



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, grudzień 2018 (aktualizacja: luty 2019)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	11
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE.....	13
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	15
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ.....	16
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	16
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	16
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	17
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	18
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	21
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	22
3.7. OCENA KOSZTÓW.....	22
3.8. DYSKONTOWANIE.....	27
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	27
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW I ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO.....	29
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	31
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	31
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	33
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	36
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	37
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	37
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	37
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	46
7. DYSKUSJA.....	46
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	48
9. BIBLIOGRAFIA.....	49
10. SPIS TABEL.....	54
11. SPIS RYSUNKÓW.....	55
12. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	56

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dawka dobową
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną objęcia refundacją produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych wśród dorosłych pacjentów. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią refundowaną uwzględniającą stosowanie substancji czynnej o takim samym mechanizmie działania – wenlafaksyny (inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) oraz takim samym miejscem w wytycznych klinicznych leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi jak wnioskowana technologia. Dodatkowo uwzględniono porównanie z lekami najczęściej wykorzystywanymi w leczeniu depresji oraz cechującymi się podobnym mechanizmem działania do wnioskowanej technologii – lekami zawierającymi sertralinę, paroksetynę lub fluoksetynę (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny).
- ❖ Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (około 9 miesięcy). Uwzględniono zdefiniowane dzienne dawki (DDD) porównywanych leków na etapie leczenia podtrzymującego oraz etap miareczkowania tych dawek i stopniową redukcję tych dawek przy odstawianiu leku. Z uwagi na brak bezpośrednich, jednoznacznych dowodów wskazujących na obecność dodatkowego efektu klinicznego stosowania wnioskowanej technologii w miejsce refundowanych technologii opcjonalnych, w ramach analizy uwzględniono takie same wyniki zdrowotne porównywanych technologii lekowych. Uwzględniono proponowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal®; założono wpisanie wnioskowanej technologii do grupy limitowej, w której obecnie znajdują się leki zawierające wenlafaksynę (187,0, Leki przeciwdepresyjne - inne).
- ❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu Depratal® w leczeniu dużych epizodów depresji wśród dorosłych pacjentów jest: droższe z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej od stosowania wenlafaksyny wśród chorych w wieku 75 lat i starszych (przy wpisaniu wnioskowanej technologii do części D Wykazu), o podobnym koszcie z perspektywy płatnika publicznego od wenlafaksyny wśród pozostałych chorych (), tańsze w przypadku braku wpisania wnioskowanej technologii do części D Wykazu oraz droższe z obydwu perspektyw ekonomicznych od stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny.
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Stosowanie wnioskowanej technologii było tańsze z perspektywy płatnika publicznego od wenlafaksyny w przypadku realizacji 3 z 38 scenariuszy analizy wrażliwości (brak wnioskowanej technologii na liście „S”; maksymalna dawka podtrzymująca wenlafaksyny lub wenlafaksyny i duloksetyny). W przypadku pozostałych porównań, zmianę wniosku względem analizy podstawowej (wnioskowana technologia tańsza) zaobserwowano w przypadku uwzględnienia: i) maksymalnego kosztu opcjonalnej technologii (vs. sertralina i fluoksetyna z obydwu perspektyw), ii) maksymalnej dawki podtrzymującej opcjonalnych technologii (vs. sertralina i fluoksetyna z perspektywy płatnika publicznego).
- ❖ Uznano, że rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjenta z dużymi zaburzeniami depresyjnymi może pozwolić na lepsze dostosowanie terapii przeciwdepresyjnej i tym samym pozwoli osiągnąć lepsze efekty zdrowotne. Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli zmniejszyć koszty ponoszone przez chorych, którzy aktualnie stosują nier refundowane preparaty duloksetyny [85]. Wśród chorych, którzy ze względu na brak refundowanej opcji terapeutycznej dla wenlafaksyny, stosują nier refundowane preparaty duloksetyny, pozytywna decyzja dotycząca refundacji wnioskowanej technologii może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych wśród dorosłych chorych.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, z ciężkim epizodem depresji (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10) [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią było stosowanie duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) [40] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem podstawowego komparatora, którym jest wenlafaksyna (taki sam mechanizm działania – inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny i takie samo miejsce w wytycznych postępowania terapeutycznego z pacjentami z analizowanej populacji – technologia najczęściej zastępowana). Dodatkowo do grona potencjalnych komparatorów włączono stosowanie sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny, czyli refundowanych technologii lekowych o zbliżonym mechanizmie działania (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) i wysokim wykorzystaniu w Polsce [40] **(C)**,
- z uwagi na brak dostępnych jednoznacznych dowodów wskazujących na różnice w efektach i bezpieczeństwie stosowania duloksetyny względem komparatorów w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji (potencjalne różnice w bezpieczeństwie lub skuteczności klinicznej wynikały ze stosowania porównywanych leków w różnych dawkach, często wyższych niż uwzględniono w analizie) [41] – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

W ramach opracowania uwzględniono sugerowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal® wynoszące: [REDACTED]

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Depratal® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

- utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej dla Depratal® jako jedynego odpowiednika duloksetyny (wariant analizy wrażliwości),
- włączenie produktu Depratal® do istniejącej grupy limitowej 187,0, w której refundowane są preparaty wenlafaksyny (wariant analizy podstawowej).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/ albo świadczeniobiorcy.

W analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe i limity finansowania refundowanych leków, przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Ustalono, że wnioski z analizy minimalizacji kosztów są tożsame z wnioskami otrzymanymi w ramach porównania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych (porównania bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności).

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (około 9 miesięcy). Uwzględniono zdefiniowane dzienne dawki (DDD) porównywanych leków na etapie leczenia podtrzymującego oraz etap miareczkowania tych dawek i stopniową redukcję tych dawek przy odstawianiu leku.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelu (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

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

WYNIKI ANALIZY I WNIOSKI

Przeprowadzona w horyzoncie 9 miesięcy analiza minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie produktu Depratal® w miejsce podstawowej opcjonalnej technologii refundowanej (stosowanie wenlafaksyny) wiąże się z:

■ [REDAKOWANE]

■ [REDAKOWANE]

Stosowanie wnioskowanej technologii było droższe od stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny o kwotę [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Przeprowadzono 38 scenariuszy „deterministycznej” analizy wrażliwości. Stosowanie wnioskowanej technologii było tańsze z perspektywy płatnika publicznego od stosowania wenlafaksyny w przypadku realizacji 3 z 38 scenariuszy analizy wrażliwości, tj. w przypadku:

- braku wnioskowanej technologii na liście „S”;
- uwzględnienia maksymalnej dawki podtrzymującej wenlafaksyny;
- uwzględnienia maksymalnej dawki podtrzymującej zarówno wenlafaksyny, jak i duloksetyny.

W przypadku pozostałych porównań, zmianę wniosku względem analizy podstawowej (wnioskowana technologia tańsza) zaobserwowano w przypadku uwzględnienia:

- maksymalnego kosztu opcjonalnej technologii (vs. sertralina i fluoksetyna z obydwu perspektyw),
- maksymalnej dawki podtrzymującej opcjonalnych technologii (vs. sertralina i paroksetyna z perspektywy płatnika publicznego).

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych względem wyników analizy podstawowej) mają założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego analizy, wysokości dawek podtrzymujących, zakresu wykorzystania porównywanych technologii przez chorych w wieku 75 lat i starszych (tylko skrajne scenariusze), wysokości kosztu komparatorów (tylko skrajne scenariusze) oraz sposobu refundacji wnioskowanej technologii (przede wszystkim vs. wenlafaksyna z perspektywy płatnika publicznego).

