



IGNORANTIA NOCET

# Spravato<sup>®</sup> (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 – 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.

Warszawa, 14.01.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana dnia 14 stycznia 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.2 z dnia 22 grudnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 12 lipca 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Analiza kosztów;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>19</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	19
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>21</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>23</b>
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	26
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności .....	29
7.4. Jakość życia w modelu Markowa .....	29
7.5. Horyzont czasowy w modelu .....	31
7.6. Dyskontowanie.....	31
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>33</b>
8.1. Koszty leków .....	33
8.1.1. Esketamina .....	33

---

---

8.1.2. Doustne leki przeciwdepresyjne .....	36
8.1.3. Zestawienie kosztów leków .....	40
8.2. Koszty podania leków.....	40
8.3. Koszty monitorowania leczenia .....	41
8.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.....	42
8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych .....	43
8.6. Koszt świadczeń ZUS .....	43
8.7. Całkowity koszt różniący .....	43
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>45</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>59</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	59
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	62
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy .....</b>	<b>64</b>
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>65</b>
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	69
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	71
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>76</b>
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	76
13.2. Walidacja konwergencji.....	78
13.3. Walidacja zewnętrzna .....	80
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>81</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>83</b>

---

---

<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>84</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>85</b>
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	85
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	85
17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	85
17.1.3. Selekcja badań.....	86
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy .....	88
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	88
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	90
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	90
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	90
17.2.3. Selekcja badań.....	91
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	93
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	93
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach nowej grupy limitowej.....	94
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	95
17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy .....	98
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>122</b>

---

---

<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>125</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>126</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AD	lek antydepresyjny
AGO	agomelatyna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMI	amitryptylina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AST	aminotransferaza asparaginowa
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BUP	bupropion
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i> – skala ogólnego wrażenia klinicznego-nasilenia objawów
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	citalopram
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy lek
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DUL	duloksetyna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową
ESC	escitalopram
ESK	esketamina
EW	elektrowstrząsy
FLK	fluoksetyna
FLW	fluwoksamina
GAD-7	ang. <i>Generalized Anxiety Disorder, 7-item</i> – 7-stopniowa skala dotycząca uogólnionego zaburzenia lękowego
GBP	funt brytyjski
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAM-D	ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> – skala depresji Hamiltona
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KLO	klomipramina
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ekstrapolacji <i>ostatniej obserwacji</i>
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MADRS	ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> – skala depresji Montgomery-Asberg
MAOI	ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i> – inhibitory monoaminooksydazy
MDD	ang. <i>Major Depressive Disorder</i> – duże zaburzenie depresyjne
MDE	ang. <i>Major Depressive Episode</i> – duży epizod depresyjny
MIA	mianseryna
MIR	mirtazapina
MOK	moklobemid
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRI	ang. <i>norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny
PAR	paroksetyna
PHQ-9	ang. <i>Patient Health Questionnaire, 9-Item</i> – kwestionariusz zdrowia pacjenta
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
REB	reboksetyna
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDS	ang. <i>Sheehan Disability Scale</i> – skala niepełnosprawności Sheehana
SER	sertralina



Skrót	Rozwinięcie
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
TCA	ang. <i>tricyclic antidepressants</i> – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
TeCA	ang. <i>tetracyclic antidepressants</i> – czterocykliczne leki przeciwdepresyjne
TIA	tianeptyna
TRA	trazodon
TRD	ang. <i>Treatment-Resistant Depression</i> – depresja oporna na leczenie
TSH	hormon tyreotropowy
USD	dolar amerykański
WEN	wenlafaksyna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WOR	wortioksetyna
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Spravato® (esketamina, ESK) w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego leczenia depresji lekoopornej*.

### METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej. Zgodnie z *Projektem programu lekowego leczenia depresji lekoopornej* terapia wnioskowaną technologią jest kontynuowana tak długo jak chory odpowiada na leczenie, jednak w przypadku uzyskania i utrzymania remisji przez 9 miesięcy należy przerwać podawanie esketaminy i kontynuować farmakoterapię doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi w celu prewencji nawrotów choroby.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, esketaminę porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. lekami przeciwdepresyjnymi stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną stosowanymi w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi oraz lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi.

Do oceny opłacalności stosowania esketaminy względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊕ koszty esketaminy;
- ⊕ koszty doustnych leków przeciwdepresyjnych;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty monitorowania leczenia;
- ⊕ koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- ⊕ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊕ koszty świadczeń ZUS.

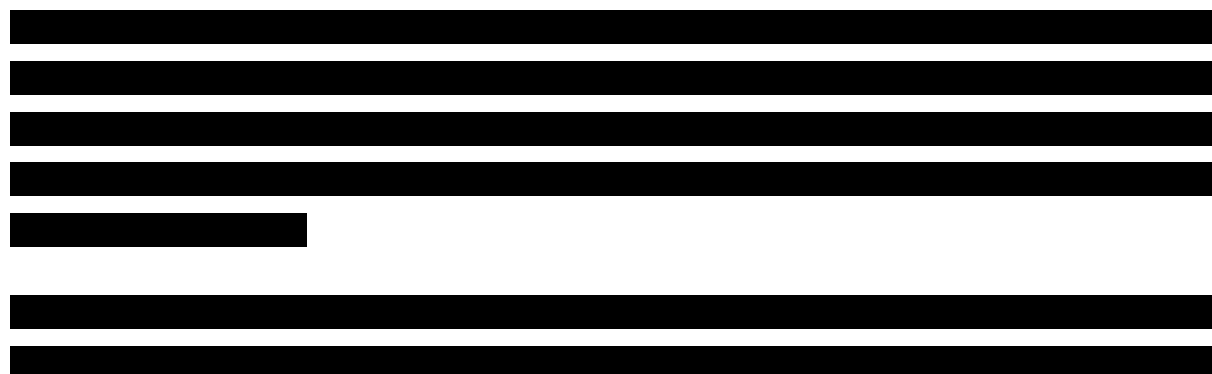
Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy finansów publicznych (NFZ i ZUS) w 20-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



[REDACTED]

[REDACTED]

### Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

[REDACTED]

Zaburzenia depresyjne stanowią poważny i zagrażający życiu stan charakteryzujący się wysokim wskaźnikiem zachorowalności oraz przewlekłym przebiegiem. Depresja lekooporna wpływa na wszystkie aspekty życia chorych, którzy często nie są w stanie pracować, utrzymywać relacji społecznych czy zadbać o własną opiekę, a w najcięższych przypadkach mogą wymagać hospitalizacji lub podejmować próby samobójcze.

Wskazaniem do zastosowania esketaminy jest depresja lekooporna, a więc schorzenie, w którym możliwości terapeutyczne są obecnie ograniczone. Nie ma aktualnie polskich wytycznych definiujących depresję lekooporną czy też opisujących kompleksowo zasady leczenia. O niezaspokojonych potrzebach medycznych w zakresie terapii depresji świadczą także opinie ekspertów klinicznych. Głównymi problemami związanymi ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia jest ich ograniczona skuteczność i zła tolerancja.

Esketamina może stanowić odpowiedź na te problemy i być cenną opcją terapeutyczną u chorych na depresję lekooporną dzięki innowacyjnej donosowej drodze podania leku w postaci sprayu. W przeciwieństwie do innych dostępnych terapii przeciwdepresyjnych charakteryzuje ją odmienny mechanizm i szybszy początek działania, mniej inwazyjne i rzadsze dawkowanie (w porównaniu z dożylną czy domięśniową drogą podania niektórych leków) oraz większa biodostępność względem podania doustnego.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach *Analizy klinicznej* wskazują na znaczną przewagę skuteczności działania esketaminy względem doustnych leków przeciwdepresyjnych (m.in. w zakresie zmniejszenia wyniku w skali MADRS). Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu porównywanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo esketaminy jest porównywalne z bezpieczeństwem innych terapii stosowanych w tym wskazaniu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania leku Spravato® i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa esketaminy jest akceptowalny.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie esketaminy z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałaby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie esketaminy u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych

---

chorych na depresję lekooporną oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce esketaminy (Spravato®, ESK) w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną (ICD-10 F33.1, F33.2) w ramach programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego leczenia depresji lekoopornej*;

Interwencja:

- ⊕ esketamina (ESK);

Komparatory:

- ⊕ leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną, stosowane w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi oraz leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych i zaleceniami klinicznymi;

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

---

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model dostarczony przez Wnioskodawcę), w którym uwzględniono wyniki skuteczności ESK oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto przede wszystkim na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach *Analizy klinicznej*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).



---

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Dodatkowo, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza została przeprowadzona także z perspektywy finansów publicznych obejmującej łączne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

---

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W związku z tym, że terapia wnioskowaną technologią powinna być kontynuowana tak długo, jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto 20-letni, [REDAKTOWANE] który pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności terapii skojarzonej ESK + AD względem PLC (placebo) + AD została wykonana na podstawie wyników 5 randomizowanych badań klinicznych (*TRANSFORM-1*, *TRANSFORM-2*, *TRANSFORM-3*, *SUSTAIN-1*, *SUSTAIN-2*), które pozwoliły na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora.

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badania *TRANSFORM-1* i *TRANSFORM-2* przeprowadzono w populacji chorych na TRD po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem co najmniej 2 AD u chorych w wieku 18-64 lat. W badaniu *TRANSFORM-1* chorych przydzielono do grup stosujących ESK + AD w dawce 56 mg, 84 mg i do grupy PLC + AD, natomiast w badaniu *TRANSFORM-2* do grup ESK 56/84 mg + AD i PLC + AD. Odnaleziono także badanie *TRANSFORM-3* o metodyce zbliżonej do powyższych badań, jednak przeprowadzone w populacji chorych  $\geq 65$  lat, których przydzielono do grup ESK 28/56/84 mg + AD i PLC + AD. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w wyżej wymienionych badaniach była zmiana całkowitego wyniku MADRS w czasie 4 tyg.

