	42,87	35,66	30%	17,91	42	0,5943	1,0207	5 290,00	0,90%
	Velaxin ER 37,5 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28	5909990055982		8,64	9,07	11,61	8,92	30%	5,37	10,5	0,5943	1,1057	5 146,00	0,23%
	Velaxin ER 75 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990056279		17,28	18,14	22,36	17,83	30%	9,88	21	0,5943	1,0648	10 950,00	1,03%
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28	5909990767625		16,42	17,24	23,82	23,82	30%	7,15	42	0,3969	0,5671	1 650,00	0,27%

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania (szt.)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Grupa limitowa	UCZ	CH	CF	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD w opakowaniu	NF Z/DD	współna/DDD	Liczba refundowanych opakowań	Udział sprzedaży DDD w rynku %
	Verifaxine Bluefish XL, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28	5909990767601		8,21	8,62	12,84	12,84	30%	3,85	21	0,4281	0,6114	3 098,00	0,25%
	Verilectine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28	5909990424672		35,10	36,86	43,44	35,66	30%	18,48	42	0,5943	1,0343	5 100,00	0,90%
	Verilectine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28	5909990040971		8,75	9,19	11,73	8,92	30%	5,49	10,5	0,5943	1,1171	4 963,00	0,23%
	Verilectine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28	5909990040995		17,39	18,26	22,48	17,83	30%	10,00	21	0,5943	1,0705	13 164,00	1,22%

11 Aneks 6. Omówienie załączonych plików MS Excel

Załączony model obejmuje zarówno leczenie wertioksetyną jak i komparatorami, a także 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.

Arkusze „Overview”, „Simple model structure” i „Navigation” pozwalają zapoznać się z budową i zasadą działania modelu. Po modelu można poruszać się zarówno wybierając odpowiednie zakładki jak i używając przycisków nawigacyjnych umieszczonych na górze i z boku strony odpowiednich zakładek.

W arkuszu „Trt strategy” można wybrać odpowiednie komparatory, z którymi ma być porównywana wertioksetyna, można wybrać komparatory w pierwszej, drugiej i kolejnych liniach leczenia. Modelowanie zaczyna się od drugiej linii, w związku z tym wybór komparatora w pierwszej linii nie wpływa na końcowy wynik obliczeń. W zakładce „Trt efficacy DT” i „Switch probabilities” zawarte są parametry związane ze skutecznością. W zakładce „Trt safety DT” znajdują się dane dotyczące prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych. W zakładce „Utilities” zawarte są parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia. Zakładka „Drug costs” zawiera informacje dotyczące kosztów wertioksetyny oraz odpowiednich komparatorów. Informacje na temat przeciętnych zasobów zużytych w związku z leczeniem pacjentów w czasie fazy ostrej (2 miesiące) oraz przewlekłej (przeliczenie na 2 miesiące) znajdują się w zakładce „Monitoring costs”. Zakładka „Adverse events costs” zawiera dane na temat kosztów działań niepożądanych farmakoterapii. Wyniki analizy podstawowej znajdują się w zakładce „Base case results”. Dane wejściowe do analizy wrażliwości DSA znajdują się w zakładce „DSA Inputs”, analizę uruchamia się przyciskiem „Run DSA”. Wykresy tornado do analizy pojawiają się w zakładce „DSA results”. Zakładka „PSA sheet” zawiera dane wejściowe do PSA, analizę uruchamia się przyciskiem „Run PSA” w zakładce „PSA CE Plane”.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat drzewa decyzyjnego.....	17
Rys. 2. Schemat modelu Markowa.....	18
Rys. 3. Schemat porównania pośredniego leków wraz ze źródłem danych.....	21
Rys. 4. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS.....	45
Rys. 5. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS.....	46
Rys. 6. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS.....	46
Rys. 7. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS.....	47
Rys. 8. Wykres tomado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS.....	47
Rys. 9. Wykres tomado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS.....	48
Rys. 10. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS.....	48
Rys. 11. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS.....	49
Rys. 12. Wykres tomado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS.....	49
Rys. 13. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS.....	50
Rys. 14. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS.....	50
Rys. 15. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS.....	51
Rys. 16. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS.....	51
Rys. 17. Wykres tomado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS.....	52
Rys. 18. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS.....	52
Rys. 19. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS.....	53
Rys. 20. Wykres tomado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS.....	53
Rys. 21. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS.....	54