Ustalono, że za refundacją wnioskowanej technologii przemawiają aspekty etyczne i społeczne. Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjenta z dużymi zaburzeniami depresyjnymi może pozwolić na lepsze dostosowanie terapii przeciwdepresyjnej i tym samym pozwoli osiągnąć lepsze efekty zdrowotne.

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli zmniejszyć koszty ponoszone przez chorych, którzy ze względu na brak refundowanej opcji terapeutycznej dla wenlafaksyny, stosują nierefundowane preparaty duloksetyny [85]. Wśród tych chorych, pozytywna decyzja dotycząca refundacji wnioskowanej technologii może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych wśród dorosłych chorych.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, grupy limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne - inne” [40].

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, z ciężkim epizodem depresji (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10) [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią było stosowanie duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) [40] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem podstawowego komparatora, którym jest wenlafaksyna (taki sam mechanizm działania – inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny i takie samo miejsce w wytycznych postępowania terapeutycznego z pacjentami z analizowanej populacji – technologia najczęściej zastępowana). Dodatkowo do grona potencjalnych komparatorów włączono stosowanie sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny, czyli refundowanych technologii lekowych o zbliżonym mechanizmie działania (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) i wysokim wykorzystaniu w Polsce [40] **(C)**,
- z uwagi na brak dostępnych jednoznacznych dowodów wskazujących na różnice w efektach i bezpieczeństwie stosowania duloksetyny względem komparatorów w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji (potencjalne różnice w bezpieczeństwie lub skuteczności klinicznej wynikały ze stosowania porównywanych leków w

różnych dawkach, często wyższych niż uwzględniono w analizie) [41] – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Adamed Pharma S.A. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Depratal® w leczeniu dużych epizodów depresji wśród dorosłych chorych.

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [40].

Założono, że produkt leczniczy Depratal® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach:

- istniejącej grupy limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne - inne” lub
- nowej, osobnej grupy limitowej [40].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Depratal® do istniejącej grupy limitowej lub nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Depratal®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium częściowo spełnione w przypadku grupy 187.0 – wnioskowana technologia zawiera inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; inny przedstawiciel tej grupy leków (wenlafaksyna) jest refundowany w ramach grupy 187.0
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium częściowo spełnione w przypadku grupy 187.0 – zakres wskazań objętych refundacją dla leków wenlafaksyny obejmuje wnioskowany zakres wskazań dla produktu Depratal®

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Depratal®
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione w przypadku grupy 187.0 [41]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – brak istotnej różnicy w drodze podawania i postaci farmaceutycznej (tabletki/kapsułki podawane doustnie)
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione/ nie dotyczy podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie (duloksetyna vs. wenlafaksyna)

Opierając się na aktualnym sposobie refundacji substancji czynnej o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania (wenlafaksyna), w ramach analizy podstawowej przyjęto refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej 187.0.

Mając na uwadze, iż leki z grupy 187.0 obecnie występują w części D Wykazu („Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844)”) umożliwiając bezpłatne stosowanie tego leku wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych (tzw. lista S), w ramach analizy podstawowej uwzględniono również wpisanie wnioskowanej technologii do części D Wykazu.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów jej finansowania zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [85].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Depratal® w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.

Uwzględniono 4 prezentacje produktu leczniczego Depratal® różniących się liczbą tabletek w opakowaniu (28 lub 56) oraz mocą tabletki (zawartość duloksetyny na poziomie 30 lub 60 mg).

Uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii obejmujące stosowanie 60 mg/d [49]. Zalecana dawka w Charakterystyce produktu leczniczego zgodna jest ze zdefiniowaną dzienną dawką wg WHO [33].

W opracowaniu uwzględniono również etap miareczkowania dawki (jeżeli dawka początkowa jest inna niż dawka leczenia podtrzymującego; uwzględniono zmianę dawki o 30 mg co 2 tygodnie) oraz etap stopniowej redukcji dawki przy odstawianiu leku (zmiana dawki o 30 mg co tydzień). Założono, że dawka wnioskowanej technologii nie może przekroczyć 120 mg/d [49].

W ramach analizy podstawowej strukturę rynku sprzedaży wnioskowanej technologii informującą o odsetku wykorzystania poszczególnych prezentacji określono na podstawie prognozy sprzedaży Wnioskodawcy (dane odpowiadają strukturze sprzedaży nierefundowanych leków duloksetyny w Polsce – por. informacje z części 1. arkusza „Rynek leków” modelu dołączonego do opracowania).

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Uwzględnione w opracowaniu warianty struktury sprzedaży wnioskowanej technologii.

Prognoza Wnioskodawcy			

W opracowaniu uwzględniono nieprzerwane stosowanie wnioskowanej technologii, tj. od momentu kwalifikacji do stosowania analizowanego produktu leczniczego do wystąpienia zgonu świadczeniobiorcy lub zaprzestania leczenia z innych powodów (nietolerancja, brak efektów terapii, czy też rezygnacja świadczeniobiorcy niezwiązana z zaleceniami lekarza prowadzącego terapię – brak wytrwałości świadczeniobiorcy). Niemniej jednak z uwagi na brak dokładnych danych dotyczących częstotliwości występowania w/w zdarzeń w analizie uwzględniono średni okres stosowania leków w praktyce klinicznej w danym roku. Okres ten oszacowano przy założeniu, że świadczeniobiorca z dużym epizodem depresji (F32-2, F32-3 wg ICD-10) stosuje wnioskowaną technologię przez co najmniej 6 miesięcy, a świadczeniobiorca z nawracającym dużym epizodem depresji (F33-2, F33-3 wg ICD-10) stosuje wnioskowaną technologię przez co najmniej 24 miesiące (czyli cały dany rok), zgodnie z wytycznymi klinicznymi opisanymi na etapie Analizy problemu decyzyjnego [40].

Na podstawie odsetka recept wystawianych na uwzględnione leki w ramach poszczególnych wskazań w Polsce (dane [REDACTED] udostępnione przez Wnioskodawcę; por. część 3. arkusza „Rynek leków” modelu dołączonego do opracowania) ustalono, że wśród wszystkich recept wystawianych w leczeniu dużych epizodów depresji, co najmniej połowa dotyczy nawracających epizodów depresji.

Na podstawie przytoczonych informacji określono, że w danym roku standardowy świadczeniobiorca z analizowanej populacji stosować będzie wnioskowaną technologię lub opcjonalne technologie refundowane przez okres co najmniej 9 miesięcy (w uproszczeniu: 6x50% + 12x50%).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono stosowanie leków przez okres od 6 do 24 miesięcy.

Uwzględniono 100% adherencję do zalecanego schematu dawkowania w w/w okresie.

Przedstawiony okres stosowania wnioskowanej technologii wydaje się w zadowalającym stopniu odzwierciedlać średni okres jej stosowania w praktyce klinicznej mając na uwadze, że część pacjentów po kilku tygodniach może zmienić terapię ze względu na brak odpowiedzi, co jest charakterystyczne dla wszystkich leków przeciwdepresyjnych.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako refundowaną technologię opcjonalną uwzględniono stosowanie substancji czynnej o takim samym mechanizmie działania (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) oraz takim samym miejscu w wytycznych klinicznych leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi jak wnioskowana technologia [40] – jako podstawowe przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii ze stosowaniem wenlafaksyny.

Dodatkowo uwzględniono porównanie z lekami najczęściej wykorzystywanymi w leczeniu depresji oraz cechującymi się podobnym mechanizmem działania do wnioskowanej technologii – lekami zawierającymi sertralinę, paroksetynę lub fluoksetynę (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) [40].

O wysokim wykorzystaniu uwzględnionych refundowanych technologii świadczą również informacje przedstawione w materiałach publikowanych przez AOTMiT dla innych leków przeciwdepresyjnych [48], [51], [65], [66], [67], [68].