Ponadto zidentyfikowano długoterminowe badania *SUSTAIN-1* oraz *SUSTAIN-2*, w których brali udział chorzy bezpośrednio włączeni do badania lub biorący wcześniej udział odpowiednio w badaniach *TRANSFORM-1* i *TRANSFORM-2* lub *TRANSFORM-3*. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *SUSTAIN-1* była ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby w czasie etapu podtrzymania leczenia u chorych, którzy uzyskali stabilną remisję (definiowana jako wynik MADRS  $\leq 12$ ), natomiast w badaniu *SUSTAIN-2* – ocena bezpieczeństwa.

Ponadto wśród pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniach uwzględnionych w *Analizie klinicznej* znalazły się m.in.:

- ⊕ odpowiedź kliniczna (definiowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej);
- ⊕ zmiana wyniku w skali niepełnosprawności Sheehana (SDS);
- ⊕ zmiana wyniku w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ-9);

- ⊗ częstość odpowiedzi i remisji (odpowieź definiowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej oraz remisja definiowana jako wynik MADRS  $\leq 12$ );
- ⊗ zmiana wyniku w Kwestionariuszu Lęku Uogólnionego (GAD-7);
- ⊗ skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (CGI-S)
- ⊗ zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (EQ-5D-5L).

Wyniki badań potwierdzają wyższą skuteczność płynącą ze stosowania esketaminy względem doustnych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych chorych na depresję lekooporną. Wyniki w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie oraz remisji z badań włączonych do *Analizy klinicznej*, które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 14.).

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza bezpieczeństwa terapii skojarzonej ESK + AD względem PLC (placebo) + AD została wykonana na podstawie wyników tych samych 5 badań klinicznych, które wykorzystano w ocenie skuteczności leczenia. Wśród punktów końcowych uwzględnionych w analizie profilu bezpieczeństwa w znalazły się:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- ⊗ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż bezpieczeństwo esketaminy jest porównywalne z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych uznano także, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Spravato® jest pozytywny.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania esketaminy w skojarzeniu z lekiem przeciwdepresyjnym i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

## 6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych (stosujących wnioskowaną interwencję oraz leczenie z wykorzystaniem komparatora) nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* jako parametr skuteczności terapii, w niniejszym raporcie odstępiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazaną w ramach *Analizy klinicznej* przewagę w skuteczności wnioskowanej interwencji nad komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Należy podkreślić, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatora dotychczas refundowanego we wnioskowanym wskazaniu [*TRANSFORM-2*]. W związku z tym zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstępiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii oraz leków refundowanych w ramach programu lekowego.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy*

---

o refundacji. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

---

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania esketaminy względem komparatora uwzględnionego w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa (model dostarczony przez Wnioskodawcę). Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy nawrotu objawów choroby nie są stałe w czasie (podobnie jak prawdopodobieństwo śmierci chorego). W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

### 7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 20-letnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, [REDAKTOWANE], który pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami w uwzględnianej populacji docelowej.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDAKTOWANE]

1. [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]

⊕ [Redacted]



[Redacted]

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 4-tygodniowych w horyzoncie 20-letnim. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla oszacowań kosztów oraz jakości życia. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu, a następnie wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na oszacowaniu kosztu / wyniku zdrowotnego dla średniej liczby chorych w danym cyklu.

[Redacted]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.4.





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 3.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

### 7.4. Jakość życia w modelu Markowa

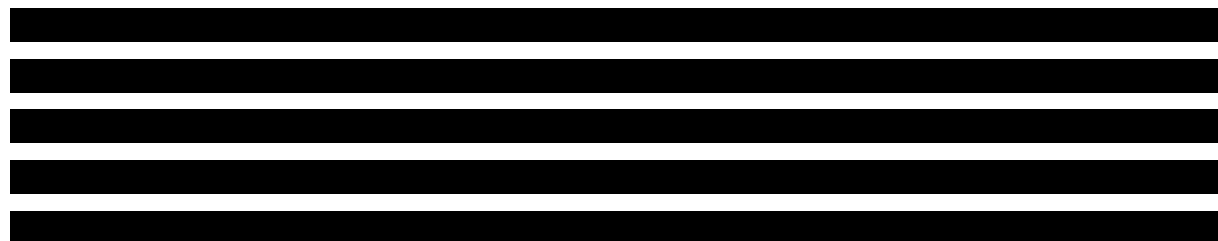
Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).


Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D lub innego kwestionariusza, którego wyniki można stosunkowo łatwo i wiarygodnie zmapować na skalę EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 2 publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 17.1.5. 





 danych z publikacji *Yrondi 2020*, które odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego. Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 14.).



## 7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako 20-letni, [REDAKTOWANE], który pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami w uwzględnianej populacji docelowej.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie 20-letnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony.

## 7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów

---

zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonym w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

---



## 8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊗ koszty esketaminy;
- ⊗ koszty doustnych leków przeciwdepresyjnych;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia;
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊗ koszty świadczeń ZUS.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

### 8.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu poszczególnych terapii konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

#### 8.1.1. Esketamina

Dawkowanie esketaminy ustalono na podstawie zapisów *Projekt programu lekowego leczenia depresji lekoopornej* stanowiących podstawę niniejszej analizy, które odwołują się do dawkowania opisanego w *ChPL Spravato®*. Zgodnie z nim schemat dawkowania produktem

leczniczym Spravato® jest inny dla chorych poniżej 65. roku życia oraz chorych od 65. roku życia. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Dawkowanie esketaminy zgodne z ChPL Spravato®**

Grupa chorych	Faza indukcji	Faza podtrzymująca
poniżej 65. roku życia	<b>Tygodnie 1-4:</b> <b>Dawka rozpoczynająca w dniu 1.:</b> 56 mg <b>Kolejne dawki:</b> 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu	<b>Tygodnie 5-8:</b> 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu <b>Od tygodnia 9:</b> 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu
od 65. roku życia	<b>Dawka rozpoczynająca w dniu 1.:</b> 28 mg <b>Kolejne dawki:</b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu; wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg	<b>Tygodnie 5-8.:</b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu; wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg <b>Od tygodnia 9.:</b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg
wszyscy chorzy	Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać. W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą pacjent otrzymuje na końcu fazy indukcji. Należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki. Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie produktu leczniczego Spravato® do najniższej częstości podawania.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyższej tabeli dawkowanie leku Spravato® nie jest jednoznaczne i zależy od indywidualnej odpowiedzi chorego na terapię. W efekcie występuje niepewność związana z przyjęciem do obliczeń odpowiedniej liczby podań i dawki leku w przeliczeniu na tydzień leczenia.

**Tabela 5.**  
**Dawkowanie esketaminy uwzględnione w analizie**

<b>Wariant minimalny</b>				
Średnia liczba podań leku w tygodniu (A)	2,000	1,000	0,500	0,500
Średnia liczba zużytych dozowników 28 mg na 1 podanie leku (B)	2,000	2,000	2,000	2,000
Średnia liczba zużytych dozowników 28 mg w tygodniu (A × B)	4,000	2,000	1,000	1,000
<b>Wariant maksymalny</b>				
Średnia liczba podań leku w tygodniu (A)	2,000	1,000	1,000	1,000
Średnia liczba zużytych dozowników 28 mg na 1 podanie leku (B)	3,000	3,000	3,000	3,000
Średnia liczba zużytych dozowników 28 mg w tygodniu (A × B)	6,000	3,000	3,000	3,000

Obecnie lek Spravato® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Projekcie programu lekowego leczenia depresji lekoopornej* do momentu stwierdzenia utraty skuteczności terapii, jednak w przypadku uzyskania i utrzymania remisji przez 9 miesięcy należy przerwać podawanie ESK i kontynuować farmakoterapię doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi w celu prewencji nawrotów choroby. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

Cenę zbytu netto leku Spravato® otrzymano od Wnioskodawcy [dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania obowiązującą w oszacowaniu kosztu ESK ponoszonego przez płatnika publicznego w wariantcie bez RSS.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka kosztowa leku Spravato® w wariantcie bez RSS**










oraz 66,30 PLN w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu<sup>1</sup>. W analizie założono także, że taki sam koszt będzie ponoszony w przypadku chorych stosujących wyłącznie doustne leki przeciwdepresyjne na kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu terapii skojarzonej ESK+AD<sup>2</sup> oraz po niepowodzeniu leczenia komparatora.

Należy zauważyć, że zgodnie z *ChPL Spravato*® esketaminę stosuje się w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI). Odsetki chorych stosujących poszczególne substancje z tych grup uwzględniono na podstawie danych dla ramienia ESK+AD z badania *TRANSFORM-2* [Popova 2019] i wraz z ostatecznymi oszacowaniami kosztowymi przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**

**Koszty oraz udziały substancji stosowanych w skojarzeniu z esketaminą w ramieniu interwencji (analiza podstawowa)**

Terapia	Udziały	Koszt dobowy NFZ (PLN)	Koszt dobowy wspólny (NFZ + pacjent) (PLN)
DUL	52,63%	0,70	1,12
ESC	18,42%	0,00	0,86
SER	14,04%	0,30	0,46
WEN	14,91%	0,67	1,01

Biorąc pod uwagę wartości przedstawione w powyższej tabeli oszacowano, że w analizie podstawowej w ramieniu wnioskowanej interwencji na doustne leki przeciwdepresyjne (stosowane w skojarzeniu z ESK) ponoszony jest koszt 14,34 PLN w perspektywie płatnika publicznego (i finansów publicznych) oraz 27,06 PLN w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu.