Rys. 22. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS.....	54
Rys. 23. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS.....	55
Rys. 24. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS.....	55
Rys. 25. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS.....	56
Rys. 26. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS.....	56
Rys. 27. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS.....	57
Rys. 28. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS.....	57
Rys. 29. Wykres tornado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS.....	58
Rys. 30. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS.....	58
Rys. 31. Wykres tornado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS.....	59
Rys. 32. Wykres tomado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS.....	59
Rys. 33. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS.....	60
Rys. 34. Wykres tomado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS.....	60
Rys. 35. Wykres tomado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS.....	61
Rys. 36. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS.....	61
Rys. 37. Wykres tomado dla ICUR dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej z RSS.....	62
Rys. 38. Wykres tomado dla kosztów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej z RSS.....	62
Rys. 39. Wykres tornado dla efektów dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej z RSS.....	63
Rys. 40. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.....	64
Rys. 41. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.....	64
Rys. 42. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.....	64

Rys. 43. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.....	65
Rys. 44. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.	65
Rys. 45. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.	66
Rys. 46. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.....	66
Rys. 47. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.....	66
Rys. 48. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.....	67
Rys. 49. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.	67
Rys. 50. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.....	68
Rys. 51. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.....	68
Rys. 52. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.	69
Rys. 53. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.	69
Rys. 54. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.....	69
Rys. 55. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.....	70
Rys. 56. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.	70
Rys. 57. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.	71
Rys. 58. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.....	71
Rys. 59. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.....	71
Rys. 60. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z per-spektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.	72
Rys. 61. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.	72
Rys. 62. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.....	73
Rys. 63. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.....	73

Rys. 64. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.....	74
Rys. 65. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.....	74
Rys. 66. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.....	74
Rys. 67. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.....	75
Rys. 68. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.....	75
Rys. 69. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.....	76
Rys. 70. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.....	76
Rys. 71. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z sertralina z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.....	76
Rys. 72. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.....	77
Rys. 73. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 1.....	77
Rys. 74. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.....	78
Rys. 75. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika bez RSS – PSA 2.....	78
Rys. 76. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.....	79
Rys. 77. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 1.....	79
Rys. 78. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.....	80
Rys. 79. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej bez RSS – PSA 2.....	80
Rys. 80. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.....	81
Rys. 81. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS – PSA 1.....	81
Rys. 82. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.....	82
Rys. 83. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy płatnika z RSS – PSA 2.....	82
Rys. 84. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyna z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.....	83

Rys. 85. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 1.	83
Rys. 86. Wykres rozrzutu dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.	84
Rys. 87. Krzywa akceptowalności dla porównania wortioksetyny z agomelatyną z perspektywy wspólnej z RSS – PSA 2.	84
Rys. 88. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).	90
Rys. 89. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	98