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

Dawkowanie technologii refundowanych określono na podstawie informacji z charakterystyk produktów leczniczych zawierających wenlafaksynę, sertralinę, paroksetynę lub fluoksetynę [44] oraz wysokości zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO [33].

Uwzględniono etap miareczkowania dawki (jeżeli dawka początkowa jest inna niż dawka leczenia podtrzymującego), etap stopniowej redukcji dawki przy odstawianiu leku oraz maksymalną dawkę dobową zgodnie z w/w źródłami.

W analizie podstawowej dawkę podtrzymującą refundowanych technologii określono na podstawie wysokości zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO [33].

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano również DDD, ale przy uwzględnieniu dostępnych na polskim rynku sprzedaży preparatów. Minimalna moc jednostki preparatów zawierających wenlafaksynę, sertralinę, paroksetynę i fluoksetynę wynosi odpowiednio: 37,5 mg, 50 mg, 20 mg i 10 mg.

W ramach analizy wrażliwości założono, że dawki podtrzymujące mogą być wyłącznie całkowitą wielokrotnością w/w dawek. Aspekt ten spowodował wzrost dawki podtrzymującej wenlafaksyny ze 100 mg/d wg WHO [33] do 112,5 mg/d (wenlafaksyna dostępna jest w Polsce pod postacią tabletek/kapsułek o mocy: 37,5 mg, 75 mg i 150 mg).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawki podtrzymujące również na poziomie:

- maksymalnych dawek zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych [44];
- dawek leków równoważących efekty kliniczne, zgodnie z wynikami meta-analizy [69].

Uwzględniono również scenariusz zakładający stosowanie wenlafaksyny w dawce 150 mg/d i 75 mg/d tj. dawek leków najczęściej refundowanych w Polsce i wobec których dostępne są dowody naukowe wykazujące tożsame efekty kliniczne z duloksetyną w dawce 60 mg/d [41]. Testowano również długość okresów miareczkowania i redukcji dawki w zakresie od 1 do 4 tygodni.

Uwzględnione informacje w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono również informacje dotyczące wnioskowanej technologii dla porównania).

Tabela 3. Dawkowanie porównywanych technologii.

	Duloksetyna	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Dawka początkowa	60,0 mg/d	75,0 mg/d	50,0 mg/d	20,0 mg/d	20,0 mg/d
Maksymalna dawka	120,0 mg/d	375,0 mg/d	200,0 mg/d	50,0 mg/d	60,0 mg/d
Zmiana dawki przy stopniowym jej wzroście	30,0 mg	37,5 mg	50,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Częstotliwość zmiany dawki (liczba tygodni)	2	2	2	2	2
Dawka leczenia podtrzymującego	60,0 mg/d	100 mg/d	50,0 mg/d	20,0 mg/d	20,0 mg/d
Zmiana dawki przy stopniowym odstawianiu leku	30,0 mg	37,5 mg	50,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Liczba tygodni na niższej dawce przy stopniowym odstawianiu leku	1	1	1	1	1

W opracowaniu uwzględniono taki sam okres leczenia oraz wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania refundowanych technologii jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdziały: 2.2. i 2.5.).

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Depratal® [49].

Mając na uwadze obecność preparatów wenlafaksyny w części D Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiającą bezpłatne stosowanie tych leków wśród chorych w wieku 75 lat i starszych w ramach niniejszej analizy uwzględniono również oczekiwany odsetek pacjentów w tym wieku wśród pacjentów z populacji docelowej.

Informacje na temat struktury wieku chorych korzystających z porównywanych technologii lekowych określono na podstawie danych z [REDACTED] (dane uzyskane od Wnioskodawcy; por. informacje przedstawione w części 1. arkusza „Dane wejściowe”).

Tabela 4. Odsetek recept i opakowań analizowanych leków stosowanych przez chorych w wieku 75 lat i starszych.

	% recept	% opakowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że [REDACTED] chorych korzystających z nierefundowanych preparatów duloksetyny jest w wieku 75 lat i starszych.

Mając na uwadze charakter w/w źródeł informacji (brak dokładnych informacji na temat wskazania) i brak innych danych, w ramach analizy wrażliwości testowano w/w parametr w zakresie od [REDACTED] oraz testowano skrajne scenariusze (0% i 100%).

Ze względu na charakter analizy (analiza minimalizacji kosztów porównywanych leków), w opracowaniu nie uwzględniono pozostałych charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [85].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. [41] ustalono, że stosowanie duloksetyny wiąże się z podobnymi efektami klinicznymi i jest równie bezpieczne jak stosowanie wenlafaksyny, sertraliny, paroksetyny czy fluoksetyny.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących jednoznacznie przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad uwzględnionymi opcjonalnymi technologiami refundowanymi [41].

Potencjalne różnice w bezpieczeństwie lub skuteczności klinicznej pojawiające się w ramach niektórych porównań względem niektórych punktów końcowych wynikać mogły ze stosowania porównywanych leków w różnych dawkach (często wyższych niż uwzględniono w analizie) i/lub były rezultatem wielokrotnego testowania hipotez statystycznych na podstawie danych uzyskanych od jednej grupy uczestników badania (problem porównań wielokrotnych na podstawie jednej bazy danych – losowe, omyłkowe przyjęcie hipotezy mówiącej o przewadze któregoś z porównywanych leków).

Tym samym ustalono, że przy aktualnie dostępnych dowodach naukowych odpowiednią techniką jest analiza minimalizacji kosztów pomijająca różnice w efektach zdrowotnych porównywanych interwencji. Na podstawie przytoczonych aspektów, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono efektów stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównywanych technologii w okresie ich stosowania (por. rozdział 3.4.).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę

i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [56].

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia przeciwdepresyjnego w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Należy zaznaczyć, że przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wszystkie potencjalne kategorie kosztów pośrednich (absentyzm, prezenteizm, opieka nieformalna) nie będą kwalifikować się do kategorii kosztu różniącego porównywane interwencje. Tym samym należy uznać, że pominięcie perspektywy społecznej nie wiąże się z ryzykiem pominięcia jakichkolwiek aspektów, które mają znaczenie przy podejmowaniu decyzji w zakresie rozważanego problemu decyzyjnego.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja może być stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji lub do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji świadczeniobiorcy, sukces terapeutyczny).

Przy braku różnicy w efektach klinicznych porównywanych interwencji (por. rozdział 2.5.), horyzontem właściwym dla niniejszej analizy ekonomicznej będzie okres generowania kosztów stosowania porównywanych leków.

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3] i wytycznych AOTMIT [1], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniego czasu trwania leczenia z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych u standardowego pacjenta z analizowanej populacji.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 2.2., horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej odpowiadający w przybliżeniu średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji w danym roku (z pominięciem wystąpienia kolejnego epizodu w kolejnych latach) został ustalony na poziomie około 9 miesięcy (39 tygodni).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy od 6 do 24 miesięcy. Testowano również horyzont jednoroczny w dwóch wariantach: z lub bez etapów miareczkowania i redukcji dawki przy odstawianiu leku.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji. Nie są dostępne jednoznaczne dowody bezpośrednio wskazujące, że stosowanie duloksetyny w terapii przeciwdepresyjnej będzie wiązało się z wyższymi efektami zdrowotnymi niż stosowanie uwzględnionych technologii refundowanych (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.). Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Przeprowadzono analizę podstawową i „deterministyczną” analizę wrażliwości. Ze względu na prostotę modelu i technikę analityczną nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wyniki analizy podstawowej (rozdział 4.1.) przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów i konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt. 1 rozporządzenia [3]),

- różnicy w koszcie całkowitym pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt jest równy 0 (zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia [3]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu, w rozdziale 4.2, przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „DSA”).

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30].