1

2

### 8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny wyznaczono koszty leków w przeliczeniu na cykl modelu. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

Kategoria kosztowa	Koszt w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego / finansów publicznych	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]
AD stosowane w skojarzeniu z ESK w ramieniu wnioskowanej interwencji	14,34	27,06
AD stosowane w ramieniu komparatora / AD stosowane po niepowodzeniu terapii ESK+AD	26,41	66,30

### 8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Spravato*® produkt leczniczy Spravato® jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Sesja leczenia obejmuje podanie donosowe leku i okres obserwacji po podaniu produktu. Zarówno podanie, jak i obserwację po podaniu produktu leczniczego Spravato, należy przeprowadzić w odpowiednich warunkach klinicznych.

Koszt podania ESK wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie ESK odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 108,16 PLN, natomiast obserwacja chorego po podaniu leku w ramach wizyty monitorującej (rozdział 8.3.).

W przypadku leczenia z wykorzystaniem doustnych leków przeciwdepresyjnych w ramieniu komparatora przyjęto zerowy koszt podania leków, które przyjmowane są przez chorego



samodzielnie (przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących / konsultacji u specjalisty – rozdział 8.3.).

### 8.3. Koszty monitorowania leczenia

Zgodnie z *Projektem programu lekowego leczenia depresji lekoopornej* w ramach monitorowania leczenia esketaminą należy wykonać:

- ⊕ pomiar ciśnienia krwi (przed podaniem leczenia oraz około 40 minut po podaniu dawki, a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną);
- ⊕ ocenę pod kątem rozwoju zachowań lub stanów nadużywania lub niewłaściwego stosowania leku;
- ⊕ ocenę nasilenia objawów: według skali MADRS w fazie indukcji wykonana jeden raz w tygodniu, w fazie podtrzymującej przy każdym podaniu leku.

Biorąc pod uwagę zakres wyżej wymienionych badań oraz założenie, iż każde podanie ESK odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (rozdział 8.2.), przyjęto, że w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym ponoszony jest dodatkowy koszt na poziomie 44,00 PLN równy wycenie procedury 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta* w ramach świadczenia W11 *Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Koszt ten ponoszony jest przy każdym podaniu esketaminy i obejmuje ocenę lekarską nasilenia objawów choroby oraz stosowania leku. Pomiar ciśnienia krwi wykonuje się każdorazowo przed i po podaniu leku i mieści się w wycenie podania leku (rozdział 8.2.).

Należy zauważyć, że koszt monitorowania leczenia ESK jest ponoszony każdorazowo wraz z kosztem podania leku. W związku z tym wyznaczono łączny koszt monitorowania leczenia i podania ESK w przeliczeniu na cykl modelu, uwzględniając dodatkowo dawkowanie esketaminy przyjęte w analizie (Tabela 5.).

**Tabela 12.**

**Łączny koszt monitorowania leczenia i podania esketaminy w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)**

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

W przypadku zastosowania terapii z wykorzystaniem wyłącznie doustnych leków przeciwdepresyjnych w analizie podstawowej przyjęto, że chorzy zgłaszają się średnio 1 raz na 4 tygodnie do lekarza celem oceny skuteczności i ewentualnie modyfikacji terapii oraz przepisania leków. Przyjęto, że koszt takiej wizyty wynosi 44,00 PLN i jest równy wycenie procedury 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta* w ramach świadczenia W11 *Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna].

## 8.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

Zgodnie z *Projektem programu lekowego leczenia depresji lekoopornej* w ramach kwalifikacji do leczenia esketaminą w ramach programu lekowego należy wykonać następujące badania:

- ⊕ ocena nasilenia depresji wg skali MADRS;
- ⊕ aktywność aminotransferaz (AST, ALT);
- ⊕ badanie poziomu TSH;
- ⊕ pomiar ciśnienia krwi;
- ⊕ badanie psychiatryczne mające na celu udokumentowanie wykluczenia:
  - ⊕ zaburzeń osobowości,
  - ⊕ choroby afektywnej dwubiegunowej,
  - ⊕ uzależniania od alkoholu, leków nasennych, uspokajających, przeciwbólowych lub narkotyków,
- ⊕ wykluczenie ciąży – w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

Biorąc pod uwagę zakres wyżej wymienionych badań przyjęto, że w ramach kwalifikacji do leczenia esketaminą w ramach programu lekowego ponoszony jest koszt na poziomie 227,16 PLN równy sumie wycen procedur z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Zarządzenia programy lekowe*:

- ⊕ 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta* w ramach świadczenia W11 *Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* dla oceny nasilenia depresji wg skali MADRS oraz ew. wykluczenia ciąży (44,00 PLN)
- ⊕ świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* wymagającego wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1, tj.: I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT), I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz L69 Hormon tyreotropowy (TSH) (75,00 PLN)

- ⊕ świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* dla pomiaru ciśnienia krwi oraz badania psychiatrycznego (108,16 PLN).

## 8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

Biorąc pod uwagę zakres działań niepożądanych uwzględnionych w modelu, które w zdecydowanej większości nie wymagają interwencji medycznej czy leczenia w szpitalu, przyjęto, iż w przypadku wystąpienia któregoś z działań niepożądanych ponoszony jest jednorazowy koszt na poziomie 44,00 PLN związany z konsultacją z lekarzem w ramach świadczenia „*przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*” [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna].

## 8.6. Koszt świadczeń ZUS

W ramach perspektywy finansów publicznych uwzględniono koszt świadczeń ZUS związanych z absencją chorobową oraz rentami z tytułu niezdolności do pracy z powodu rozpoznania zaburzeń depresyjnych nawracających (rozpoznanie F33 wg ICD-10). [REDACTED]

[REDACTED]

## 8.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Koszty różniące – podsumowanie**

Kategoria kosztowa	Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)		
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa finansów publicznych
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
AD stosowane w skojarzeniu z ESK w ramieniu wnioskowanej interwencji	14,34	27,06	14,34
AD stosowane w ramieniu komparatora / AD stosowane po niepowodzeniu terapii ESK+AD	26,41	66,30	26,41
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
Koszt podania AD		0,00	
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym		44,00	
Koszt kwalifikacji do leczenia ESK w programie lekowym		227,16*	
Koszt leczenia działań niepożądanych		44,00**	
[REDACTED]			

\* koszt jednorazowy ponoszony w pierwszym cyklu leczenia esketaminą

\*\* koszt jednorazowy ponoszony w przypadku wystąpienia któregokolwiek z działań niepożądanych

\*\*\* koszt ponoszony w stanie braku odpowiedzi na leczenie

---


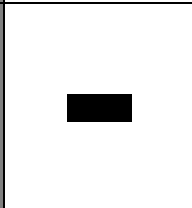
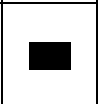

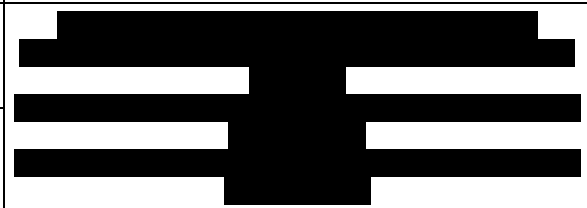

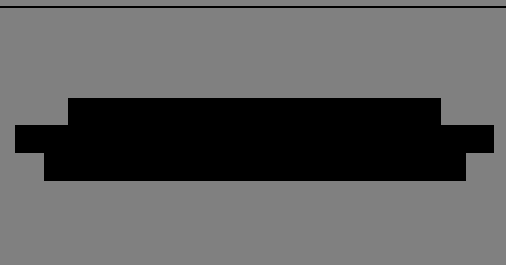
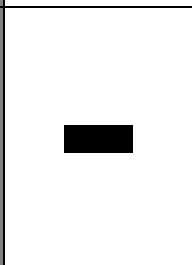
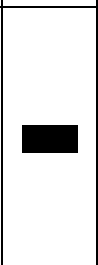
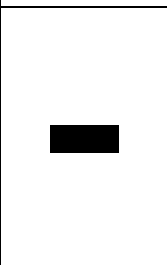
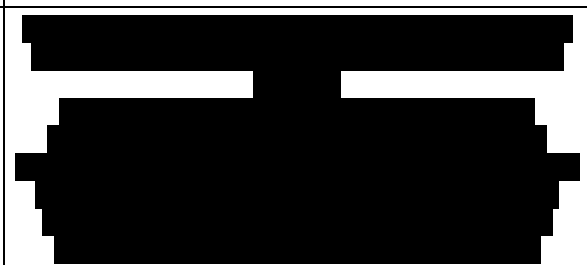
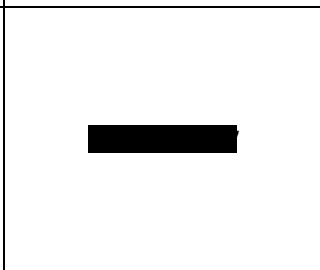
## 9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