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku bez RSS.	12
Tab. 2. Ceny rozważanego leku z RSS.	13
Tab. 3. Horyzont czasowy poszczególnych etapów leczenia w zależności od ścieżki.	19
Tab. 4. Charakterystyka badań wykorzystanych w porównaniu leków pod względem PK odsetka remisji po dwóch miesiącach.	20
Tab. 5. Wartości parametrów związanych z skutecznością.	21
Tab. 6. Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów w fazie podtrzymującej.	22
Tab. 7. Odsetek pacjentów wycofujących się z terapii w ramach II linii leczenia z powodu AE.	23
Tab. 8. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w ciągu 2 miesięcy ze względu na farmakoterapię.	23
Tab. 9. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego między 2. a 8. miesiącem ze względu na farmakoterapię.	25
Tab. 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych w zależności od stosowanego leku.	26
Tab. 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.	27
Tab. 12. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.	27
Tab. 13. Koszt substancji czynnych – interwencji i komparatorów.	29
Tab. 14. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą ostrą depresji (w horyzoncie 2 miesięcy).	30
Tab. 15. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą podtrzymującą depresji (dane przeliczone na 2 miesiące).	31
Tab. 16. Koszty działań niepożądanych farmakoterapii w horyzoncie 2-miesięcznym.	32
Tab. 17. Opcjonalny zestaw wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.	35
Tab. 18. Wyniki analizy podstawowej – wortioksetyna vs wenlafaksyna. Wszystkie koszty podano w PLN.	37
Tab. 19. Wyniki analizy podstawowej – wortioksetyna vs sertralina. Wszystkie koszty podano w PLN.	38
Tab. 20. Wyniki analizy podstawowej – wortioksetyna vs agomelatyna. Wszystkie koszty podane w PLN.	40
Tab. 21. Analiza wyników CUR.	41
Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z wenlafaksyną, wszystkie koszty podano w PLN.	42
Tab. 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z sertralina, wszystkie koszty podano w PLN.	43
Tab. 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wortioksetyny z agomelatyną, wszystkie koszty podano w PLN.	44

Tab. 25. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018.	87
Tab. 26. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018 r.	88
Tab. 27. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	90
Tab. 28. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	91
Tab. 29. Wyniki z opracowania NICE 2015.	92
Tab. 30. Wyniki z opracowania Soini 2016.	93
Tab. 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018 r.	95
Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.11.2018 r.	96
Tab. 33. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.	98
Tab. 34. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	101
Tab. 35. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.	106
Tab. 36. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.	109
Tab. 37. Ceny i udziały w rynku leków przeciwdepresyjnych.	120

Bibliografia

- AKL Brintellix 2018** w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa 2018.
- Alam 2014** 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
- APD Brintellix 2018** Ostrowska J, Lipka I, Rdzanek E, Jakubiak-Lasocka J, Jakubczyk M, Niewada M. Wортиоксетина (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problem decyzyjnego. Warszawa 2018.
- Baldwin 2012** 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.
- Bet 2013** Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW et al. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013.
- Ciprani 2010** Cipriani A, La FT, Furukawa TA et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006117.
- EZOP 2015** Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T, Moskalewicz J, Wciórka J, Stokwieszewski J, Rabceńko D, Kessler RC. Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku – badanie EZOP Polska. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(1):15-27.
- Goodwin 2009** 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.
- Hatziandreu 1994** 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
- Izdebski 2010** Izdebski Z. Seks Polaków w Internecie. Raport Polpharmy na temat seksualności Polaków w Internecie. 2010.
- Kasper 2013** Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 814-21.
- Khan 2001** 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.
- Lehmann 1983** Lehmann HE. Clinical evaluation and natural course of depression. *The Journal of clinical psychiatry* 1983;44:5.
- Limosin 2004** Limosin F, Loze JY, Zylberman-Bouhassira M et al. The course of depressive illness in general practice. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 119-23.
- Montgomery 2014** 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.

NCT00761306	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.
NCT01323478	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.
NICE 2010	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/sci-hub.org/pubmedhealth/PMH0016605/
Obwieszczenie Ministra Zdrowia 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. [dostęp 06.02.2019]
OptumInsight 2014	OptumInsight. Vortioxetine cost-effectiveness model in patients with inadequate response to previous antidepressant treatments. Technical report - global model, 2014
Revicki 1995	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.
Revicki 1998	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.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie RM	Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r. [Dz.U. 2017 poz. 1747], http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170001747/O/D20171747.pdf ; ostatni dostęp: 08.11.2018 r.
Rush 2006	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. <i>Am J Psychiatry</i> 2006; 163: 1905-17.
Sapin 2004	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.
Sobocki 2006	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: 791-8.
Sobocki 2007	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. <i>Value Health</i> . 2007 Mar-Apr;10(2):153-60.
Sullivan 2004	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.
Taylor 2013	Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013; 5: CD003382.

Ustawa refundacyjna 2011

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