Niemniej jednak, mając na uwadze przyjętą technikę analityczną nie przeprowadzono szczegółowych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] – przedstawiono kalkulację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) pod postacią ilorazu kosztu stosowania danej technologii do okresu jej stosowania (w latach).

Estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadzałaby dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej – wnioskowane wskazanie obejmuje populację bardzo zróżnicowaną. Określenie wagi użyteczności dla tak zróżnicowanej populacji chorych wymaga określenia struktury analizowanej populacji pacjentów, która nie jest dostatecznie scharakteryzowana w warunkach polskich.

Skutkiem powyższego, kalkulacja QALY w ramach niniejszego opracowania wiązałaby się z wysoką niepewnością.

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

W przypadku obecności opcjonalnych technologii refundowanych cechujących się takimi samymi efektami zdrowotnymi jak wnioskowana technologia (we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość), cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w przypadku obecności tylko jednej opcjonalnej technologii refundowanej można zapisać jako:

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

Czyli:

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

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.5.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

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

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

Należy więc stwierdzić, że najniższe ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Depratal®, o których mowa w § 5 ust. 4 są takie same jak ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Na uwagę zasługują jednak ograniczenia estymacji progowych cen zbytu netto.

W ramach analizy założono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach grupy 187.0 (zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji leków). W grupie tej limit wyznacza preparat Oriven® 75 mg [37].

Refundacja we wspólnej grupie limitowej przy braku zmiany leku wyznaczającego limit oznacza, że koszt wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) nie będzie zależał od ceny zbytu netto, jeżeli ta cena będzie wyższa od ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o różnice w liczbie DDD. [REDACTED]

[REDACTED] otrzymamy taki sam koszt leku z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Jest to zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji leków (dokładnie: ust. 9).

Tym samym estymacja punktowa progowej ceny zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla w/w warunków nie istnieje. Każda wartość ceny dla w/w warunków nie może być poddana walidacji w przypadku kalkulacji cen wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, [REDACTED]

[REDACTED] nie pozwoli na określenie kryterium progowego (np. takiego samego kosztu całkowitego porównywanych interwencji czy takich

samych CER-ów), jeżeli wyznaczenie kosztu wnioskowanej technologii będzie zgodne z zapisami ustawy o refundacji. [REDACTED]

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

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości (scenariusz DSA 04) uwzględniono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach osobnej grupy limitowej. W ramach tego scenariusza analizy wrażliwości podano estymacje punktowe progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii również dla warunków niepozwalających na kalkulację tych cen w ramach istniejącej grupy limitowej.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

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

Oceniono koszt stosowania porównywanych technologii lekowych w odstępach tygodniowych – uwzględniono możliwość miareczkowania dawki oraz stopniowej jej redukcji w trakcie odstawiania leku.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dziennych dawek ocenianego leku) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

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

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

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

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

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.7., 3.8.-3.10.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2016, wersja 64-bitowa (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. [41].

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii lekowych przedstawiono w przeglądzie [41].

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów), w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono przeglądu opublikowanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.4.).

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia przeciwdepresyjnego wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Depratal® w leczeniu analizowanych pacjentów w odniesieniu do stosowania wenlafaksyny, a także sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

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

Zidentyfikowano kategorie kosztów, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury.

Dane kosztowe zaktualizowano w grudniu 2018 roku (z datą odcięcia 20 grudnia 2018 roku). Aktualizację przeprowadzono w lutym 2019 roku (z datą odcięcia 14 lutego 2019 roku).

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

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię przeciwdepresyjną w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/lub płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano wyłącznie koszt stosowania porównywanych leków jako kategorię kosztową różniącą porównywane interwencje z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej) przedstawiono w arkuszu „Leki” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-wrzesień 2018 roku (analiza podstawowa) [43] lub w 2017 roku (analiza wrażliwości) [42].

3.7.2. KOSZT PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

W opracowaniu uwzględniono sugerowane przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal®.

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Depratal® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

- utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej dla produktu Depratal® jako jedyne odpowiednika duloksetyny (wariant analizy wrażliwości, DSA 04),
- włączenie produktu Depratal® do istniejącej grupy limitowej 187.0 (wariant analizy podstawowej).

Za podstawę obliczeń cen detalicznych i limitów finansowania przyjęto 1 DDD duloksetyny (60 mg), zgodnie z WHO [33].

W ramach analizy uwzględniającej osobną grupę limitową limit refundacji wyznaczono w oparciu o zapisy ustawy o refundacji leków [30] (najtańszy lek dopełniający 15% obrotu ilościowego przy strukturze rynku sprzedaży zdefiniowanej w rozdziale 2.2. – Depratal® 56 tabl. po 30 mg). Testowano również warianty z wyznaczaniem limitu przez każdą z analizowanych prezentacji wnioskowanej technologii.

W przypadku współfinansowania produktu leczniczego Depratal® w ramach nowej, osobnej grupy limitowej uwzględniono 30% odpłatność pacjenta, zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4 ustawy o refundacji leków [30], ponieważ wymaga on stosowania powyżej 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy 30% poziomie odpłatności nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 105 PLN (5% x 2100 PLN [50]) – brak spełnienia kryterium o którym mowa w art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. a ustawy o refundacji leków [30].

Obliczenia uwzględniające współfinansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 187.0 przeprowadzono przy założeniu, że refundacja produktu Depratal® nie będzie miała istotnego wpływu na strukturę grupy limitowej, tj. nie będzie obserwowana zmiana wysokości limitu finansowania.

Obliczenia cen i limitów finansowania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Grupa limitowa 187.0.

Produkt	Liczba DDD	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania *	Odpłatność pacjenta**

* limit wyznaczany przez produkt Oriven®. Szczegóły w arkuszu „Leki”.

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

Średni koszt dziennej terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do części D Wykazu i stosowania jej w ramach tej części u 15% (por. rozdział 2.4.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Średni koszt 1 mg wnioskowanej technologii. Grupa limitowa 187.0.

	Świadczeniobiorca	NFZ

Szczegóły obliczeń przedstawiono w części 1. arkusza „Leki” modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii zakładając odsetek ich wykorzystania jak przedstawiono w rozdziale 2.2. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono poszczególne prezentacje.

3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNEJ TECHNOLOGII REFUNDOWANEJ

Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37] oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków refundowanych okresie od stycznia do końca października 2018 roku [43], oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnych technologii refundowanych.

Tabela 7. Koszt jednostkowy komparatorów.

Substancja czynna	Średni koszt 1 mg		Minimalny koszt 1 mg		Maksymalny koszt 1 mg	
	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
<i>Venlafaxinum</i>	0,0064 PLN	0,0035 PLN	0,0042 PLN	0,0014 PLN	0,0069 PLN	0,0053 PLN
<i>Fluoxetinum</i>	0,0190 PLN	0,0161 PLN	0,0165 PLN	0,0073 PLN	0,0993 PLN	0,1319 PLN
<i>Paroksetinum</i>	0,0102 PLN	0,0063 PLN	0,0035 PLN	0,0029 PLN	0,0351 PLN	0,0264 PLN
<i>Sertralinum</i>	0,0057 PLN	0,0025 PLN	0,0025 PLN	0,0009 PLN	0,0333 PLN	0,0163 PLN

W ramach analizy podstawowej uwzględniono średni koszt w/w technologii lekowych.

3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Niemniej jednak wydaje się, że koszt dodatkowej opieki nie będzie kosztem różniącym porównywane interwencje. Tym samym w ramach analizy podstawowej pominięto ten koszt.

Z uwagi na zakładany brak różnic w efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami uwzględnienie dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem nie będzie miało wpływu na wnioski z niniejszej analizy.