---

**Tabela 14.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modelu</b>					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (dni)	28	n/d	n/d	Długość cyklu modelu dostosowana do długości leczenia indukcyjnego esketaminą, po którym dokonywana jest ocena skuteczności terapii i decyzja o kontynuacji leczenia	Założenie
Horyzont czasowy (lata)	20	alter	5	Analiza podstawowa: zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów - w związku z tym w analizie przyjęto 20-letni, [REDACTED], który pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami Wartość alter 1: 5-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 10-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	10		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wiek wejścia do modelu (lata)	45,6	min	44,9	Analiza podstawowa: średnia ważona wartość z badania Wartość min: wartość minimalna z poszczególnych podgrup badania Wartość max: wartość maksymalna z poszczególnych podgrup badania	Popova 2019
		max	46,4		
Odsetek kobiet	61,9%	min	57,8%	Analiza podstawowa: średnia ważona wartość z badania Wartość min: wartość minimalna z poszczególnych podgrup badania Wartość max: wartość maksymalna z poszczególnych podgrup badania	Popova 2019
		max	65,8%		
					
					







Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania ESK (PLN)	108,16	alter	486,72	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt wizyty lekarskiej (PLN)	44,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną procedury 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)	227,16	n/d	n/d	Zgodnie z sumą wycen procedur 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu oraz świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania w programie lekowym (PLN)	44,00	alter	0,00	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną procedury 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; koszt naliczany przy każdym podaniu leku Wartość alter: założono, że koszt samego monitorowania leczenia nie istnieje, ponieważ jest zawarty w wizycie związanej z podaniem leku	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

Tabela 15.  
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Koszt leków przeciwdepresyjnych	wariant podstawowy	wariant minimalny wariant maksymalny	<p>Analiza podstawowa: uwzględniono średni koszt za 1 mg substancji czynnych stosowanych w ramach terapii doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi przy uwzględnieniu cen z <i>Wykazu leków refundowanych</i> ważony udziałami poszczególnych produktów, które oszacowano na podstawie <i>Danych refundacyjnych NFZ</i> (średni koszt substancji nierefundowanych obliczono z wykorzystaniem danych z portalu <i>Medycyna Praktyczna</i>).</p> <p>Wariant minimalny: oszacowania przy uwzględnieniu minimalnego kosztu za 1 mg poszczególnych substancji czynnych z <i>Wykazu leków refundowanych</i></p> <p>Wariant maksymalny: oszacowania przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu za 1 mg poszczególnych substancji czynnych z <i>Wykazu leków refundowanych</i></p>	<i>Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, Medycyna Praktyczna</i>
Źródło danych dla udziałów leków z grupy SSRI i SNRI stosowanych w skojarzeniu z esketaminą	badanie TRANSFORM-2	dane refundacyjne NFZ	<p>Analiza podstawowa: odsetki chorych stosujących poszczególne substancje w skojarzeniu z esketaminą uwzględniono na podstawie danych dla ramienia ESK+AD z badania <i>TRANSFORM-2</i> [Popova 2019]</p> <p>Analiza scenariuszy: uwzględniono refundowane leki z grup SSRI oraz SNRI przy udziałach poszczególnych substancji oszacowanych na podstawie <i>Danych refundacyjnych NFZ</i></p>	<i>Popova 2019, Dane refundacyjne NFZ</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]



Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Źródło danych dla użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu	[Redacted]	Yrondi 2020	Analiza scenariuszy: użyteczności w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu z publikacji <i>Yrondi 2020</i>	[Redacted] <i>Yrondi 2020</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Źródło danych dla oszacowania tygodniowej dawki esketaminy	[Redacted]	ChPL Spravato (wariant min)	[Redacted]	[Redacted]
		ChPL Spravato (wariant max)	<p>Wariant min: przyjęto minimalne możliwe do zastosowania dawkowanie określone w <i>ChPL Spravato</i>®</p> <p>Wariant max: przyjęto maksymalne możliwe do zastosowania dawkowanie określone w <i>ChPL Spravato</i>®</p> <p>Wartości uwzględnione w analizie podstawowej oraz testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w tabeli (Tabela 5.)</p>	<p>[Redacted]</p> <p><i>ChPL Spravato</i>®</p>

---

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanego leku. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie wspólnej oraz perspektywie finansów publicznych, w wariancie z RSS i bez RSS.





## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy<sup>3</sup>).

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie wspólnej oraz perspektywie finansów publicznych, w wariantach bez oraz z uwzględnieniem RSS.

**Tabela 18.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji**

Kategoria	Wariant bez uwzględnienia RSS		Wariant z uwzględnieniem RSS	
	Koszt	Wynik	Koszt	Wynik
1	...	...	...	...
...				
2	...	...	...	...
...				
3	...	...	...	...
...				
4	...	...	...	...
...				
5	...	...	...	...
...				

<sup>3</sup> przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

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

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).











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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

## **12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej**

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

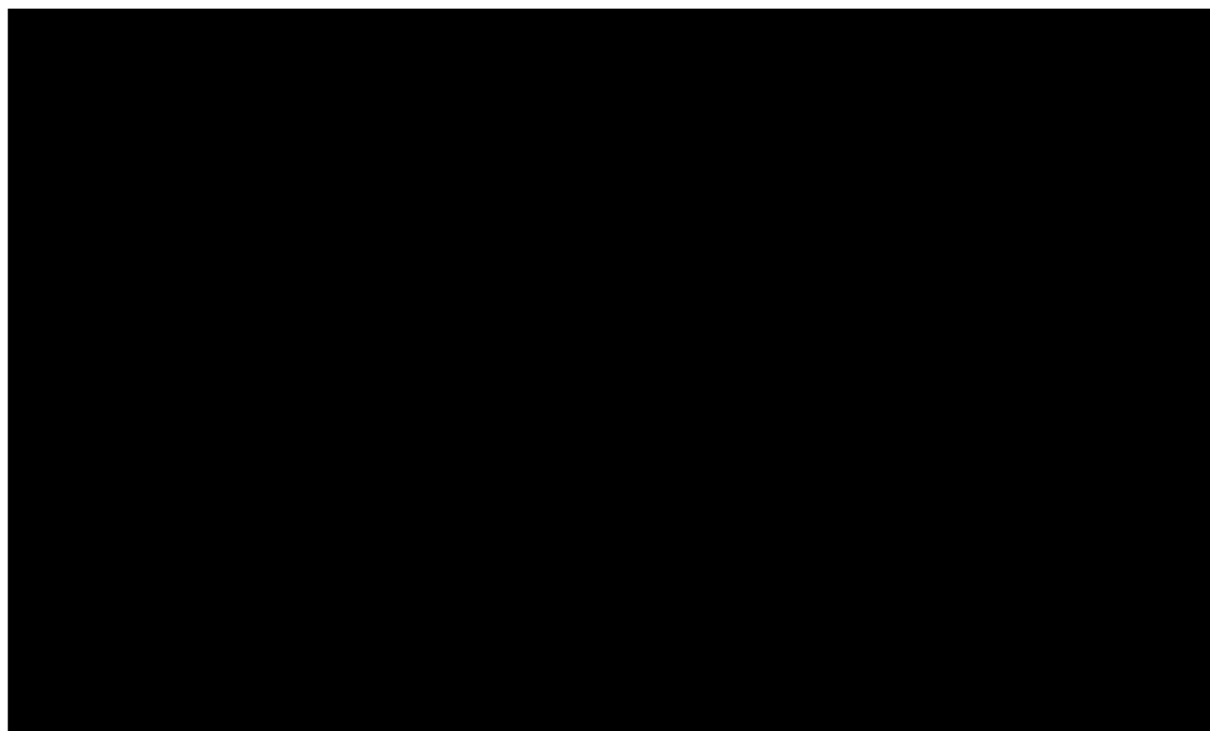
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Wyniki zaprezentowano w wariancie z RSS (wykresy w wariancie bez RSS można wygenerować w ramach arkusza kalkulacyjnego dołączonego do raportu).

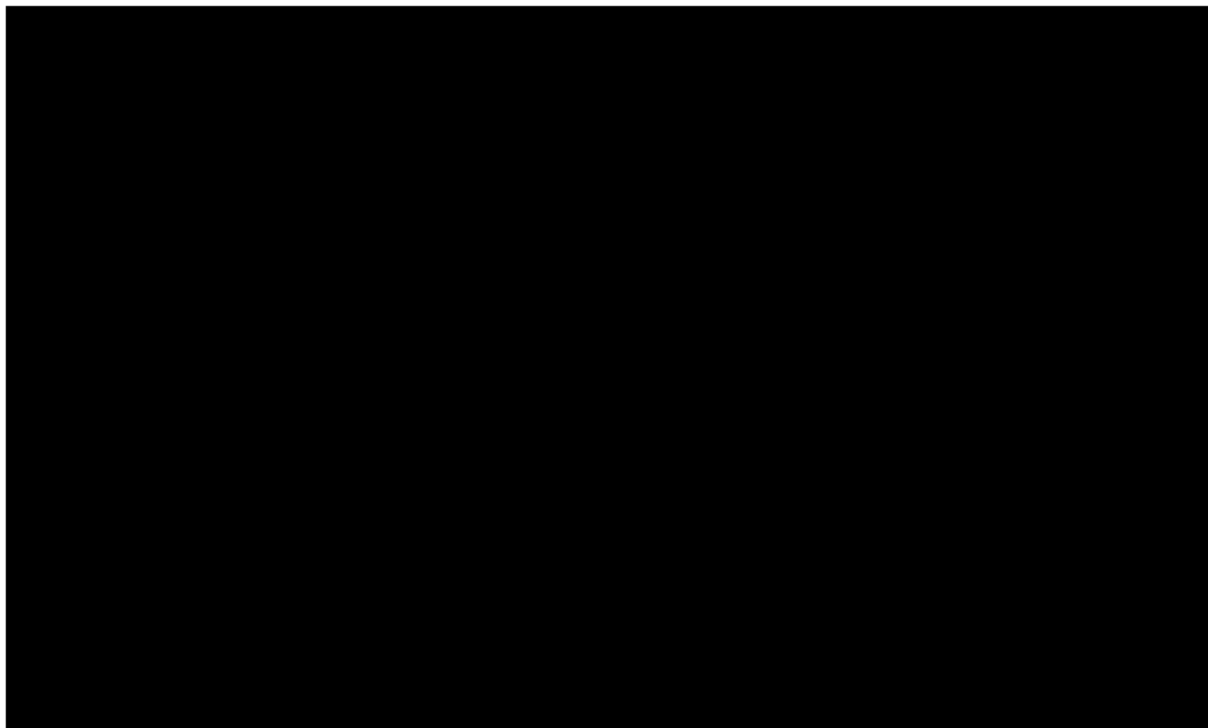
### Rysunek 1.

**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego z RSS**

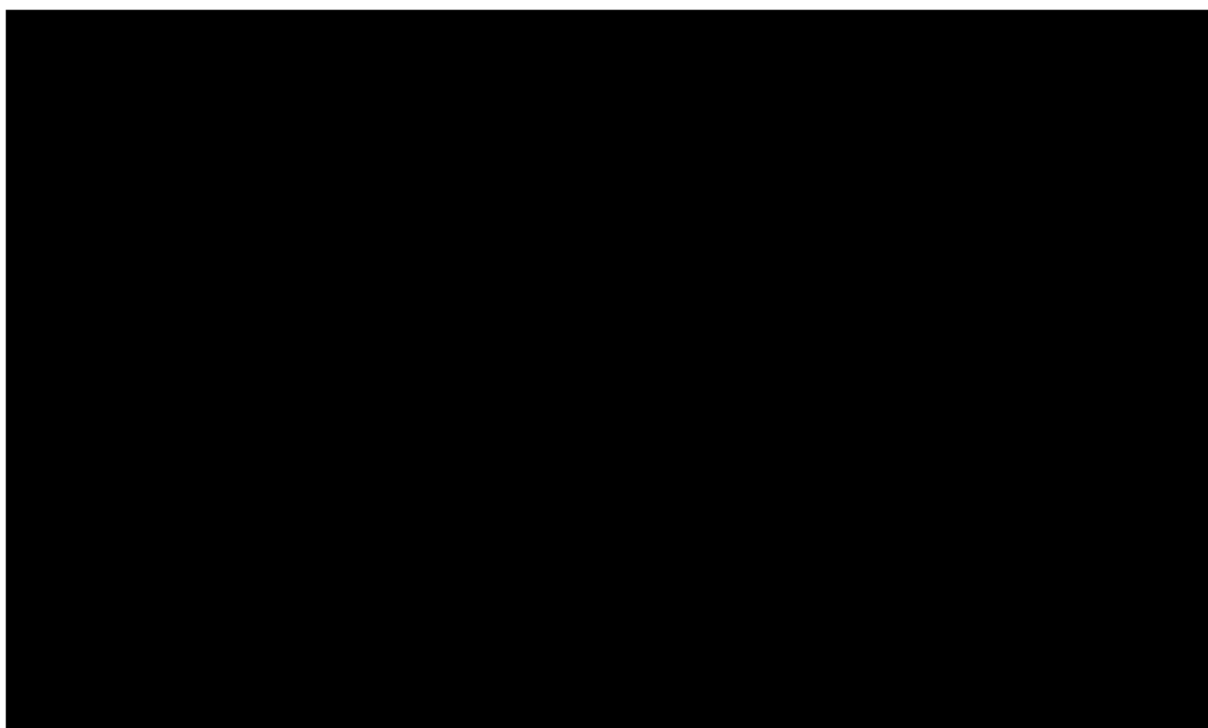


---

**Rysunek 2.**  
**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna z RSS**



**Rysunek 3.**  
**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa finansów publicznych z RSS**

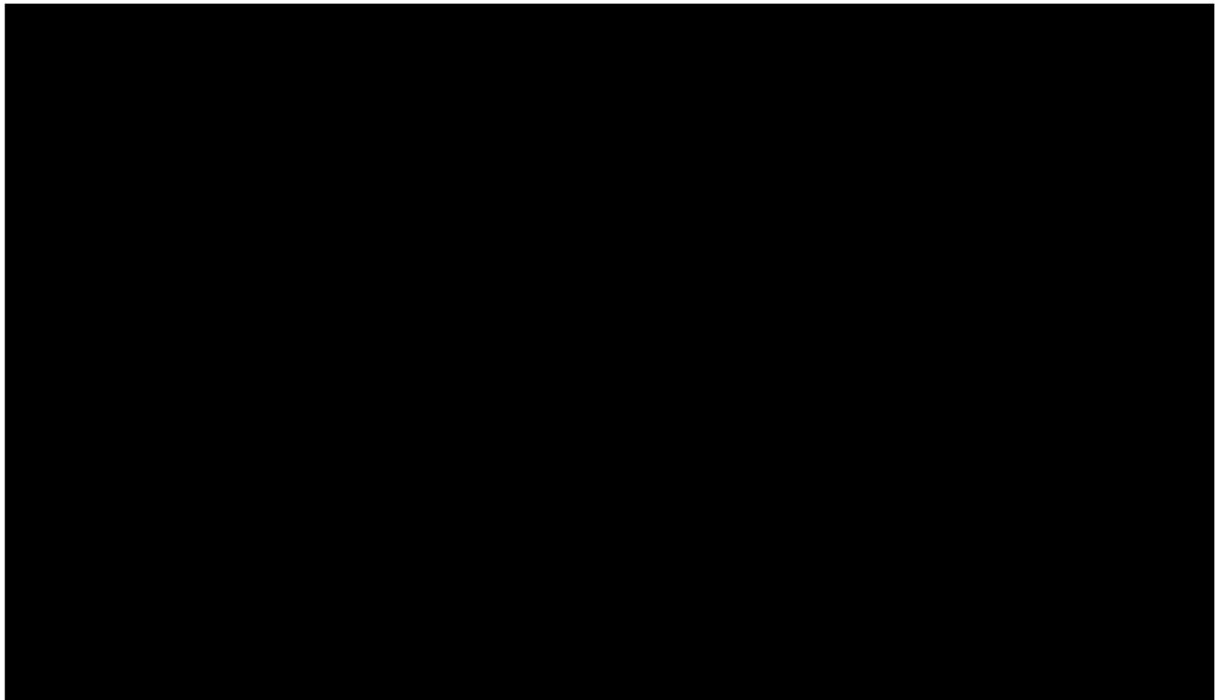




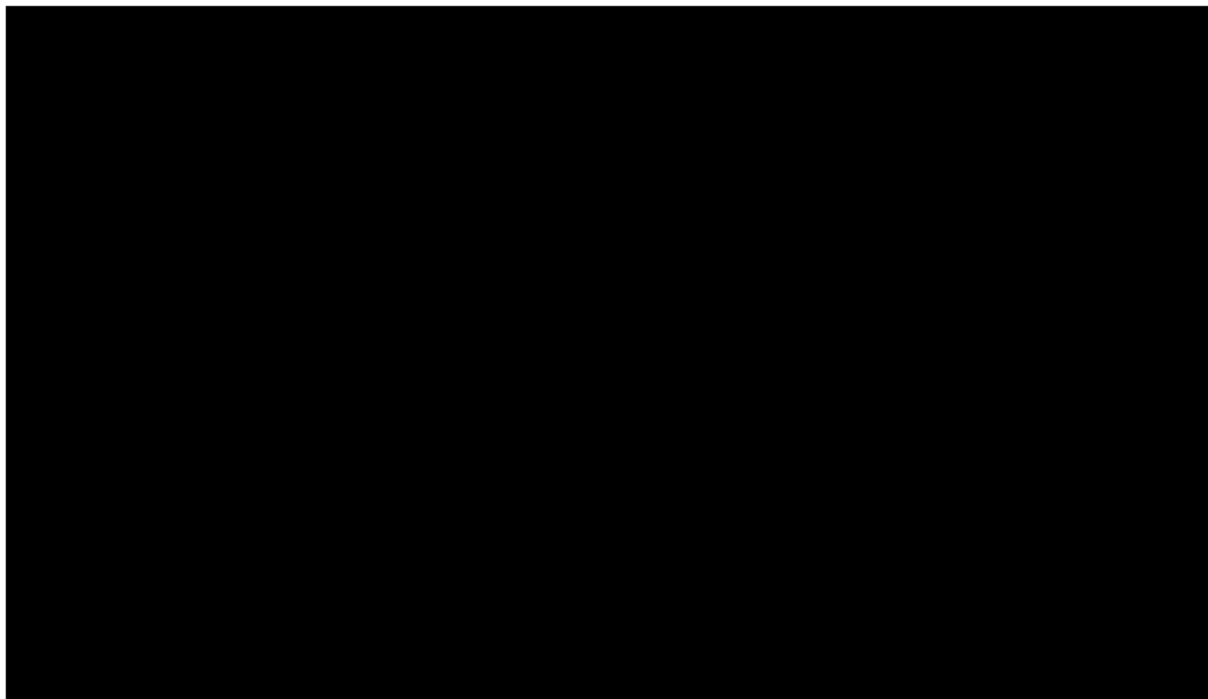
Na poniższych rysunkach przedstawiono także krzywe opłacalności, określające z jakim prawdopodobieństwem technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo. Wyniki zaprezentowano w wariancie z RSS (wykresy w wariancie bez RSS można wygenerować w ramach arkusza kalkulacyjnego dołączonego do raportu).