3.8. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (lat życia „na terapii”) przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3], ale wyłącznie w ramach wariantów analizy zakładających horyzont czasowy dłuższy od 1 roku.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

Każdego cyklu horyzontu czasowego analizy przekraczającego rok, punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1 + s)^{\max(0; t-52)}}$$

gdzie s to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w cyklach tygodniowych), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła określa przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów do 1. roku okresu obserwacji w modelu (brak dyskontowania w pierwszym roku analizy minimalizacji kosztów).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

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

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości.

Nr	Parametr / scenariusz	Wartość / źródło
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe = 0%)	
DSA 02	Horyzont czasowy, w tygodniach	26
DSA 03		104
DSA 04	Osobna grupa limitowa	
DSA 05	Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	Depratal®, 28 tabl., 30 mg
DSA 06		Depratal®, 28 tabl., 60 mg
DSA 07		Depratal®, 56 tabl., 30 mg
DSA 08		Depratal®, 56 tabl., 60 mg
DSA 09		Depratal®, 28 i 56 tabl., 30 mg
DSA 10		Depratal®, 28 i 56 tabl., 60 mg
DSA 11	Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S")	■
DSA 12		■
DSA 13		■
DSA 14		■
DSA 15	Brak wnioskowanej technologii na liście "S"	
DSA 16	Koszt komparatorów	średni (dane z 2018)
DSA 17		średni (dane z 2017)
DSA 18		minimalny
DSA 19		maksymalny
DSA 20	Brak etapu miareczkowania dawki i stopniowej jej redukcji przy odstawianiu	dla wnioskowanej technologii
DSA 21		dla komparatorów
DSA 22	Dawka podtrzymująca wenlafaksyny	DDD dla wenlafaksyny w zależności od dostępności jednostek o określonej mocy
DSA 23		75 mg/d
DSA 24		150 mg/g (jak w badaniach wykazujących <i>non-inferiority</i> z 60 mg/d duloksetyny) [41]
DSA 25	Maksymalna dawka podtrzymująca	dla wnioskowanej technologii
DSA 26		dla komparatorów
DSA 27		dla wszystkich leków
DSA 28	Równoważne dawki komparatorów zgodnie z wynikami meta-analizy [69]; duloksetyna w dawce 60 mg/d	
DSA 29	Osobna grupa limitowa z limitem wyznaczonym przez:	Depratal®, 28 tabl., 30 mg
DSA 30		Depratal®, 28 tabl., 60 mg
DSA 31		Depratal®, 56 tabl., 30 mg
DSA 32		Depratal®, 56 tabl., 60 mg
DSA 33	Częstotliwość zmiany dawki na etapie miareczkowania (liczba tygodni)	1 tydzień
DSA 34		4 tygodnie
DSA 35	Liczba tygodni na niższej dawce przy stopniowym odstawianiu leku	1 tydzień
DSA 36		4 tygodnie
DSA 37	Horyzont czasowy = 52 tygodnie	z miareczkowaniem dawki i jej odstawieniem
DSA 38		bez miareczkowania dawki i jej odstawiania

Wyniki „deterministycznej” analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW I ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

Przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie analizy w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach: 2.2.-2.5., 3.5.-3.7.):

- założono brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji;
- nie modelowano dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich, jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących przewagi duloksetyny nad komparatorami;
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniej oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej farmakoterapii dużego epizodu depresji;
- wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania został ustalony na takim samym poziomie dla wszystkich technologii lekowych (100%);
- uwzględniono dawkowanie porównywanych technologii na poziomie DDD;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych.

Wykaz parametrów znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wykaz parametrów analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż 1 rok	Wytyczne AOTMIT [1]
Horyzont czasowy analizy	39 tygodni	Założenie
Perspektywa / uwzględnione kategorie kosztów	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna / bezpośrednie medyczne (tylko koszt leków)	Założenie
Różnice w efektach klinicznych pomiędzy interwencjami	Brak	Założenie, Analiza kliniczna [41]
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów, estymacja CER-ów	Założenie, Analiza kliniczna [41]
Współczynnik adherencji do zalecanego leczenia	100%	założenie
Sposób refundacji wnioskowanej technologii	Grupa 187.0; 30% odpłatność; bezpłatne dla chorych w wieku 75 lat i starszych	założenie

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło												
Cena zbytu netto Depratal®	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Prezentacja</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> </tbody> </table>	Prezentacja	Wartość	█	█	█	█	█	█	█	█	Wnioskodawca		
Prezentacja	Wartość													
█	█													
█	█													
█	█													
█	█													
Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Prezentacja</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> </tbody> </table>	Prezentacja	Wartość	█	█	█	█	█	█	█	█	Wnioskodawca		
Prezentacja	Wartość													
█	█													
█	█													
█	█													
█	█													
Dawkowanie - założenia	Z etapami: miareczkowania przy ocenie efektów i redukcji dawki w trakcie odstawiania	[33], [44], [49]												
Dawka początkowa (mg/d)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Duloksetyna</td><td>60</td></tr> <tr><td>Wenlafaksyna</td><td>75</td></tr> <tr><td>Sertralina</td><td>50</td></tr> <tr><td>Paroksetyna</td><td>20</td></tr> <tr><td>Fluoksetyna</td><td>20</td></tr> </tbody> </table>	Technologia	Wartość	Duloksetyna	60	Wenlafaksyna	75	Sertralina	50	Paroksetyna	20	Fluoksetyna	20	[44], [49]
Technologia	Wartość													
Duloksetyna	60													
Wenlafaksyna	75													
Sertralina	50													
Paroksetyna	20													
Fluoksetyna	20													
Maksymalna dawka (mg/d)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Duloksetyna</td><td>120</td></tr> <tr><td>Wenlafaksyna</td><td>375</td></tr> <tr><td>Sertralina</td><td>200</td></tr> <tr><td>Paroksetyna</td><td>50</td></tr> <tr><td>Fluoksetyna</td><td>60</td></tr> </tbody> </table>	Technologia	Wartość	Duloksetyna	120	Wenlafaksyna	375	Sertralina	200	Paroksetyna	50	Fluoksetyna	60	[44], [49]
Technologia	Wartość													
Duloksetyna	120													
Wenlafaksyna	375													
Sertralina	200													
Paroksetyna	50													
Fluoksetyna	60													
Zmiana dawki przy stopniowym jej wzroście (mg) i częstotliwość	<p>Co 2 tygodnie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Duloksetyna</td><td>30</td></tr> <tr><td>Wenlafaksyna</td><td>37,5 lub mniej</td></tr> <tr><td>Sertralina</td><td>50</td></tr> <tr><td>Paroksetyna</td><td>10</td></tr> <tr><td>Fluoksetyna</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	Technologia	Wartość	Duloksetyna	30	Wenlafaksyna	37,5 lub mniej	Sertralina	50	Paroksetyna	10	Fluoksetyna	10	[44], [49]
Technologia	Wartość													
Duloksetyna	30													
Wenlafaksyna	37,5 lub mniej													
Sertralina	50													
Paroksetyna	10													
Fluoksetyna	10													
Dawka leczenia podtrzymującego (mg/d)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Duloksetyna</td><td>60</td></tr> <tr><td>Wenlafaksyna</td><td>100</td></tr> <tr><td>Sertralina</td><td>50</td></tr> <tr><td>Paroksetyna</td><td>20</td></tr> <tr><td>Fluoksetyna</td><td>20</td></tr> </tbody> </table>	Technologia	Wartość	Duloksetyna	60	Wenlafaksyna	100	Sertralina	50	Paroksetyna	20	Fluoksetyna	20	[33], [44], [49]
Technologia	Wartość													
Duloksetyna	60													
Wenlafaksyna	100													
Sertralina	50													
Paroksetyna	20													
Fluoksetyna	20													
Zmiana dawki przy stopniowym odstawianiu leku (mg) i częstotliwość	<p>Co tydzień:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Technologia</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> <tr><td>█</td><td>█</td></tr> </tbody> </table>	Technologia	Wartość	█	█	█	█	█	█	█	█	[44], [49]		
Technologia	Wartość													
█	█													
█	█													
█	█													
█	█													