**Rysunek 4.**

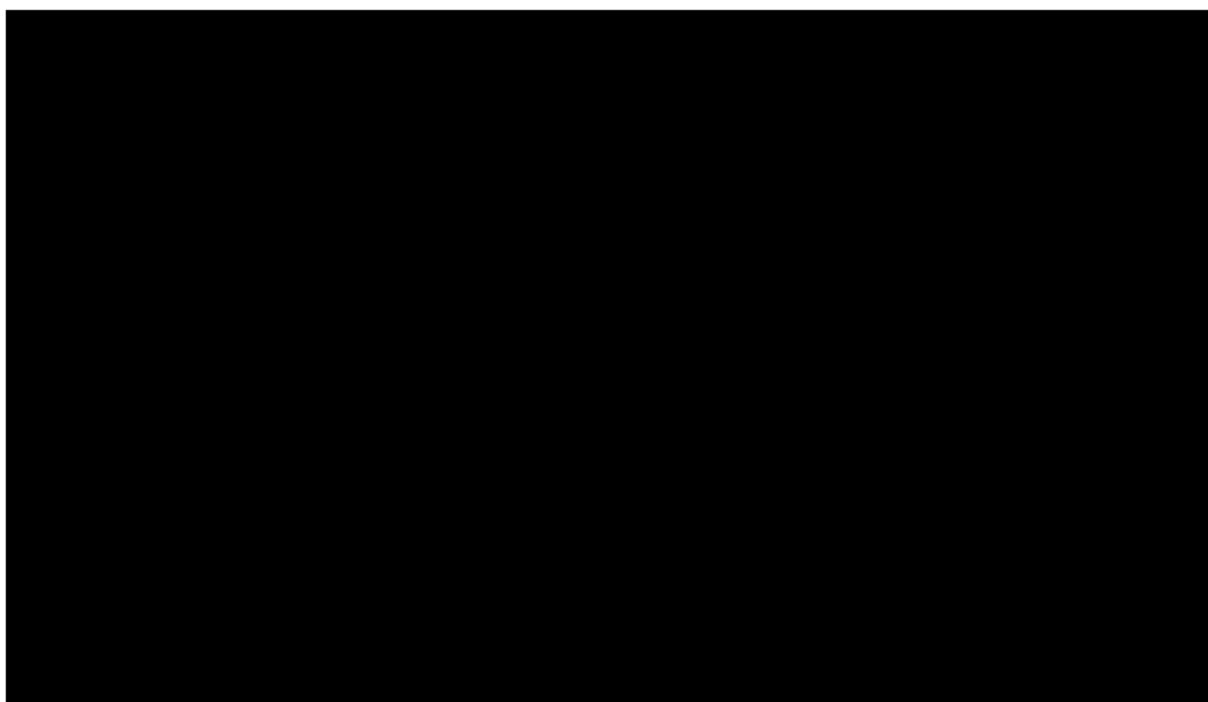
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS**



**Rysunek 5.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa wspólna z RSS**



**Rysunek 6.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa finansów publicznych z RSS**



Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 166 758 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi:



---

## 13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.5.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.  
Wyniki walidacji wewnętrznej<sup>4</sup>

Kategoria	Kryterium 1	Kryterium 2	Kryterium 3		Kryterium 4		Kryterium 5		Kryterium 6		Kryterium 7
			Podkryterium 3.1	Podkryterium 3.2	Podkryterium 4.1	Podkryterium 4.2	Podkryterium 5.1	Podkryterium 5.2	Podkryterium 6.1	Podkryterium 6.2	
Grupa 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

<sup>4</sup> Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie bez RSS

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach są równe wartościom zgodnym z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

W ramach wykonanej walidacji powyższe równania zostały spełnione we wszystkich cyklach modelu.

## 13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszego raportu (rozdział 17.2.) odnaleziono 3 analizy ekonomiczne w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Spravato® (esketamina).

W publikacji *Ross 2020* przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, w której porównano opłacalność zastosowania esketaminy (w skojarzeniu z AD) względem doustnych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych chorych z depresją lekooporną (definiowaną jako niepowodzenie terapii z zastosowaniem co najmniej 2 AD w obecnym epizodzie) w Stanach Zjednoczonych. W analizie zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA). Model wykonano w programie Microsoft Excel w 5-letnim horyzoncie czasowym z 1-miesięcznymi cyklami, a parametry modelu oszacowano w oparciu o wyniki 4

randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych dla esketaminy: *TRANSFORM-1*, *TRANSFORM-2*, *TRANSFORM-3* i *SUSTAIN-1*.

W modelu uwzględniono 5 stanów: faza inicjująca (indukcji), remisja, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie i nawrót. Chory wchodzi do modelu w fazie inicjującej i w zależności od skuteczności terapii może przejść do stanów: remisja, odpowiedź na leczenie lub brak odpowiedzi na leczenie. W fazie leczenia podtrzymującego chory będący w stanie remisji lub odpowiedzi na leczenie może doświadczyć nawrotu. Chory nieodpowiadający na leczenie lub z nawrotem przechodzi na kolejną linię leczenia (przyjęto maksymalnie 9 linii leczenia przy założeniu, że leczenie porównywanymi technologiami jest 3 linią leczenia w danym epizodzie).

W raporcie *ICER 2019* przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, w której porównano opłacalność zastosowania esketaminy (w skojarzeniu z AD) względem doustnych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych chorych z depresją lekooporną w Stanach Zjednoczonych. W analizie zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA). Model wykonano w programie Microsoft Excel w 20-letnim horyzoncie czasowym z 3-miesięcznymi cyklami, a parametry modelu oszacowano w oparciu o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych dla esketaminy: *TRANSFORM-1*, *TRANSFORM-2* i *SUSTAIN-1* oraz badania *STAR\*D*.

W modelu uwzględniono następujące stany: ciężka depresja (dla fazy inicjującej leczenie), skuteczne leczenie (MADRS  $\leq$  12 pkt), leczenie częściowo skuteczne ( $\geq$  50% redukcja wyniku w skali MADRS oraz MADRS  $>$  12 pkt) i nieskuteczne leczenie/utrata odpowiedzi ( $<$  50% redukcja wyniku w skali MADRS względem wartości początkowych). Chory wchodzi do modelu w fazie inicjującej i w zależności od skuteczności terapii może przejść do stanów: skuteczne leczenie, leczenie częściowo skuteczne i nieskuteczne leczenie. W fazie leczenia podtrzymującego chory skutecznie leczony może utracić odpowiedź. Chory nieskutecznie leczony lub z utratą odpowiedzi przechodzi na kolejną linię leczenia (przyjęto maksymalnie 3 kolejne linie leczenia po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem porównywanych technologii).

W opracowaniu *NICE 2020* oceniono analizę ekonomiczną, w której porównano opłacalność zastosowania esketaminy (w skojarzeniu z AD) względem doustnych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych chorych z depresją lekooporną (definiowaną jako niepowodzenie terapii z zastosowaniem co najmniej 2 AD w obecnym epizodzie o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) w Wielkiej Brytanii. W analizie zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA). Model wykonano w programie Microsoft Excel w 5-letnim

horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.



## 14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (20-letni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń, które wymieniono w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę te założenia, przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu wnioskowanej interwencji oraz w ramieniu komparatora. [REDACTED]

W ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności esketaminy względem doustnych leków przeciwdepresyjnych została wykonana na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliły na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. W związku z powyższym wyniki tych badań zostały uwzględnione w oszacowaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu dla chorych leczonych porównywanymi technologiami.

[REDACTED] W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie [REDACTED] danych z publikacji *Yrondi 2020*, które odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego.

W analizie uwzględniono 20-letni, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] który pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi  
technologiami w uwzględnianej populacji docelowej. Założono również, że jeden rok ma  
365,25 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na  
poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie  
największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania esketaminy w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną w ramach programu lekowego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji, na podstawie której została wykonana ocena porównawcza skuteczności esketaminy względem doustnych leków przeciwdepresyjnych w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ, Medycyny Praktycznej* [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Koszt procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy finansów publicznych (NFZ i ZUS) w 20-letnim horyzoncie czasowym.

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Finansowanie esketaminy u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na depresję lekooporną oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

## 16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W wyniku przeglądu włączono 3 publikacje: *Ross 2020*, *ICER 2019* oraz *NICE 2020*, których założenia opisano w rozdziale 13.2., natomiast wyniki w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Wyniki przeglądu innych analiz ekonomicznych w perspektywie płatnika publicznego**

Kategoria	Ross 2020		ICER 2019		NICE 2020	
	ESK+AD	AD	ESK+AD	AD	ESK+AD	AD
Całkowity koszt	96 781 USD	79 786 USD	448 600 USD	410 200 USD	b/d	b/d
QALY	3,07	3,00	12,66	12,47	b/d	b/d
Współczynnik kosztów-efektywności ICER	242 496 USD/QALY		198 000 USD/QALY		10 790 GBP/QALY przy założeniach wnioskodawcy (5-letni horyzont analizy); 64 554 – 72 158 GBP/QALY przy założeniach Komisji Oceniającej NICE (20-letni horyzont analizy)	

Należy pamiętać, że ze względu na różnice w specyfikach systemów ochrony zdrowia w różnych krajach (w Polsce programy lekowe) wpływających na koszty ponoszone przez płatnika publicznego, trudno porównywać wyniki analiz odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego oraz analizy przedłożonej w niniejszym raporcie. Warto jednak podkreślić, że w opracowaniach *Ross 2020*, *ICER 2019* oraz *NICE 2020* uwzględniono tą samą technikę analityczną (CUA) co w opracowaniu Wnioskodawcy, w związku z czym decyzja o przeprowadzeniu analizy techniką kosztów-użyteczności wydaje się zasadna.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

## 17. Załączniki

### 17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na depresję lekooporną;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

#### 17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 23.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"Treatment Resistant" OR "Treatment-Resistant" OR Refractory OR "Therapy-Resistant" OR "Therapy Resistant" OR Resistant	1 357 024
#2	"depression" OR "depressive" OR "depressions"	492 038
#3	#1 AND #2	17 925
#4	QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	104 898
#5	#3 AND #4	133

Data ostatniego wyszukiwania: 05.07.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

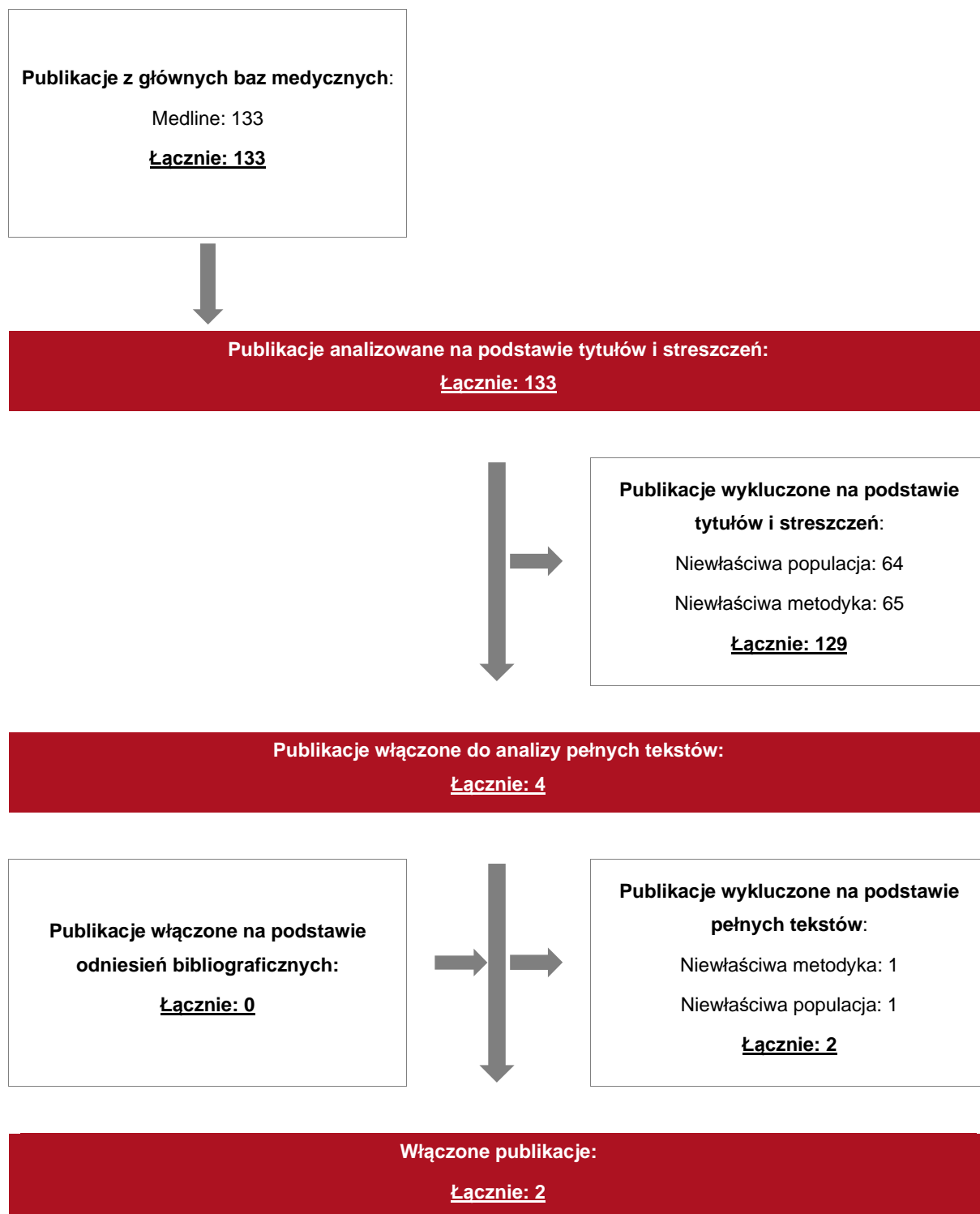
### 17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



### 17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 133 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

### 17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych, *Yrondi 2020* oraz *Heerlein 2021*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę lub populację.

W publikacji *Yrondi 2020* opisano populację chorych na depresję lekooporną oraz ich użyteczności w zależności od stanu zaawansowania choroby. W badaniu uwzględniono chorych z dużym epizodem depresyjnym z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi. Użyteczności oszacowano w stanach zdrowotnych opisanych w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Charakterystyka stanów przedstawionych w modelu w publikacji *Yrondi 2020*.**

Stany zdrowia	Charakterystyka
Duży epizod depresyjny	MADRS $\geq$ 28 na początku badania lub MADRS $\geq$ 22 w trakcie wizyty kontrolnej
Odpowiedź na leczenie	$\geq$ 50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej
Remisja	MADRS $\leq$ 10
Powrót do zdrowia (wyzdrowienie)	MADRS $\leq$ 10 przez 2 kolejne wizyty kontrolne i brak następujących zdarzeń pomiędzy 2 wizytami: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Hospitalizacja z powodu depresji</li> <li>⊕ Próba samobójcza</li> <li>⊕ Zmiana leków przeciwdepresyjnych</li> <li>⊕ Zastosowanie elektrowstrząsów lub powtarzalnej przedczaszkowej stymulacji magnetycznej po zakończeniu przyjmowania AD <math>\geq</math> 28 dni</li> </ul>



W publikacji *Heerlein 2021* oceniono jakość życia 397 chorych na depresję lekooporną, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi.

Wartości użyteczności z omówionych powyżej publikacji zestawia poniższa tabela.

**Tabela 25.**  
**Użyteczności stanów choroby odnalezionych w przeglądzie systematycznym**

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia	Średnia użyteczność (EQ-5D)	Odchylenie standardowe	Liczba badanych
Yrondi 2020	Pacjenci z depresją lekooporną	Duży epizod depresyjny	0,41	±0,29	341
		Odpowiedź na leczenie	0,63	±0,24	49
		Remisja	0,80	±0,21	91
		Powrót do zdrowia	0,90	±0,15	40
Heerlein 2021	Pacjenci z depresją lekooporną	Duży epizod depresyjny	0,41	±0,25	397

## 17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

### 17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na depresję lekooporną;
- ⊕ **interwencja:** esketamina (ESK);
- ⊕ **komparatory:** leki przeciwdepresyjne lub leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

### 17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 26.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"esketamin" OR "esketamine" OR "esketamine hydrochloride" OR "Kataved" OR "L-Ketamine" OR "S-Ketamine" OR "Spravato" OR "Ketanest" OR "s ketamin" OR "s ketamine" OR "s-ketamin" OR "Vesierra"	994	647
#2	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 476 117	101 979
#3	#1 AND #2	33	66

Data ostatniego wyszukiwania: 07.07.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	esketamine	5
2	Spravato	2

Data ostatniego wyszukiwania: 07.07.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

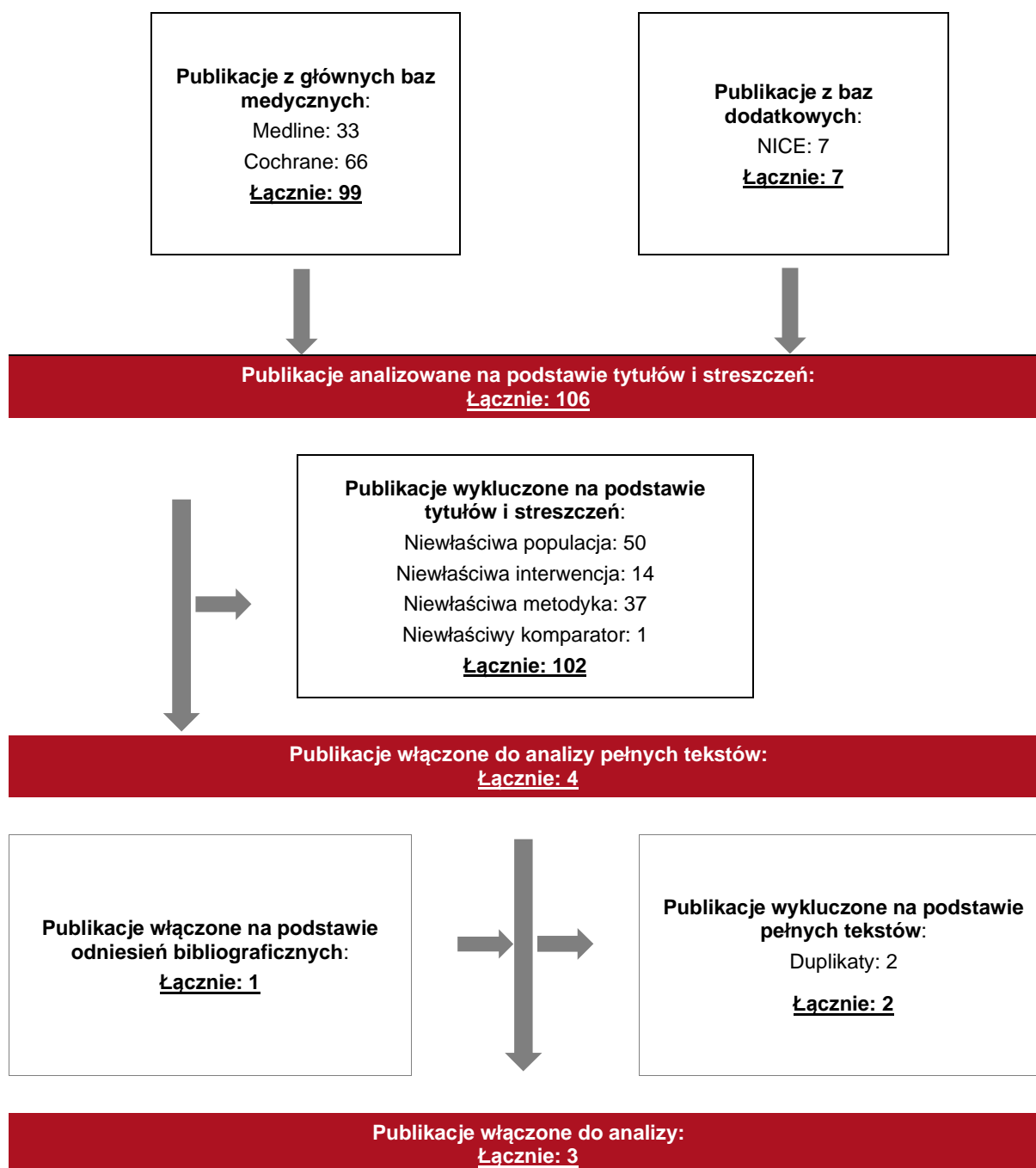
### 17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 8.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