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło	
	Duloksetyna	30		
	Wenlafaksyna	37,5		
	Sertralina	50		
	Paroksetyna	10		
	Fluoksetyna	10		
Koszt jednostkowy (1 mg) technologii refundowanych	Średni koszt		Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37], komunikat DGL [43]	
		NFZ		Pacjent
	<i>Venlafaxinum</i>	0,0064 PLN		0,0035 PLN
	<i>Fluoxetinum</i>	0,0190 PLN		0,0161 PLN
	<i>Paroxetinum</i>	0,0102 PLN		0,0063 PLN
	<i>Sertralinum</i>	0,0057 PLN	0,0025 PLN	
Koszt dodatkowej opieki	0 PLN		Założenie	

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki AE” z uwzględnieniem zmian).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu w celu aktualizacji wyników analizy wrażliwości (arkusz „DSA”) należy uruchomić odpowiednie makro przyciskiem „Uruchom DSA” (model nie zawiera modułu automatycznie aktualizującego wyniki analizy wrażliwości).

Przycisk w górnej części każdego arkusza umożliwia powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj model”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.

	Depratal®	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kategorie kosztu					
Koszt porównywanych interwencji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Iloraz kosztów i wyników zdrowotnych, CER					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 11. Progowe ceny zbytu netto.

Progowe ceny zbytu netto	§5 ust. 6 pkt. 3 [3]	§ 5 ust. 4 [3]			
		Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna
Perspektywa płatnika publicznego					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* nie ma możliwości obliczenia progowej ceny zbytu netto z perspektywy NFZ w przypadku wpisania produktu Depratal® do grupy limitowej 187.0 – kalkulacja progowych cen zbytu netto w przypadku wyznaczania limitu przez inny lek w grupie jest możliwa wyłącznie jeżeli cena detaliczna obliczona dla progowej ceny zbytu nie jest wyższa od limitu finansowania; dla cen zbytu netto wyższych od wskazanych wartości koszt Depratal® z perspektywy płatnika publicznego nie ulegnie zmianie ze względu na limitowanie przez preparat wenlafaksyny.

Przeprowadzona w horyzoncie 9 miesięcy analiza minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie produktu Depratal® w miejsce podstawowej opcjonalnej technologii refundowanej (stosowanie wenlafaksyny) wiąże się z:

- wyższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę [REDACTED]
- wyższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę [REDACTED]

[REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia „na terapii”, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 (takich samych jak cen zgodnych z ust. 6 pkt. 3) rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej.

4.2. Wyniki analizy wrażliwości



Nr	Różnica (Depratal® vs.); p. NFZ				Różnica (Depratal® vs.); p. wspólna			
	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna	Wenlafaksyna	Sertralina	Paroksetyna	Fluoksetyna

Charakterystykę scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.9.

Przeprowadzono 38 scenariuszy „deterministycznej” analizy wrażliwości. Stosowanie wnioskowanej technologii było tańsze z perspektywy płatnika publicznego od stosowania wenlafaksyny w przypadku realizacji 3 z 38 scenariuszy analizy wrażliwości, tj. w przypadku:

- braku wnioskowanej technologii na liście „S”;
- uwzględnienia maksymalnej dawki podtrzymującej wenlafaksyny lub zarówno wenlafaksyny, jak i duloksetyny.

W przypadku pozostałych porównań, zmianę wniosku względem analizy podstawowej (wnioskowana technologia tańsza) zaobserwowano w przypadku uwzględnienia:

- maksymalnego kosztu opcjonalnej technologii (vs. sertralina i fluoksetyna z obydwu perspektyw),
- maksymalnej dawki podtrzymującej opcjonalnych technologii (vs. sertralina i paroksetyna z perspektywy płatnika publicznego).

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych względem wyników analizy podstawowej) mają założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego analizy, wysokości dawek podtrzymujących, zakresu wykorzystania porównywanych technologii przez chorych w wieku 75 lat i starszych (tylko skrajne scenariusze), wysokości kosztu komparatorów (tylko skrajne scenariusze) oraz sposobu refundacji wnioskowanej technologii (przede wszystkim vs. wenlafaksyna z perspektywy płatnika publicznego).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości uznano, że zależności określone w ramach analizy podstawowej z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat kosztów opieki i średniej długości stosowania terapii przeciwdepresyjnej w warunkach polskich. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały: 2.2.-2.5., 3.5.- 3.7.).

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonej analizy.

5. Ograniczenia niniejszej analizy

6.1. Walidacja wewnętrzna

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych



6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

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

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb); a także bazy danych NHS EED i HTA, przy czym baza NHS EED nie jest już aktualizowana od marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania duloksetyny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej, w tym badania obserwacyjne mające na celu porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu interwencji przy braku adiestacji wyników kosztowych badania w odniesieniu do czynników zakłócających (np. istotne różnice w charakterystykach pacjentów stosujących porównywane interwencje czy potencjalne różnice w efektach zdrowotnych zastosowania analizowanych interwencji nieoceniane w badaniu).

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

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

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz dostępne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com) [45].

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP;) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

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

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.



Tabela 13. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

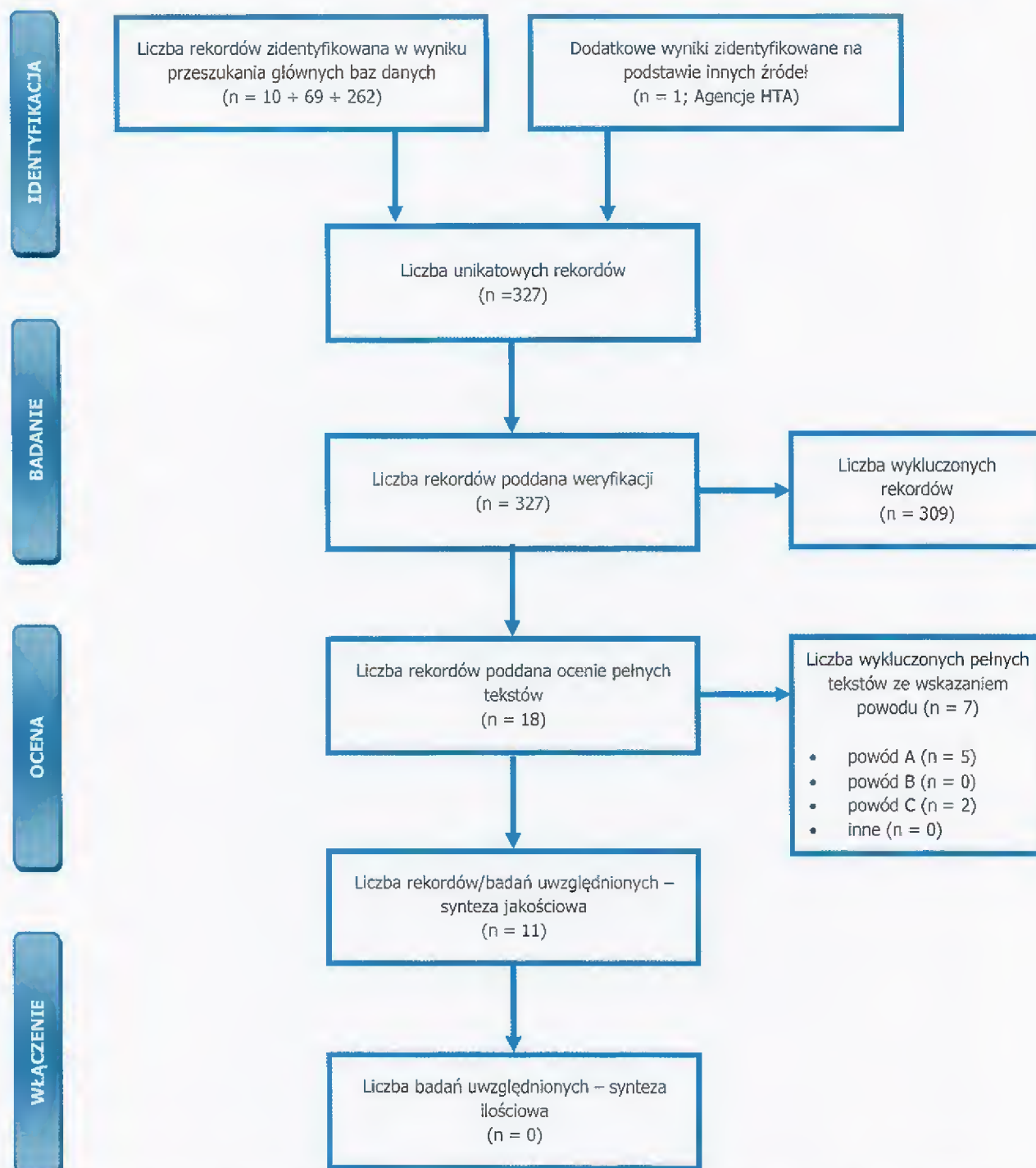


Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		Embase.com
		CRD	MEDLINE (PubMed)	
	EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$;ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$;ab,ti OR (expenditures;ab,ti NOT energy;ab,ti) OR 'value for money';ab,ti OR budgets;ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost);ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost);ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure);ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))			
#3	Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3	10	69	262
	EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	10 + 69 + 262 = 341		
	Suma rekordów	326		
	Liczba unikatowych rekordów:	326		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	1		
	Dodatkowe źródła informacji*:	18		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	7		
	sumarycznie:	5		
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A): z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B): z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C): 	0		2

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	• inne:	0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	11	

* na podstawie bibliografii doniesień wiązanych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/lub wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NiHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD) – pojedyncze słowa kluczowe z wyrażenia #1.



Rysunek 1. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 327 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 18 rekordów. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 5 rekordów ze względu na nieprawidłową interwencję i/lub nieprawidłowe wskazanie. Ogółem włączono 12 analiz ekonomicznych uwzględniających stosowanie duloksetyny w leczeniu pacjentów z depresją.

Opis i wyniki zidentyfikowanych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.

Źródło	Opis analizy	Porównanie odnoszące się do niniejszej analizy	Wyniki porównania
[74]	Analiza minimalizacji kosztów przedkładana australijskiej agencji oceny leków	Duloksetyna (60 – 120 mg/d) vs. wenlafaksyna (250 – 225 mg/d)	Brak podanych wyników
[75]	Analiza kosztów-efektywności leczenia wolioksetyną w Wielkiej Brytanii (model Markowa, taka sama skuteczność, różnice w profilu bezpieczeństwa)	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina	Duloksetyna droższa od wenlafaksyny i sertraliny; o podobnej skuteczności (różnica w QALY 0,001)
[76]	Analiza ekonomiczna IQWiG przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej	Duloksetyna vs. wenlafaksyna	Duloksetyna droższa od wenlafaksyny o podobnej skuteczności
[77]	Analiza kosztów-efektywności przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Singapur, 6 miesięcy	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna	Duloksetyna droższa od komparatorów; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
[78]	Analiza kosztów-efektywności przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Belgia	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna	Duloksetyna droższa od komparatorów z perspektywy płatnika publicznego; tańsza od paroksetyny i fluoksetyny z perspektywy społecznej; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
[79]	Analiza kosztów-efektywności przeprowadzona na podstawie meta-analizy sieciowej, Szwecja	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna	Duloksetyna tańsza tylko od fluoksetyny z perspektywy płatnika publicznego; tańsza od sertraliny i fluoksetyny z perspektywy społecznej; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
[80]	Analiza kosztów-efektywności escytopramu vs SNRI, Szwecja	Duloksetyna vs. wenlafaksyna	Duloksetyna i wenlafaksyna o podobnym koszcie i efektach
[81]	Analiza kosztów-efektywności duloksetyny vs SSRI i wenlafaksyna, Wielka Brytania, 1 rok	Duloksetyna vs. wenlafaksyna, SSRI	Duloksetyna tańsza od wenlafaksyny, droższa od SSRI; o podobnej skuteczności (różnica w QALY rzędu 1/1000)
[82]	Analiza ekonomiczna dla escytopramu względem duloksetyny przy uwzględnieniu danych z badania klinicznego	Brak odpowiedniego porównania	Duloksetyna droższa od escytopramu, ale o nieistotnie różnych efektach
[83]	Analiza ekonomiczna dla escytopramu względem duloksetyny, model Markowa, USA, 1 rok	Brak odpowiedniego porównania	Duloksetyna droższa od escytopramu, ale o nieistotnie różnych efektach
[84]	Analiza kosztów-efektywności duloksetyny vs wenlafaksyna, Kanada, 6 miesięcy	Duloksetyna vs. wenlafaksyna	Duloksetyna droższa od escytopramu i o potencjalnie niższych efektach

Wyłącznie w ramach analizy ekonomicznej przedkładanej australijskiej agencji oceny leków uwzględniono technikę analityczną taką samą jak w przypadku niniejszej analizy [74]. Niemniej jednak w odnalezionej analizie uwzględniono wyższe dawki podstawowego komparatora dla wnioskowanej technologii (wenlafaksyny) niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu (150 – 225 mg/d vs. 112,5 mg/d). Powyższe potwierdza konserwatywny charakter niniejszego modelu wykorzystanego przy ocenie ekonomicznej wnioskowanej technologii i sugeruje, że w praktyce klinicznej wyższy koszt wnioskowanej technologii od wenlafaksyny może nie być obserwowany. Wyniki porównań duloksetyny z wybranymi komparatorami we wszystkich opublikowanych pracach wskazują na brak różnic w efektach klinicznych co potwierdza poprawność wyboru analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Depratal® w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych [40].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Docelowa populacja pacjentów dla wnioskowanej technologii obejmuje populację pacjentów aktualnie mogących korzystać z wielu opcji terapeutycznych [40]. Niemniej jednak refundacja wyłącznie jednej substancji czynnej z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyny [37]) jest powodem szerokiego wykorzystania duloksetyny na rynku prywatnym (do 3 mln DDD na kwartał we wszystkich wskazaniach, zgodnie z danymi IMS Health Poland [85]).

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjenta z dużymi zaburzeniami depresyjnymi może pozwolić na lepsze dostosowanie terapii przeciwdepresyjnej i tym samym pozwoli osiągnąć lepsze efekty zdrowotne.

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli zmniejszyć koszty ponoszone przez chorych, którzy ze względu na brak refundowanej opcji terapeutycznej dla wenlafaksyny, stosują nierefundowane

preparaty duloksetyny [85]. Wśród tych chorych, pozytywna decyzja dotycząca refundacji wnioskowanej technologii może stanowić odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby.

Na podstawie w/w aspektów uznano, że za refundacją wnioskowanej technologii przemawiają aspekty etyczne i społeczne.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać, że stosowanie produktu Depratal® jest związane z bardzo podobnym kosztem z perspektywy płatnika publicznego względem wenlafaksyny oraz może być droższe od pozostałych opcji terapeutycznych uwzględnionych w opracowaniu. Niemniej jednak w praktyce klinicznej refundacja wnioskowanej technologii spowoduje przede wszystkim objęcie refundacją leczenia chorych aktualnie stosujących nier refundowane preparaty duloksetyny oraz częściowe przejęcie pacjentów stosujących aktualnie wenlafaksynę, czyli leczenie o takim samym mechanizmie działania i takim samym miejscu w wytycznych klinicznych postępowania z pacjentem z analizowanej populacji.

Co więcej:

- zawężenie populacji docelowej wyłącznie do pacjentów z dużymi epizodami depresji zabezpiecza płatnika publicznego przed potencjalnym gwałtownym wzrostem wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację np. w przypadku refundacji wnioskowanej technologii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ([REDACTED]) wystawianych na preparaty duloksetyny dotyczy wnioskowanego wskazania [85]);

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu Depratal® w leczeniu dużych epizodów depresji wśród dorosłych pacjentów jest: droższe z perspektywy płatnika publicznego od stosowania wenlafaksyny, droższe z perspektywy wspólnej od stosowania wenlafaksyny oraz droższe z obydwu perspektyw ekonomicznych od stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej, przy najczęstszej zmianie wniosków względem wenlafaksyny.

Uznano, że rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjenta z dużymi zaburzeniami depresyjnymi może pozwolić na lepsze dostosowanie terapii przeciwdepresyjnej i tym samym pozwoli osiągnąć lepsze efekty zdrowotne. Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli zmniejszyć koszty ponoszone przez chorych, którzy aktualnie stosują nierefundowane preparaty duloksetyny [85]. Dla grupy chorych, którzy ze względu na brak refundowanej opcji terapeutycznej dla wenlafaksyny stosują nierefundowane preparaty duloksetyny, pozytywna decyzja dotycząca refundacji wnioskowanej technologii może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: grudzień 2018).
- [2] GUS. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 31 XII <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stand-w-dniu-31-xii,6,23.html>.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: grudzień 2018).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: grudzień 2018).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: luty 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2018 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 22-01-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do października 2018 r.; www.nfz.gov.pl.

- [44] Charakterystyki produktów leczniczych komparatorów. <http://leki.urpl.gov.pl/>.
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska, 2012, pobrano <http://www.ezop.edu.pl/WynikiBadania.html>.
- [47] Kiejna A, Adamowski T, Piotrowski P i wsp. Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej. EZOP – Polska – metodologia badania. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(1):5–13
- [48] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 59/2015 (Brintellix®, Wortiooksetyna). www.aotmit.gov.pl.
- [49] Charakterystyka produktu leczniczego Depratal. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36470> i <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36471>.
- [50] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r. Dz.U. 2017 nr 0 poz. 1747.
- [51] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 27/2014 (Valdoxan®). www.aotmit.gov.pl.
- [52] Wojnar Marcin, Dróżdż Wiktor, Araszkiwicz Aleksander, Latkowski Bożydar, Nawacka-Pawlaczyk Dorota, Urbański Roman. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatr. Prakt. Ogólnolek.* 2002; 2 (3) s.187-197.
- [53] Uchwała nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [54] Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [55] GUS. Trwanie życia w 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-2,12.html>.
- [56] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [57] Uchwała nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. www.nfz.gov.pl.
- [60] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1590/duloxetine__cymbalta_285_06.pdf.
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/datasets/populationestimatesforukenglandandwalesscotlandandnorthernireland>.
- [65] Rada Konsultacyjna AOTM. Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodoru trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR®) w leczeniu depresji. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko_RK_3_2_18_2009_trazodon_Trittico_CR.pdf.
- [66] Rada Konsultacyjna AOTM. Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko_RK_7_3_19_2009_duloksetyna_Cymbalta.pdf.

- [67] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leku Valdoxan® (agomelatinum) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego. [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-05-2012-Valdoxan/U_5_17_RP_20120227_stanowisko_5_Valdoxan_\(agomelatinum\)_31i.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-05-2012-Valdoxan/U_5_17_RP_20120227_stanowisko_5_Valdoxan_(agomelatinum)_31i.pdf).
- [68] http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-01-2012-tianeptinum_Coaxil/AOTM_OT_0284_Coaxil.pdf.
- [69] Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, Barbui C, Leucht S, Furukawa TA. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015 Jul 15;180:179-84. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.021.
- [70] Piotrowski P, Gondek TM, Rymaszewska J i wsp. Guidelines of the Polish Psychiatric Association – Wrocław Division, the Polish Society of Family Medicine and the College of Family Physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. *Family Medicine & Primary Care Review* 2017; 19(3): 335–346.
- [71] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf.
- [72] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [73] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [74] <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/pbac-psd-duloxetine-july07>.
- [75] 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. *J Affect Disord*. 2017 Aug 15;218:291-298.
- [76] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Health Economic Evaluation of Venlafaxine, Duloxetine, Bupropion, and Mirtazapine Compared to Further Prescribable Pharmaceutical Treatments [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2013 Sep 3. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385761/>.
- [77] Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712.
- [78] Annemans L, Brignone M, Druais S, De Pauw A, Gauthier A, Demyttenaere K. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical treatment options in the first-line management of major depressive disorder in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2014 May;32(5):479-93.
- [79] Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One*. 2012;7(8):e42003. doi:10.1371/journal.pone.0042003.
- [80] Nordström G, Despiegel N, Marteau F, Danchenko N, Maman K. Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *J Med Econ*. 2010;13(3):516-26. Tylko streszczenie (brak dostępu do pełnego tekstu).
- [81] Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):94-104.
- [82] Wade AG, Fernández JL, François C, Hansen K, Danchenko N, Despiegel N. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(11):969-81.
- [83] Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):1115-21. Tylko streszczenie (brak dostępu do pełnego tekstu).

-
- [84] van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1271-9.
- [85] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2018 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Depratal® do istniejącej grupy limitowej lub nowej, osobnej grupy limitowej.	10
Tabela 2. Uwzględnione w opracowaniu warianty struktury sprzedaży wnioskowanej technologii.	12
Tabela 3. Dawkowanie porównywanych technologii.	14
Tabela 4. Odsetek recept i opakowań analizowanych leków stosowanych przez chorych w wieku 75 lat i starszych.	15
Tabela 5. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Depratal®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Grupa limitowa 187.0.	25
Tabela 6. Średni koszt 1 mg wnioskowanej technologii. Grupa limitowa 187.0.	25
Tabela 7. Koszt jednostkowy komparatorów.	26
Tabela 8. Scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości.	28
Tabela 9. Wykaz parametrów analizy podstawowej.	29
Tabela 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.	32
Tabela 11. Progowe ceny zbytu netto.	32
Tabela 12. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Różnica w całkowitych kosztach stosowania porównywanych interwencji.	34
Tabela 13. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	40
Tabela 14. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 10.12.2018).	41
Tabela 15. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.	45
Tabela 16. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	56

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie..... 44

12. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 16. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	GRU 2018
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 lis 2018)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: 10 gru 2018
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdział 6.2	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 10-11	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabela 10-11	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	Nie dotyczy	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-

pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	Nie dotyczy	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	Nie dotyczy	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 9.	-
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 9.	-
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.10.	-
§ 5. ust 3.	w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?	TAK	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1., 3.7.2.1.	-
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-

pkt 1	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?	TAK	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	TAK	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?	TAK	Tabela 10-11; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1,	TAK	Rozdział 4.2.	-

	zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu	TAK	Rozdział 6.2.	-

	systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w	TAK	Rozdział 2.3.	-

	danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.7.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5	-

AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.3. i 3.9.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii	Nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-

	ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?			
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.10.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.5.	-

4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.5.; 3.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdziały 2.5.; 3.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.9.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	Nie dotyczy	Rozdział 2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.9.	-

4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.9.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, cost disutility plane)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. net monetary benefit, NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

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

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.