#### **17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 99 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 33 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 66 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 7 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów, pełnych tekstów i usunięciu duplikatów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane są wyniki opłacalności stosowania esketaminy w leczeniu dorosłych chorych z depresją lekooporną.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.)

---

### **17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach nowej grupy limitowej**

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Spravato® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Objęcie refundacją esketaminy może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej w kategorii dostępności refundacyjnej: *Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego*.

---

## 17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 28.**

**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 17.5.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, w analizie scenariuszy
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 17.5.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK



Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena		Wzrost		Wzrost	Wzrost
			1000 mg	500 mg	1000 mg	500 mg		
1	MAHTA 1000 mg	1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
2	MAHTA 500 mg	500 mg	500	250	500	250	500	250
3	MAHTA 1000 mg	1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
4	MAHTA 1000 mg	1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
		1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
5	MAHTA 500 mg	500 mg	500	250	500	250	500	250
6	MAHTA 1000 mg	1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
		1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
		1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
7	MAHTA 500 mg	500 mg	500	250	500	250	500	250
8	MAHTA 1000 mg	1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500
		1000 mg	1000	500	1000	500	1000	500

































**Tabela 33.**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS**

Wariant	Wzrost	Cena		Wzrost		Cena		Wzrost	Cena
		Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena		
Wariant 1	Wzrost	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
Wariant 2	Wzrost	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
Wariant 3	Wzrost	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
		Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
Wariant 4	Wzrost	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
		Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
Wariant 5	Wzrost	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
		Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena
Wariant 6	Wzrost	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena	Wzrost	Cena



















## 18. Spis tabel

Tabela 1.	Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla chorych leczonych wnioskowaną technologią i komparatorem.....	26
Tabela 2.		27
Tabela 3.		28
Tabela 4.	Dawkowanie esketaminy zgodne z <i>ChPL Spravato</i> ®.....	34
Tabela 5.	Dawkowanie esketaminy uwzględnione w analizie .....	34
Tabela 6.	Charakterystyka kosztowa leku Spravato® w wariancie bez RSS.....	35
Tabela 7.	Koszt esketaminy uwzględniony w modelu (w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl).....	36
Tabela 8.	Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi (analiza podstawowa) .....	36
Tabela 9.	Koszty oraz udziały terapii z wykorzystaniem doustnych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ramieniu komparatora (analiza podstawowa) .....	37
Tabela 10.	Koszty oraz udziały substancji stosowanych w skojarzeniu z esketaminą w ramieniu interwencji (analiza podstawowa).....	39
Tabela 11.	Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	40
Tabela 12.	Łączny koszt monitorowania leczenia i podania esketaminy w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) .....	41
Tabela 13.	Koszty różniące – podsumowanie.....	44
Tabela 14.	Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	46

---

Tabela 15. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	54
Tabela 16. Wyniki analizy CUA z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	60
Tabela 17. Wyniki analizy CUA bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	61
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	62
Tabela 19. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	65
Tabela 20. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	70
Tabela 21. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	77
Tabela 22. Wyniki przeglądu innych analiz ekonomicznych w perspektywie płatnika publicznego .....	84
Tabela 23. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	86
Tabela 24. Charakterystyka stanów przedstawionych w modelu w publikacji <i>Yrondi 2020.</i> ..	88
Tabela 25. Użyteczności stanów choroby odnalezionych w przeglądzie systematycznym....	89
Tabela 26. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	91
Tabela 27. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	91
Tabela 28. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	95
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS .....	98

---

---

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	102
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie finansów publicznych z uwzględnieniem RSS .....	106
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	110
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	114
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie finansów publicznych bez uwzględnienia RSS .....	118

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	71
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna z RSS .....	72
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa finansów publicznych z RSS.....	72
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS.....	73
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa wspólna z RSS.....	74
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – perspektywa finansów publicznych z RSS .....	74
<b>Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu .....</b>	<b>87</b>
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	92

## 20. Bibliografia

Publikacja/Zródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted] Spravato® (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza kliniczna, MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted] Spravato® (esketamina) w leczeniu depresji lekoopornej. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2021
Bergfeld 2018	Bergfeld I.O., Mantione M., Figuee M. i in., <i>Treatment-resistant depression and suicidality</i> . J Affect Disord. 2018; 235:362-367
ChPL Spravato®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spravato®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Spravato-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Spravato-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 06.07.2021 r.)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie cen wnioskowanej technologii lekowej, [Redacted]
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2019 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-wrzesień 2021 r.) (data dostępu: 03.01.2022 r.)
[Redacted]	[Redacted]
Dane ZUS – absencja chorobowa	<a href="https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus">https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus</a> (data dostępu: 01.07.2021 r.)
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Edwards 2013	Edwards S.J., Hamilton V., Nherera L., Trevor N., <i>Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation</i> , Health Technol Assess. 2013 Nov;17(54):1-190
Heerlein 2021	Heerlein K., Young A.H., Otte C. i in., <i>Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Baseline patient characteristics</i> , J Affect Disord. 2021 Mar 15;283:115-122
ICER 2019	ICER Institute for Clinical and Economical Review, <i>Esketamine for the Treatment of Treatment-Resistant Depression: Effectiveness and Value</i> , Final Evidence Report, June 20, 2019, <a href="https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_TRD_Final_Evidence_Report_062019.pdf">https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_TRD_Final_Evidence_Report_062019.pdf</a> (data dostępu: 07.07.2021 r.)
Leucht 2018	Leucht S., Fennema H., Engel R.R. i in., <i>Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercetile linking</i> . J Affect Disord. 2018; 226:326-331
Medycyna Praktyczna	<a href="https://indeks.mp.pl/leki/">https://indeks.mp.pl/leki/</a> (data dostępu: 03.01.2022 r.)
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Esketamine for treating treatment-resistant depression, August 2020, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/129-2">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/129-2</a> (data dostępu: 07.07.2021 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, <a href="https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781">https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781</a> (data dostępu 01.07.2021 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Popova 2019	Popova V., Daly E.J., Trivedi M., i in., <i>Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study</i> , <i>Am J Psychiatry</i> , 176:6, 2019
Posternak 2007	Posternak M.A., Zimmerman M., <i>Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis</i> , <i>The British journal of psychiatry: the journal of mental science</i> . 2007; 190:287-292
Projekt programu lekowego leczenia depresji lekoopornej	Projekt programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA DEPRESJĘ LEKOOPORNĄ ESKETAMINĄ (ICD-10: F33.1, F33.2)”
Revicki 1998	Revicki D.A., Wood M., <i>Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications</i> , <i>J Affect Disord</i> . 1998;48(1):25-36
Ross 2020	Ross E.L., Soeteman D.I., <i>Cost-Effectiveness of Esketamine Nasal Spray for Patients With Treatment-Resistant Depression in the United States</i> . <i>Psychiatr Serv</i> . 2020 Oct 1;71(10):988-997
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rush 2006	Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. i in., <i>Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report</i> , <i>Am J Psychiatry</i> . 2006 Nov;163(11):1905-17.
Sullivan 2004	Sullivan P.W., Valuck R., Saseen J., MacFall H.M. <i>A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions</i> , <i>CNS drugs</i> . 2004;18(13):911-932
Sullivan 2006	Sullivan P.W., Ghushchyan V., <i>Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States</i> , <i>Med Decis Making</i> . 2006;26(4):410-420
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

Publikacja/Źródło danych	Referencje
WHO	<a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> (data dostępu: 28.06.2021 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yrondi 2020	Yrondi A., Bennabi D., Haffen E. i in., <i>Treatment-Resistant Depression in a Real-World Setting: First Interim Analysis of Characteristics, Healthcare Resource Use, and Utility Values of the FondaMental Cohort</i> , Brain Sci. 2020 Dec 10;10(12):962
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 102/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 czerwca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe