



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Adrenalina WZF (adrenalina)  
we wskazaniu: Leczenie doraźne w nagłych  
przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji),  
wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia  
owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku  
anafilaksji samoistnej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-11/2015

Data ukończenia: 29 kwiecień 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

AAAAI – (ang. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*)  
**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
**AGREE** – (ang. *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*)  
**AI** – (ang. *Adrenaline Injector*), adrenalina w ampułkostrzykawkę do samodzielnego podania  
**AKL** – Analiza Kliniczna  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**ASCIA** – (ang. *Australian Society of Clinical Immunology and Allergy*)  
**AW, AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**CBA** – (ang. *Controlled Before-After*)  
**CINAHL** – (ang. *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*)  
**CCT** – (ang. *Controlled Clinical Trial*), badanie kliniczno-kontrolne  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*), przedział ufności  
**CRD** – (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*)  
**EAACI** – (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)  
**EAN** – (ang. *European Article Number*), Europejski Kod Towarowy  
**ECAP** – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce  
**EKG** - elektrokardiogram  
**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*), Europejska Agencja Leków  
**ERC** - (ang. *European Resuscitation Council*), Europejska Rada Resuscytacji  
**ERG** – (ang. *Evidence Review Group*)  
**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*)  
**GRADE** – (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)  
**GUS** – Główny Urząd Statystyczny  
**HAS** – (fr. *Haute Autorite de Sante*)  
**HTA** – (ang. *Health Technology Assessment*)  
**ICER** – (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności  
**ICUR** – (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności  
**IgE** – immunoglobuliny klasy E  
**IMS** - *Institute for Healthcare Informatics*  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**LILACS** – (ang. *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences*)  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NICE** – (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)  
**NOS** – (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*)  
**OR** – (ang. *Odds Ratio*), iloraz szans  
**PHAC** – (ang. *Public Health Agency of Canada*)  
**PICO** – (ang. *Population-Intervention-Comparator-Outcomes*), schemat populacja-interwencja-komparator-punkty końcowe  
**PO** – poziom odpłatności  
**PRC** – (ang. *Polish Resuscitation Council*), Polska Rada Resuscytacji  
**QALY** – (ang. *Quality-Adjusted Life Year*), uzyskane lata życia skorygowane o jakość  
**RC** – (ang. *Resuscitation Council*)  
**RCT** – (ang. *Randomized Clinical Trial*), randomizowane badanie kliniczne  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)  
**SAFAWG** – (ang. *South African Food Allergy Working Group*)  
**SC** – (ang. *Standard Care*), leczenie standardowe  
**SOR** – Szpitalny Oddział Ratunkowy  
**SS** – (ang. *Specialist Service*), leczenie specjalistyczne  
**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji  
**URPLWMiB** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)  
**WAO** – (ang. *World Allergy Organization*)  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej  
**WZF** – Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku .....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii... 8	
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	8
2.4. Problem zdrowotny .....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	11
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>14</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne .....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.1.3. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.1.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .	29
3.1.5. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.1.6. Strategia wyszukiwania .....	29
3.1.6.1. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.1.6.2. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.1.6.3. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.1.7. Wyniki analizy skuteczności .....	34
3.1.8. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
3.1.9. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	36
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>37</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	37
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.....	37
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy .....	40
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej.....	42
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	44
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>46</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy. ....	48
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	51
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	51
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	53
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</b> .....	<b>54</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>54</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>54</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii</b> .....	<b>55</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	55
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	55
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach</b> .....	<b>55</b>
<b>11. Opinie ekspertów</b> .....	<b>56</b>

---

<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>57</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>62</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>63</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) PLR.4600.318.2015.JM  
03.03.2015 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Adrenalina WZF (adrenalina), 1 amp.-strzyk. á 1 ml, roztw. do wstrzykiwań, 300 mcg/0,3 ml,  
EAN: 5909991069711

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie dorażne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 Inne: analiza problemu decyzyjnego

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

**Wnioskodawca:**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karo kowa 22/24  
01-207 Warszawa  
Polska

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karo kowa 22/24  
01-207 Warszawa  
Polska

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**

Lek	Podmiot odpowiedzialny	Źródło
EpiPen Senior, roztw. do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz 2 ml i 2 wstrzykiwacze 2 ml, EAN: 5909990613373 i 5909990949441	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Niemcy	<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf</a> (dostęp: 09.04.2015 r.)
EpiPen Jr, roztw. do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz 2 ml i 2 wstrzykiwacze 2 ml, EAN: 5909990613366 i 5909990949434		
Anapen, roztw. do wstrzyknięć, 0,3 mg/0,3ml, 1 amp.-strz. a 0,3ml, EAN: 5909990216284	Lincoln Medical Limited, Wielka Brytania	<a href="http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search">http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search</a> (dostęp: 09.04.2015 r.)
Anapen Jr, roztw. do wstrzyknięć, 0,15 mg/0,3ml, 1 amp.-strz. a 0,3 ml, EAN: 5909990216291		

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2015 r., znak PLR.4600.318.2015.JM dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Adrenalina WZF (adrenalina), 1 amp.-strzyk. á 1 ml, roztw. do wstrzykiwań, 300 mcg/0,3 ml, EAN: 5909991069711;

we wskazaniu: „Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”. Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 10 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-11/KC\_KB/2015. Następnie pismem z dnia 13 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.318.2015.JM(1), Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 27 kwietnia 2015 r. (pismo z dnia 23 kwietnia 2015 r.), pismem znak PLR.460.318.2015.JM(2), Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKOWANE], Analiza problemu decyzyjnego epinefryny (Adrenalina WZF) w leczeniu doraźnym, nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), NUEVO HTA;
- [REDAKOWANE], Przegląd systematyczny epinefryny (Adrenalina WZF) w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), NUEVO HTA;
- [REDAKOWANE], Analiza ekonomiczna epinefryny (Adrenalina WZF) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), NUEVO HTA;
- [REDAKOWANE], Analiza wpływu na budżet epinefryny (Adrenalina WZF) w leczeniu doraźnym, w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), NUEVO HTA;
- [REDAKOWANE], Analiza racjonalizacyjna dla leku Adrenalina WZF, NUEVO HTA;
- [REDAKOWANE], Epinefryna (Adrenalina WZF) w leczeniu doraźnym, w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji) – odpowiedź na pismo znak PLR.4600.318.2015.JM.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy (zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, zgodnych z zapisami zawartymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy o refundacji (§ 7 rozporządzenia). Przedstawione w ramach analizy racjonalizacyjnej rozwiązania nie dotyczą refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.	Odstąpiono od przedstawienia w ramach AWA.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do tej pory przedmiotem oceny Agencji nie były żadne technologie stosowane we wnioskowanym wskazaniu, mogące stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii.

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Anafilaksja to ciężka, zagrażająca życiu, uogólniona lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergiczej lub niealergiczej). Nadwrażliwość to powtarzalne objawy podmiotowe i przedmiotowe wywołane przez ekspozycję na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe.



**Wstrząs anafilaktyczny** to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna (anafilaksja), w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu.

The European Academy of Allergology and Clinical Immunology Nomenclature Committee zaproponował następującą ogólną definicję: „Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu, uogólnioną lub układową reakcją nadwrażliwości. Charakteryzuje ją gwałtowny rozwój zagrażających życiu problemów związanych z drożnością dróg oddechowych i/lub oddychaniem i/lub krążeniem, połączonych zwykle ze zmianami skórnymi w obrębie błon śluzowych”. Anafilaksja na ogół obejmuje uwolnienie mediatorów zapalnych z mastocytów i/lub bazofili, wyzwolone reakcją antygeny z komórkami wiążącymi immunoglobulinę E (IgE). Do uwolnienia mediatorów może także dojść bez udziału IgE lub w wyniku działań mechanizmów nieimmunologicznych. Uwolnienie histaminy i innych mediatorów zapalnych jest odpowiedzialne za rozkurcz naczyń, obrzęk i zwiększoną przepuszczalność naczyń włosowatych.

Źródło: Szczeklik 2012, ERC 2010

### Epidemiologia

W latach 90. XX w. częstość występowania anafilaksji w Wielkiej Brytanii i w Szwajcarii oszacowano na ~8/100 tys. osobolat, ale tylko ~10% stanowiły reakcje ciężkie z obniżeniem ciśnienia tętniczego, a zmarło ~3% chorych. Główną przyczyną anafilaksji były użądlenia owadów (59%), leki (18%) i pokarmy (10%).

W tym samym okresie w Stanach Zjednoczonych częstość występowania anafilaksji oszacowano na 50/100 tys./rok. Najczęstszymi przyczynami były pokarmy (33%), użądlenia owadów (19%) i leki (14%), a w blisko 25% przypadków stwierdzono anafilaksję idiopatyczną.

W Europie odsetek zgonów z powodu anafilaksji wynosi od 1 do 3 zgonów na 100 tys. mieszkańców w skali roku.

Zdaniem eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii „w Polsce brakuje dokładnych badań epidemiologicznych, dotyczących anafilaksji. Według badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) 40% społeczeństwa deklaruje występowanie alergii, w tym alergia na pokarmy występuje u 11-13% dzieci i u 5% dorosłych, uczulenie na owady występuje u 2% dzieci i 3% dorosłych. Przybliżona liczba osób odczulanych ekstraktem jadu owadów w Polsce wynosi 2289 (388 dzieci i 1901 dorosłych). Znajomość epidemiologii tych chorób niewiele wnosi do rozstrzygnięcia, ile jest reakcji ogólnoustrojowych w postaci wstrząsu anafilaktycznego i tym samym zapotrzebowania na adrenalinę w ampułkostrzykawkach (...).”

Ponadto podkreślono, że (...) Najwięcej informacji w przedmiotowej sprawie wnoszą dane obrotu hurtowego w 2014 roku, uzyskane w URPLWMIpB. Skala przybliżonego obrotu hurtowego roztworami epinefryny w ampułkostrzykawkach o mocy 300 mcg/0,3 ml (Adrenalina WZF, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.) wynosiła w roku 2014 50570 ampułkostrzykawkę, a epinefryny o mocy 0,3 mg/dawkę (EpiPen Senior, Meda Pharma GmbH&CoKG) 4547 ampułkostrzykawkę. W dawce odpowiedniej dla małych dzieci, to jest 0,15 mg/dawkę (EpiPen Jr, Meda Pharma GmbH&CoKG) pokazano obrót w liczbie opakowań 3146 (...).” (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii).

Natomiast w opinii innego eksperta „Częstość występowania anafilaksji oceniono na 1 przypadek na 300 osób i 1-3 zgony w przebiegu anafilaksji czy wstrząsu anafilaktycznego na milion mieszkańców, co w przybliżeniu daje około 130 tys. przypadków anafilaksji i 100-120 przypadków zgonu w przebiegu anafilaksji w ciągu roku w odniesieniu do 40 milionów mieszkańców Polski.”

Dane przekazane Agencji przez NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których sprawozdano wstrząs anafilaktyczny wraz z czynnikiem wywołującym przedstawia tabela poniżej. Należy mieć na uwadze możliwość wielokrotnego sprawozdania tego samego pacjenta w ramach leczenia w różnych jednostkach organizacyjnych szpitala (rozliczenie świadczenia u jednego chorego w kilku jednostkach).

Tabela 2. Liczba pacjentów, u których sprawozdano wstrząs anafilaktyczny wraz z czynnikiem wywołującym wg NFZ

Rozpoznanie ICD-10	2012 r.	2013 r.	2014 r.
T50.9: inne nie określone leki, substancje farmakologiczne i substancje biologiczne	1462	1576	1659
T63.2: jad skorpiona	3	4	4
T63.4: jad stawonogów	1834	1806	2442
T63.6: efekt toksyczny kontaktu z innymi zwierzętami morskimi	3	4	6
T63.9: efekt toksyczny kontaktu z nieokreślonym zwierzęciem jadowitym	344	232	229
T78.0: wstrząs anafilaktyczny wskutek reakcji na pożywienie	332	364	455
T78.2: wstrząs anafilaktyczny, nieokreślony	1885	1590	2075
T80.5: wstrząs anafilaktyczny wywołany surowicą	3	5	6
T88.6: wstrząs anafilaktyczny wskutek niekorzystnego efektu leczniczego leki prawidłowo podanego	158	193	240
<b>Razem</b>	<b>6 024</b>	<b>5 774</b>	<b>7 116</b>

Źródło: Szczeklik 2012, Kurek 2011, korespondencja z ekspertami, [http://ecap.pl/pdf/ECAP\\_wyniki\\_pl.pdf](http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf) (dostęp: 17.04.2015 r.), korespondencja z NFZ

## Etiologia i patogeneza

Główne przyczyny anafilaksji:

- 1) alergiczne:
  - a) leki – najczęściej antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, cytostatyki,
  - b) jady owadów błonkoskrzydłych,
  - c) białka podawane pozajelitowo – krew i preparaty krwiopochodne, hormony (np. insulina), enzymy (np. streptokinaza), surowice (np. przeciwężcowa), preparaty alergenów stosowane w diagnostyce *in vivo* i w immunoterapii,
  - d) pokarmy – u dorosłych najczęściej ryby, owoce morza, orzeszki ziemne,
  - e) alergeny wziewne – np. sierść konia,
  - f) lateks,
- 2) niealergiczne:
  - a) bezpośrednie uwalnianie mediatorów z mastocytów – opioidy, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, roztwory koloidowe (np. dekstran, hydroksyetylowana skrobia, roztwór ludzkiej albuminy) lub hipertoniczne (np. mannitol), wysiłek fizyczny,
  - b) kompleksy immunologiczne – krew i preparaty krwiopochodne, immunoglobuliny, surowice zwierzęce i szczepionki, błony dializacyjne,
  - c) zmiana metabolizmu kwasu arachidonowego – nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne,
  - d) mediatory anafilaksji lub substancje podobne w pokarmach (histamina, tyramina), zbyt mała aktywność enzymów rozkładających mediatory anafilaksji,
  - e) inne lub nieznane mechanizmy – radiologiczne środki cieniujące, zanieczyszczenia pokarmów i środki konserwujące.

Ponieważ w reakcji niealergiczej nie biorą udziału mechanizmy immunologiczne, wstrząs może wystąpić już przy pierwszej ekspozycji na dany czynnik. W ~30% przypadków, mimo szczegółowej diagnostyki, nie udaje się ustalić przyczyny anafilaksji (anafilaksja idiopatyczna).

Źródło: Szczekliki 2012

## Obraz kliniczny

Objawy anafilaksji pojawiają się najczęściej w ciągu kilku sekund do kilku minut po narażeniu na czynnik wywołujący (ale niekiedy później – nawet do kilku godzin):

- 1) skóra i tkanka podskórna – pokrzywka lub obrzęk naczyń ruchomych (90% przypadków), zaczerwienienie skóry (50% przypadków),
- 2) układ oddechowy – obrzęk górnych dróg oddechowych, chrypka, stridor (50-60%), kaszel, świsty, duszność (50% przypadków), nieżyt nosa (15-20%),
- 3) przewód pokarmowy – nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka (30%),
- 4) reakcja ogólnoustrojowa – hipotensja i inne objawy wstrząsu w 30% przypadków; mogą wystąpić równocześnie z innymi objawami anafilaksji albo (zwykle) niedługo po nich,
- 5) rzadsze – zawroty lub ból głowy, skurcze macicy, uczucie zagrożenia.

Obraz kliniczny wstrząsu anafilaktycznego nie zależy od przyczyny anafilaksji; stwierdza się chłodną, bladą i spoconą skórę, zapadnięte żyły podskórne, hipotensję, skąpomocz lub bezmocz, bezwiedne oddanie stolca i utratę przytomności. Może wystąpić zatrzymanie krążenia.

Źródło: Szczekliki 2012

## Leczenie i cele leczenia

Postępowanie w anafilaksji i wstrząsie anafilaktycznym nie zależy od przyczyny. Chorzy, u których objawy anafilaksji nie są ograniczone tylko do skóry, powinni zostać przyjęci do szpitala, nawet jeśli zmiany zdają się ustępować, ponieważ mogą nawrócić po kilku godzinach w związku z późną fazą reakcji anafilaktycznej.

Postępowanie wstępne (jeżeli dane z szybko zebranego wywiadu i badania przedmiotowego uzasadniają podejrzenie anafilaksji lub wstrząsu anafilaktycznego - niezwłocznie rozpocząć leczenie):

- 1) ocenić drożność dróg oddechowych, oddychanie, krążenie i przytomność,
- 2) przerwać narażenie na substancję podejrzaną o wywołanie reakcji alergicznej,
- 3) podać adrenalinę u osób z samoistnym krążeniem 0,5 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (roztwór 1 mg/ml [1:1000]) w zewnętrzną powierzchnię uda). Wskazania: objawy wstrząsu, obrzęk dróg oddechowych lub zaburzenia oddychania. Wstrzyknięcie domięśniowe jest lepsze niż podskórne, ponieważ lek szybciej wchłania się z mięśnia niż z tkanki podskórnej. Dawkę adrenaliny można powtarzać co ~5 min, jeżeli nie ma poprawy lub ciśnienie tętnicze jest wciąż zbyt niskie.

Interwencje dodatkowe (postępowanie dodatkowe zależy od sytuacji klinicznej):

- 1) ułożenie chorego na plecach z uniesionymi nogami – pomocne w leczeniu hipotensji, ale może pogorszyć wentylację,
- 2) udrożnienie dróg oddechowych,
- 3) podanie tlenu – 10-15 l/min chorym z przedłużającą się anafilaksją, z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego, otrzymującym krótko działający  $\beta$ -mimetyk wziewnie, wymagających podawania kilku dawek adrenaliny,

- 4) zapewnienie dostępu do żył,
- 5) podanie płynów dożylnie – chorym ze znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego niereagującym na podania adrenaliny domięśniowo należy przetoczyć 1-2 l 0,9% roztw. NaCl w ciągu ~5 min. U chorych z niewydolnością serca lub nerek należy zachować szczególną ostrożność, aby nie spowodować przeciążenia płynami. Stosowania roztworów krystaloidów i koloidów wydaje się tak samo skuteczne,
- 6) monitorowanie (ciśnienie tętnicze, EKG, pulsoksymetria, gazometria krwi tętniczej),
- 7) adrenalina podana dożylnie – u chorych z ciężkim obrzękiem górnych dróg oddechowych, skurczem oskrzeli lub spadkiem ciśnienia tętniczego niereagujących na kilkakrotne wstrzyknięcie adrenaliny domięśniowo i przetoczenia płynów można rozważyć podanie adrenaliny 0,1-0,3 mg w 10 ml 0,9% roztw. NaCl we wstrzyknięciu dożylnym w ciągu kilku minut lub w ciągłym wlewie dożylnym 1-10 µg/min (roztwór 1 mg w 100 ml 0,9% roztw. NaCl). Takie postępowanie wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. U chorych przyjmujących β-blokery adrenalina może nie przynieść poprawy stanu klinicznego,
- 8) leki przeciwhistaminowe – należy podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym:
  - H<sub>1</sub>-bloker (klemastyna 2 mg w 10 ml 0,9% roztw. NaCl lub antazolina 200 mg w 10 ml 0,9% roztw. NaCl) i
  - H<sub>2</sub>-bloker (ranitydyna 50 mg w 20 ml 0,9% roztw. NaCl lub cymetydyna 200-300 mg w 20 ml 0,9% roztw. NaCl),
- 9) leki rozkurczające oskrzela – skurcz oskrzeli nieustępujący po podaniu adrenaliny wymaga podania krótko działającego β-mimetyku w nebulizacji (np. salbutamol 2,5 lub 5 mg w 3 ml 0,9% roztw. NaCl). W razie potrzeby inhalacje można powtarzać. Jeżeli stosowanie krótko działającego β-mimetyku jest niewystarczające, można dodatkowo zastosować bromek ipratropium 0,5 mg w nebulizacji,
- 10) leki kurczące naczynia krwionośne – u chorych z ciśnieniem tętniczym skurczowym <90 mm Hg pomimo zastosowania adrenaliny i przetoczenia płynów można rozważyć podanie leku obkurczającego naczynia krwionośne w ciągłym wlewie dożylnym (noradrenalina lub dopamina),
- 11) glukagon – u chorych otrzymujących β-blokery i nieodpowiadających na leczenie adrenaliną można rozważyć podanie w powolnym wlewie dożylnym 1-5 mg w ciągu ~5 min., a następnie w ciągłym wlewie 5-15 µg/min, zależnie od sytuacji klinicznej,
- 12) glikokortykosteroidy – ich stosowanie nie ma znaczenia w leczeniu ostrej fazy wstrząsu anafilaktycznego, ale może zapobiec późnej fazie anafilaksji; jest wskazane w leczeniu anafilaksji idiopatycznej lub ciężkiej oraz u chorych na astmę. Glikokortykosteroidy należy podawać 3-4 dni dożylnie (np. metyloprednizolon 1-2 mg/kg co 6 godz. lub hydrokortyzon 200-400 mg, następnie 100 mg co 6 godz.) albo doustnie (np. prednizol 0,5 mg/kg/dobę) w przypadku mniej nasilonych objawów.

Źródło: Szczekliki 2012

W rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu* przedstawiono rekomendacje kliniczne dotyczące anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego oraz przekazane opinie ekspertów.

### Przebieg naturalny i rokowanie

Im szybciej rozwijają się objawy, tym większe jest ryzyko anafilaksji ciężkiej i zagrażającej życiu, a objawy wyjściowo łagodne (np. ograniczone do skóry i tkanki podskórnej) mogą się szybko rozwinąć w zagrażające życiu, jeśli niezwłocznie nie zastosuje się właściwego leczenia. Zmniejszenie oporu naczyniowego i zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych doprowadzają do wstrząsu.

Spotyka się także reakcje późne lub dwufazowe (1-20% przypadków), w których objawy rozwijają się lub ponownie nasilają po 8–12 h. Objawy anafilaksji mogą się przedłużać do kilku dni pomimo prawidłowego leczenia, zwłaszcza, jeśli czynnikiem sprawczym jest alergen pokarmowy.

Źródło: Szczekliki 2012

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Adrenalina WZF, roztw. do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. á 1 ml, 300 mcg/0,3 ml, EAN: 5909991069711
<b>Substancja czynna</b>	adrenalina
<b>Droga podania</b>	domięśniowa
<b>Mechanizm działania</b>	Adrenalina to naturalnie występująca katecholamina wydzielana przez rdzeń nadnerczy w odpowiedzi na wysiłek lub stres. Jest to sympatykomimetyczna amina, która silnie pobudza receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne i dlatego jej działanie na narządy docelowe jest złożone. Jest to lek z wyboru w przypadku szybkiego łagodzenia reakcji nadwrażliwości (na alergen) lub w przypadku anafilaksji idiopatycznej lub powysiłkowej.

	<p>Adrenalina silnie zwęża naczynia krwionośne w wyniku pobudzenia receptorów alfa. Przeciwdziała to rozszerzaniu naczyń krwionośnych i zwiększonej przepuszczalności naczyń, prowadzącej do utraty płynu wewnątrznaczyniowego i niedociśnieniu, które są głównymi cechami farmakotoksycznymi wstrząsu anafilaktycznego.</p> <p>Poprzez pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych znajdujących się w oskrzelach, adrenalina silnie rozszerza oskrzela, co łagodzi świszczący oddech i duszności.</p> <p>Adrenalina łagodzi również świąd, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy związane z anafilaksją.</p>
--	---

Źródło: ChPL Adrenalina WZF

Wnioskodawca nie posiada w swoim portfolio innych niż wnioskowana dawek adrenaliny w ampułko-strzykawkach.

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf) (dostęp: 20.04.2015 r.)

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Niecentralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	1.30.04.2004 r.
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	2.j.w.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Preparat należy wstrzykiwać wyłącznie domięśniowo.</p> <p>Ampułko-strzykawka ma blokadę umożliwiającą podanie jednorazowej dawki 300 mikrogramów adrenaliny. Ze względu na stabilność produktu ampułko-strzykawka zawiera 1 ml roztworu. Po podaniu dawki leku w ampułko-strzykawce pozostaje 0,7 ml roztworu, ale ampułko-strzykawka nie nadaje się do ponownego użytku i należy ją w bezpieczny sposób usunąć.</p> <p>Preparat należy podawać natychmiast po wystąpieniu objawów ciężkiej reakcji alergicznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego). Mogą one wystąpić w ciągu kilku minut od zetknięcia się z alergenem i zazwyczaj są to: pokrzywka, zaczerwienienie lub obrzęk naczynioruchowy. Objawy o ciężkim przebiegu obejmują układ oddechowy i krążenia. Preparat należy wstrzykiwać tylko w mięsień w przednio-bocznej części uda, nie wstrzykiwać w mięsień pośladka. Miejsce, w które wstrzyknięto preparat należy lekko masować przez 10 sekund po wykonaniu iniekcji.</p> <p>Zazwyczaj stosuje się od 0,005 mg/kg mc. do 0,01 mg/kg mc., jednak w niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie większej dawki.</p> <p><b>Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg:</b> zazwyczaj stosuje się 300 mikrogramów (0,3 ml). U dorosłych o większej niż przeciętna masie ciała może być konieczne powtórne wstrzyknięcie, aby odwrócić skutki reakcji alergicznej. W niektórych przypadkach pojedyncza dawka adrenaliny może być niewystarczająca do całkowitego odwrócenia skutków ostrej reakcji alergicznej. U tych pacjentów wstrzyknięcie dodatkowej dawki (z innej ampułko-strzykawki) może być wykonane po 10-15 minutach.</p> <p><b>Dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg</b> nie można podać dawki mniejszej niż 300 mikrogramów z odpowiednią dokładnością ze względu na konstrukcję ampułko-strzykawki. Dlatego też mniejsze dawki mogą być stosowane wyłącznie w sytuacjach zagrażających życiu i pod kontrolą lekarza.</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Brak
<b>Przeciwwskazania</b>	W stanach zagrożenia życia nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania adrenaliny. Nadwrażliwość na adrenalinę lub którykolwiek składnik preparatu (adrenalina w postaci winianu adrenaliny, pirosiarczyn sodu (E223), chlorek sodu, woda do wstrzykiwań).
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Źródło: ChPL Adrenalina WZF

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	Ryczałt*
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa odrębna grupa limitowa*
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Brak

\*patrz komentarz analityków Agencji pod tabelą.

## Poziom odpłatności

W uzupełnieniach do analizy wpływu na budżet wnioskodawca uzasadnia kwalifikację do poziomu odpłatności: ryczałt tym, że "pacjent z ryzykiem anafilaksji powinien być zaopatrzony w adrenalinę w ampułkostrzykawce przez całe życie", zatem można uznać, że lek ten wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Ponadto ze względu na ryczałtową odpłatność leku Adrenalina WZF 0,1% (obecnie refundowanego) wg wnioskodawcy „właściwym byłoby dokonanie kwalifikacji do tego samego poziomu odpłatności”.

W opinii analityków Agencji, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, wnioskowana technologia powinna zostać zakwalifikowana do 50% poziomu odpłatności.

## Grupa limitowa

W opinii analityków Agencji, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, oceniony produkt leczniczy Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 32.0, *Leki pobudzające czynność serca - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego*, w której znajduje się produkt leczniczy Adrenalina WZF 0,1%, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 10 amp. a 1 ml, kod EAN 5909990182510.

W poniższych oszacowaniach dla produktu Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach przyjęto DDD (ang. *defined daily dose*) według WHO na poziomie 500 mcg dla 1 fiołki. Z kolei dla produktu Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce przyjęto PDD (ang. *prescribed daily dose*) na poziomie 300 mcg, gdyż ze względu na rodzaj opakowania, jest to dawka przewidziana do jednorazowego podania. Ponadto na podstawie danych DGL z lat 2012 – 2014 założono, że sprzedaż Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach w latach 2015-2017 wyniesie około 4 tys. opakowań rocznie, natomiast dla produktu Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce około 35 tys. opakowań (założenie na podstawie wniosku o objęcie refundacją – roczna wielkość dostaw w pierwszym roku). Przy powyższych założeniach, produkt Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach będzie wyznaczał podstawę limitu w analizowanej grupie limitowej.

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kwoty refundacji NFZ, a także koszt ponoszony przez pacjenta, przy założeniu, że oceniany lek zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej, z 50 % poziomem odpłatności.

**Tabela 6. Kalkulacja kwoty refundacji, przy założeniu kwalifikacji ocenianego leku do istniejącej grupy limitowej**

Lek	Kod EAN	DDD/opak.	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja NFZ	Dopłata pacjenta	PO
Adrenalina WZF 0,1% ampułki (10 amp. po 1 ml)	5909990182510	20	12,96	13,608	17,83	17,83	14,63	3,2	ryczałt
Adrenalina WZF 300 mcg ampułko-strzykawka	5909991069711	1							50%

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności.

Mając na uwadze dane przedstawione w powyższej tabeli, wydaje się że kwalifikacja ocenianego produktu leczniczego Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce do istniejącej grupy limitowej 32.0, *Leki pobudzające czynność serca - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego*, nie jest zasadna, gdyż w takiej sytuacji pacjent będzie ponosił praktycznie cały koszt zakupu produktu Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce tj. (refundacja NFZ wyniesie zaledwie ).

Wobec powyższego, sposobem na obniżenie dopłaty pacjenta (a więc faktyczną refundację przez NFZ) jest zakwalifikowanie ocenianego produktu leczniczego Adrenalina WZF w ampułko-strzykawce do nowej grupy limitowej, gdyż jedynie wówczas obniżą się koszty ponoszone obecnie przez pacjenta na zakup leku – przy założeniu 50% poziomu odpłatności, koszt ponoszony przez pacjenta wyniesie natomiast koszt refundacji NFZ (patrz tabela poniżej).

**Tabela 7. Kalkulacja kwoty refundacji, przy założeniu kwalifikacji ocenianego leku do nowej grupy limitowej**

Lek	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Refundacja NFZ	Dopłata pacjenta	PO
Adrenalina WZF 300 mcg ampułko-strzykawka	5909991069711							50%

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności.



w ampułkostrzykawkach o mocy 300 mcg/0,3 ml (Adrenalina WZF, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.) wynosiła w roku 2014 50570 ampułkostrzykawek, a epinefryny o mocy 0,3 mg/dawkę (EpiPen Senior, Meda Pharma GmbH&CoKG) 4547 ampułkostrzykawek. W dawce odpowiedniej dla małych dzieci, to jest 0,15 mg/dawkę (EpiPen Jr, Meda Pharma GmbH&CoKG) pokazano obrót w liczbie opakowań 3146. Nie odnotowano natomiast obrotu innymi produktami epinefryny dopuszczonymi do obrotu w Polsce, takimi jak Fastject, Anapen, Anapen Junior.”

Zdaniem innego eksperta ( [REDACTED] ) „Zgodnie z zaleceniami towarzystw alergologicznych w każdym przypadku ciężkiej anafilaksji lekiem pierwszego wyboru jest adrenalina, ponadto stosuję się płynoterapię, leki przeciwhistaminowe, glikokortykosterydy, dodatkowo w przypadku obturacji dolnych dróg oddechowych  $\beta$ -mimetyki wziewne. [Brak – dop. Agencji] danych dotyczących odsetka pacjentów z łagodną anafilaksją ani danych, jaki odsetek pacjentów w Polsce z ciężką anafilaksją jest leczony adrenaliną, która powinna być podawana w każdym takim przypadku.”

Należy podkreślić, że żaden z ekspertów nie wskazał „technologii medycznej stosowanej obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu” w leczeniu doraźnym nagłych przypadków ostrych reakcji anafilaktycznych obecnie refundowanej adrenaliny w postaci ampułek.

Źródło: korespondencja z ekspertami

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu anafilaksji

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Południowa Afryka	South African Food Allergy Working Group, 2015 rok (SAFAWG 2015)	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w przypadkach ostrych reakcji anafilaktycznych spowodowanych pokarmem. Wytyczne rekomendują <b>podanie adrenaliny domięśniowo w mięśnie uda jako leku pierwszego wyboru</b> wraz z innymi lekami (jako terapią dodatkową). Wytyczne wskazują na następujące kroki postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eliminacja ekspozycji na alergen,</li> <li>▪ podanie domięśniowo adrenaliny,</li> <li>▪ wezwanie pomocy,</li> <li>▪ zapewnienie choremu właściwej pozycji ciała,</li> <li>▪ podanie tlenu,</li> <li>▪ podanie dożylnie płynów w przypadku hipotensji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na podaną domięśniowo adrenalinę,</li> <li>▪ podanie leków rozszerzających oskrzela w nebulizacji w przypadku obrzęku dolnych dróg oddechowych i/lub adrenaliny w nebulizacji w przypadku stridoru,</li> <li>▪ powtórzenie podania leków w przypadku braku właściwej odpowiedzi,</li> <li>▪ podanie leków wspomagających: antyhistaminowych lub kortykosterydów,</li> <li>▪ skierowanie pacjenta na obserwację,</li> <li>▪ rozpoczęcie strategii zmniejszającej ryzyko ponownego wystąpienia anafilaksji (edukacja, ocena ryzyka, zapewnienie dostępu do adrenaliny w postaci autowstrzykiwacza (np. EpiPen, nauka podania adrenaliny, nauka unikania czynników wyzwalających anafilaksję, diagnostyka itp.). <b>Autowstrzykiwacz z adrenaliną jest wygodniejszą opcją niż ampułki i strzykawki, które mogą być trudne do szybkiego wykorzystania i właściwego użycia, szczególnie przez pacjentów/rodziców pacjentów w sytuacjach kryzysowych.</b> EpiPen jest dostępny w dawkach po 0,15 mg dla osób o masie ciała 8-25 kg i 0,3 mg dla osób o masie ciała &gt;25 kg.</li> </ul> <p>Źródło finansowania: brak danych. Metodyka wytycznych: konsensus ekspertów.</p>
Europa	European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014 rok (EAACI 2014)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w anafilaksji u dorosłych i dzieci.</p> <p>1. Pierwsza linia leczenia anafilaksji <b>Rekomenduje się podanie adrenaliny wszystkim pacjentom z objawami anafilaksji, także tym pacjentom, u których objawy kliniczne wskazują na możliwość wystąpienia anafilaksji. Adrenalina jest lekiem pierwszego wyboru w anafilaksji. Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do podania adrenaliny pacjentom w anafilaksji. Adrenalina powinna być podana domięśniowo – w mięśnie uda (poziom rekomendacji: A). Domięśniowo podana adrenalina (1 mg/1ml) powinna być podana w dawce 0,01 ml/kg m.c. do maksymalnej dawki 0,5 mg. W przypadku podawania adrenaliny z autowstrzykiwacza należy podać dawkę 0,15 mg osobom z m.c. 7,5-25 kg i 0,3 mg u osób z m.c. 25-30 kg. Brak jest danych na temat tego, którzy pacjenci powinni otrzymać dawkę 0,5 mg z autowstrzykiwacza. Podanie adrenaliny może być powtarzane co 5 minut (poziom rekomendacji: D).</b> Pacjenci, którzy wymagają powtórzenia dawki domięśniowo podanej adrenaliny, mogą uzyskać korzyści z podania adrenaliny w infuzji (poziom rekomendacji: D). Adrenalina w infuzji dożylny powinna być podana przez osobę z doświadczeniem klinicznym, a pacjent powinien być monitorowany. Nie rekomenduje się podawania adrenaliny podskórnym lub w inhalacji. Adrenalina podawana w nebulizacji (2-5 ml, 1 mg/ml) może być podawana razem z adrenaliną podawaną domięśniowo, powoduje ona jednak stridor z powodu obrzęku krtani (poziom rekomendacji: D).</p> <p>2. Druga linia leczenia anafilaksji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ usunięcie czynników wywołujących anafilaksję i zawiadomienie odpowiednich służb medycznych (poziom rekomendacji: D),</li> <li>▪ zachowanie spokoju i zapewnienie właściwej pozycji ciała pacjentowi,</li> <li>▪ podanie tlenu w wysokich przepływach za pomocą maski twarzowej,</li> <li>▪ podanie płynów dożylnie u pacjentów niestabilnych krążeniowo, ponieważ adrenalina może nie być skuteczna u osób z brakiem efektywnej objętości płynów krążących w naczyniach (poziom rekomendacji: D),</li> <li>▪ podanie krótko działających agonistów receptorów <math>\beta</math>-2 w inhalacji dla złagodzenia objawów skurczu oskrzeli (poziom rekomendacji: D).</li> </ul> <p>3. Trzecia linia leczenia anafilaksji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemowe leki antyhistaminowe H1 i H2, dla złagodzenia objawów skórnych. Dożylnie leki antyhistaminowe mogą powodować hipotensję, dlatego są rekomendowane tyko w przypadku łagodzenia objawów skórnych anafilaksji (poziom rekomendacji: B),</li> <li>▪ glikokortykosteroidy – doustne lub dożylnie – stosowane w zapobieganiu przedłużonych (ang. <i>protracted</i>) objawów anafilaksji, późnej fazy reakcji anafilaktycznej, szczególnie u astmatyków. Mają one wolny początek działania. Doustnie lub parenteralnie podane glikokortykosteroidy mogą być podane wcześniej – jako II linia leczenia (poziom rekomendacji: D),</li> <li>▪ wysokie dawki budezonidu podanego w nebulizacji mogą być skuteczne w obrzęku dróg oddechowych (poziom rekomendacji: D).</li> </ul> <p>4. Inne leki:</p>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ glukagon – podanie parentalne może być skuteczne w leczeniu osób nieodpowiadających na adrenalinę, szczególnie u chorych przyjmujących β-blokery (poziom rekomendacji: D).</li> </ul> <p>Źródło finansowania: autorzy wytycznych wyszczególnili ewentualne konflikty interesów i źródła finansowania. Metodyka wytycznych: konsensus, oparte na metodyce AGREE II (ang. <i>Appraisal of Guidelines for Research &amp; Evaluation</i>).</p> <p>Poziom rekomendacji: A – oparte na badaniach o poziomie dowodów I; B – oparte na badaniach o poziomie dowodów I lub III lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów I; C – oparte na badaniach o poziomie dowodów IV lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów II lub III; D – oparte na badaniach o poziomie dowodów V lub niejednoznacznych wynikach badań o jakimkolwiek poziomie.</p> <p>Poziom dowodów: I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT; II – badania nierandomizowane z dwoma grupami; III – badania nierandomizowane z jedną grupą; IV – badania opisowe; V – opisy przypadków, opinie ekspertów, konsensusy</p>
Stany Zjednoczone	<p><i>The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), 2014 rok (AAAAI 2014)</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w anafilaksji.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Chorych z objawami anafilaksji należy szybko i ostrożnie monitorować i przygotować do podania preparat z adrenaliną (poziom rekomendacji: C).</b></li> <li>2. Ułożyć chorego w odpowiedniej pozycji (poziom rekomendacji: C).</li> <li>3. Podać tlen osobom z objawami ze strony układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i osobom z obniżoną saturacją oraz rozważyć podanie tlenu wszystkim osobom niezależnie od objawów ze strony układu oddechowego (poziom rekomendacji: D).</li> <li>4. Rozważyć możliwość istnienia innych schorzeń/przyczyn niż anafilaksja odpowiadających za stan pacjenta, aby włączyć optymalne leczenie (poziom rekomendacji: C).</li> <li>5. Sprawdzić, czy u pacjenta występuje ryzyko ostrej reakcji anafilaktycznej (opóźnione podanie adrenaliny, astma, późna faza reakcji anafilaktycznej w wywiadzie, choroby sercowo-naczyniowe) i postępować z uwzględnieniem tych czynników (poziom rekomendacji: C).</li> <li><b>6. Podać adrenalinę domięśniowo w mięśnie uda jako leczenie początkowe ostrej anafilaksji po jej potwierdzeniu. Adrenalina jest pierwszą linią leczenia (poziom rekomendacji: C).</b></li> <li>7. Jeżeli pacjent nie odpowiada na adrenalinę podaną domięśniowo, podać ją w infuzji dożyłnej w warunkach monitorowanych (poziom rekomendacji: C).</li> <li>8. Jeżeli dostęp dożylny nie jest możliwy do uzyskania, rozważyć podanie adrenaliny śródkostnie (poziom rekomendacji: D).</li> <li>9. Przygotować się do intubacji, jeżeli jest konieczna (poziom rekomendacji: C).</li> <li>10. Pacjentom z zapaścią naczyniową z powodu anafilaksji podać duże ilości dożylnych lub podanych śródkostnie płynów (fizjologiczna NaCl) przez dużej średnicy dostęp donaczyniowy/doszpikowy (poziom rekomendacji: B).</li> <li>11. Podać dodatkowo wazopresory lub glukagon (szczególnie u pacjentów przyjmujących β-blokery), jeżeli parenteralnie podana adrenalina i płynoterapia zawiodły w normalizacji ciśnienia tętniczego (poziom rekomendacji: B).</li> <li>12. Podać β-agonistę w inhalacji, jeżeli anafilaksji towarzyszy skurcz oskrzeli (poziom rekomendacji: B).</li> <li>13. Rozważyć pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>) u osób z anafilaksją nieodpowiadających na standardową resuscytację (poziom rekomendacji: D).</li> <li>14. Nie podawać rutynowo leków antyhistaminowych lub kortykosteroidów zamiast adrenaliny. Ich podanie powinno być rozważone jako terapia wspomagająca (poziom rekomendacji: B).</li> <li>15. Zidentyfikować czynniki wyzwalające anafilaksję, uwzględnić niejasne i mniej częste czynniki (poziom rekomendacji: C).</li> <li>16. Poważnie rozważyć obserwację pacjentów, którzy doświadczyli anafilaksji przed 4 do 8 godzinami i obserwować pacjentów z czynnikami ryzyka ostrej anafilaksji w wywiadzie (np. astma, późna faza reakcji anafilaktycznej w wywiadzie lub przedłużona reakcja anafilaktyczna) przez dłuższy czas (poziom rekomendacji: C).</li> <li><b>17. Przepisać adrenalinę w autowstrzykiwaczu pacjentom, którzy doświadczyli reakcji anafilaktycznej i poinstruować ich odnośnie do właściwego używania i podawania adrenaliny w autowstrzykiwaczu (poziom rekomendacji: C).</b></li> <li>18. Zalecić wizytę u alergologa/immunologa po wypisaniu ze szpitala.</li> </ol> <p>Źródła finansowania: b.d. Metodyka wytycznych: przegląd literatury i konsensus ekspertów</p> <p>Poziom rekomendacji: A – oparte na badaniach o poziomie dowodów I; B – oparte na badaniach o poziomie dowodów II lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów I; C – oparte na badaniach o poziomie dowodów III lub ekstrapolacji badań o poziomie dowodów I lub II; D – oparte na badaniach o poziomie dowodów IV lub ekstrapolacji rekomendacji opartych o poziomy dowodów I-III.</p> <p>Poziom dowodów: Ia – metaanalizy badań RCT; Ib – przynajmniej jedno RCT; IIa – przynajmniej jedno CCT; II b – przynajmniej jedno badanie <i>quasi</i>-eksperymentalne; III – jedno badanie nieeksperymentalne opisowe (np. typu <i>comparative study</i>); IV – opinie ekspertów, raporty eksperckie, praktyka kliniczna</p>
Kanada	<p><i>Public Health Agency of Canada, 2014 rok</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej po szczepieniach.</p> <p>Postępowanie w przypadku wystąpienia anafilaksji w warunkach pozaszpitalnych (ang. <i>non-hospital settings</i>) (kroki 1-3 powinny być wykonane natychmiastowo i jednocześnie):</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																												
	(PHAC 2014)	<p>1. Ocena krążenia, dróg oddechowych i oddychania, stanu psychicznego, skóry i masy ciała. Utrzymanie drożności dróg oddechowych. Wezwanie pomocy.</p> <p>2. Zapewnienie właściwej pozycji ciała</p> <p>3. Podanie <b>domięśniowo adrenaliny w mięśnie uda: 0,01 mg/kg m.c. roztw. 1:1000 (1 mg/1 ml). Dorośli maksymalna dawka: 0,5 mg, dzieci maksymalna dawka: 0,3 mg. Zanotować czas podania adrenaliny. Podawać co każde 5-15 minut, w razie potrzeby, do maksymalnej liczby 3 dawek.</b></p> <p>4. Stabilizacja szpicy, przeprowadzenie resuscytacji krążeniowo-oddechowej, gdy jest to wymagane, podanie tlenu, zapewnienie dostępu dożylnego, podanie leków wspomagających (np. difenhydramina), gdy jest to wskazane.</p> <p>5. Monitorowanie ciśnienia krwi, pulsu i funkcji życiowych.</p> <p>6. Transfer do szpitala.</p> <p><b>Szybkie podanie adrenaliny jest priorytetem i nie powinno być opóźnione. Adrenalina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu anafilaksji.</b> Poniżej przedstawiono rekomendowane dawki adrenaliny. Dla niemowląt w wieku poniżej 7 mies. dawkowanie adrenaliny powinno być uzależnione od masy ciała (np. niemowlę o m.c. 4 kg powinno otrzymać 0,04 mg adrenaliny w 0,04 ml roztworu o stężeniu 1 mg/1 ml (1:1000).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Masa ciała</th> <th>Dawka dożylna</th> <th>Dawka w autowstrzykiwaczu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 6 miesięcy</td> <td>&lt;9 kg</td> <td>0,01 mg/kg m.c.</td> <td>nd</td> </tr> <tr> <td>7 - 36 miesięcy</td> <td>9 – 14,5 kg</td> <td>0,1 – 0,2 mg</td> <td>nd</td> </tr> <tr> <td>37 - 59 miesięcy</td> <td>15 – 17,5 kg</td> <td>0,15 – 0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku &lt;12 lat)</td> <td>0,15mg</td> </tr> <tr> <td>5 - 7 lat</td> <td>18 – 25,5 kg</td> <td>0,2 – 0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku &lt;12 lat)</td> <td>0,15 mg</td> </tr> <tr> <td>8 - 12 lat</td> <td>26 - 45 kg</td> <td>0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku &lt;12 lat)</td> <td>&lt;30 kg – 0,15 mg &gt;30 kg – 0,3 mg</td> </tr> <tr> <td>&lt;13 lat</td> <td>&gt;46 kg</td> <td>0,5 mg (maksymalna dawka dla młodzieży)</td> <td>0,3 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródła finansowania: b.d. Metodyka wytycznych: b.d.</p>	Wiek	Masa ciała	Dawka dożylna	Dawka w autowstrzykiwaczu	0 – 6 miesięcy	<9 kg	0,01 mg/kg m.c.	nd	7 - 36 miesięcy	9 – 14,5 kg	0,1 – 0,2 mg	nd	37 - 59 miesięcy	15 – 17,5 kg	0,15 – 0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku <12 lat)	0,15mg	5 - 7 lat	18 – 25,5 kg	0,2 – 0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku <12 lat)	0,15 mg	8 - 12 lat	26 - 45 kg	0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku <12 lat)	<30 kg – 0,15 mg >30 kg – 0,3 mg	<13 lat	>46 kg	0,5 mg (maksymalna dawka dla młodzieży)	0,3 mg
Wiek	Masa ciała	Dawka dożylna	Dawka w autowstrzykiwaczu																											
0 – 6 miesięcy	<9 kg	0,01 mg/kg m.c.	nd																											
7 - 36 miesięcy	9 – 14,5 kg	0,1 – 0,2 mg	nd																											
37 - 59 miesięcy	15 – 17,5 kg	0,15 – 0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku <12 lat)	0,15mg																											
5 - 7 lat	18 – 25,5 kg	0,2 – 0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku <12 lat)	0,15 mg																											
8 - 12 lat	26 - 45 kg	0,3 mg (maksymalna dawka dla dzieci w wieku <12 lat)	<30 kg – 0,15 mg >30 kg – 0,3 mg																											
<13 lat	>46 kg	0,5 mg (maksymalna dawka dla młodzieży)	0,3 mg																											
światowe	World Allergy Organization, 2013 rok (WAO 2013)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w anafilaksji u dorosłych i dzieci.</p> <p>Wytyczne podkreślają konieczność szybkiego działania w przypadku wystąpienia anafilaksji.</p> <p><b>1. Wytyczne wymieniają adrenalinę, która jest najbardziej skuteczna w przypadku szybkiego podania.</b></p> <p>2. Ponadto wymieniono leki przeciwhistaminowe H1, jednakże podkreślono, że nie są to leki pierwszego wyboru w początkowym leczeniu anafilaksji, ze względu na fakt, że nie zmniejszają zagrażających życiu objawów ze strony układu oddechowego lub objawów wstrząsu, natomiast zmniejszają objawy pokrzywki i swędzenie. Dożylnie podawane leki antyhistaminowe H1 mogą wywołać hipotensję.</p> <p>3. Ze względu na brak badań RCT lub <i>quasi</i>-RCT oceniających użycie glikokortykoidów w anafilaksji, niemożliwe jest wydanie jednoznacznej rekomendacji za lub przeciwko ich stosowaniu. Glikokortykoidy pozostają jednak lekami stosowanymi w przypadku anafilaksji ze względu na ich potencjalną prewencję w występowaniu późnej fazy reakcji anafilaktycznej. Ich rodzaj i dawkowanie są analogiczne jak w przypadku leczenia astmy. Nie są to jednak leki pierwszego wyboru w początkowym leczeniu anafilaksji.</p> <p>4. Wytyczne wymieniają dożylnie podawane płyny.</p> <p>5. W anafilaksji odpornej na początkowe leczenie wymieniono również błękit metylenowy jako potencjalną opcję leczenia, szczególnie w przypadku wstrząsu dystrybucyjnego i znacznego rozszerzenia naczyń (wazoplegii).</p> <p>6. W przypadku populacji szczególnych pacjentów (niemowlęta, kobiety w ciąży, osoby starsze) z anafilaksją konieczne są modyfikacje postępowania. Kobiety w ciąży oprócz podania adrenaliny wymagają także podania tlenu w wysokich przepływach, ułożenia w pozycji na lewym boku, podtrzymania ciśnienia skurczowego <math>\geq 90</math> mm Hg i ciągłego monitorowania matki i dziecka.</p> <p><b>Wytyczne podkreślają, że po leczeniu ratunkowym pacjent powinien być wyposażony m.in. w adrenalinę w autowstrzykiwaczu lub adrenalinę w ampułkach/wstrzykiwaczu (nie jest to preferowane).</b> Ponadto zaleca się m.in. noszenie przy sobie informacji o możliwości wystąpienia anafilaksji (bransoletka, dane w portfelu), pozostawanie pod stałą obserwacją lekarzy specjalistów. Zaleca się także wykonanie oceny narażenia na alergeny oraz unikanie czynników wyzwalających.</p> <p>Źródło finansowania: b.d. Metodyka wytycznych aktualizacja wytycznych z 2011 roku., które oparte były o przegląd literatury (włączając w to wytyczne dotyczące leczenia anafilaksji z poszczególnych krajów należących do WAO) i konsensusie ekspertów (źródło: <a href="http://www.waojournal.org/content/4/2/13">http://www.waojournal.org/content/4/2/13</a> dostęp: 13.04.2015 r.)</p>																												
Australia	Australian Society of Clinical Immunology and Allergy, 2013 rok (ASCI 2013)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w ostrych przypadkach anafilaksji i są skierowane do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i pielęgniarek/osób udzielających pierwszej pomocy.</p> <p>1. Należy usunąć alergen, jeżeli jest ciągle obecny.</p> <p>2. Wezwać pomoc.</p> <p>3. Zapewnić właściwą pozycję pacjentowi.</p> <p><b>4. Natychmiast podać roztwór adrenaliny domięśniowo z autowstrzykiwacza jeżeli jest dostępny lub z ampułki w stężeniu 1:1000, w mięśnie uda. Rekomendowana dawka to 0,01 mg/kg m.c. do 0,5 mg/dawkę. Podanie adrenaliny w razie potrzeby należy powtarzać co 5 minut. W przypadku, kiedy</b></p>																												

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																												
		<p>wymagana jest większa liczba podań lub wystąpiła ostra reakcja należy rozważyć podanie adrenaliny w infuzji. Poniżej przedstawiono zalecane dawki adrenaliny.</p> <table border="1" data-bbox="622 288 2058 523"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Masa ciała (kg)</th> <th>Objętość adrenaliny w stężeniu 1:1000</th> <th>Dawka adrenaliny w autowstrzykiwaczu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;1</td> <td>5-10</td> <td>0,05-0,1 ml</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>10</td> <td>0,1 ml</td> <td rowspan="3">10-20 kg (1-5 lat) – 0,15 mg</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> <td>15</td> <td>0,15 ml</td> </tr> <tr> <td>4-6</td> <td>20</td> <td>0,2 ml</td> </tr> <tr> <td>7-10</td> <td>30</td> <td>0,3 ml</td> <td rowspan="3">&gt;20 kg (≥5 lat) – 0,3 mg</td> </tr> <tr> <td>10-12</td> <td>40</td> <td>0,4 ml</td> </tr> <tr> <td>&gt;12 i dorośli</td> <td>&gt;50</td> <td>0,5 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. Transport do szpitala. Rozpoczęcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej zawsze wtedy, kiedy wymaga tego pacjent. Leczenie wspomagające obejmuje m.in. monitorowanie pacjenta, podaż tlenu w wysokich przepływach, w przypadku hipotensji – podaż dożylną płynów. Wytyczne rekomendują także podanie adrenaliny dożylnie w warunkach szpitalnych w przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku odpowiedzi na leczenie. Podanie dożylnie adrenaliny w bolusach jest rekomendowane tylko przez specjalistów.</p> <p>W przypadku kiedy podanie adrenaliny dożylnie jest nieefektywne i jednocześnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ występują zaburzenia drożności dróg oddechowych – podać adrenalinę w nebulizacji (5 ml), rozważyć intubację,</li> <li>▪ dla długotrwałej hipotensji/wstrząsu – rozważyć dożylną podaż izotonicznego NaCl; glukagonu (1-2 mg dożylnie lub domięśniowo jako dawka początkowa), szczególnie pacjentom przyjmującym β-blokery lub mających niewydolność serca; u dorosłych rozważyć podanie selektywnych wazopresorów, np. metaraminolu, wazopresyny,</li> <li>▪ dla długotrwałych świstów oddechowych – leki rozszerzające oskrzela (sa butamol), kortykosterydy (prednizolon 1 mg/kg – maksymalnie 50 mg) lub dożylnie hydrokortyzon 5 mg/kg m.c. (maksymalnie 200 mg).</li> </ul> <p>Skuteczność podania kortykosterydów w anafilaksji nie została udowodniona.</p> <p><b>W przypadku wystąpienia ryzyka ponownej ekspozycji na czynnik wyzwalający reakcję anafilaktyczną należy przepisać pacjentowi adrenalinę w autowstrzykiwaczu przed wypisaniem ze szpitala oraz przeprowadzić szkolenie z użycia autowstrzykiwacza.</b></p> <p>Źródła finansowania: b.d. Metodyka wydania wytycznych: b.d.</p>	Wiek	Masa ciała (kg)	Objętość adrenaliny w stężeniu 1:1000	Dawka adrenaliny w autowstrzykiwaczu	<1	5-10	0,05-0,1 ml	-	1-2	10	0,1 ml	10-20 kg (1-5 lat) – 0,15 mg	2-3	15	0,15 ml	4-6	20	0,2 ml	7-10	30	0,3 ml	>20 kg (≥5 lat) – 0,3 mg	10-12	40	0,4 ml	>12 i dorośli	>50	0,5 ml
Wiek	Masa ciała (kg)	Objętość adrenaliny w stężeniu 1:1000	Dawka adrenaliny w autowstrzykiwaczu																											
<1	5-10	0,05-0,1 ml	-																											
1-2	10	0,1 ml	10-20 kg (1-5 lat) – 0,15 mg																											
2-3	15	0,15 ml																												
4-6	20	0,2 ml																												
7-10	30	0,3 ml	>20 kg (≥5 lat) – 0,3 mg																											
10-12	40	0,4 ml																												
>12 i dorośli	>50	0,5 ml																												

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	Resuscitation Council, 2012 rok (RC 2012)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej dla wszystkich grup wieku. W rozpoznaniu i leczeniu anafilaksji należy korzystać ze schematu badania ABCDE (A - ocena drożności dróg oddechowych (ang. <i>airway</i>); B - ocena układu oddechowego (ang. <i>breathing</i>); C - ocena układu krążenia (ang. <i>circulation</i>), D - ocena stanu centralnego systemu nerwowego (ang. <i>disability</i>); E - ekspozycja (ang. <i>exposure</i>). Dokładne leczenie zależy od leczenia pacjenta, dostępnych urządzeń, leków i umiejętności leczenia anafilaksji. Ważne jest szybkie postawienie diagnozy i wezwanie pomocy, zapewnienie właściwej pozycji choremu, usunięcie czynnika wyzwalającego, przeprowadzenie resuscytacji krążeniowo-oddechowej, gdy jest taka potrzeba, <b>Należy podać adrenalinę, jako lek w pierwszej linii leczenia, domięśniowo/dożylnie (tylko przez osoby doświadczone klinicznie). Adrenalina podawana domięśniowo w stężeniu 1:1000 może być powtarzana co 5 minut, w przypadku braku poprawy, w dawkach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli: 0,5 mg (0,5 ml),</li> <li>▪ dzieci &gt;12 lat: 0,5 mg (0,5 ml) lub 0,3 mg (0,3 ml) w przypadku, gdy dziecko jest małe lub w okresie przedpokwitaniowym,</li> <li>▪ dzieci 6-12 lat: 0,3 mg (0,3 ml),</li> <li>▪ dzieci 6 lat-6 mies.: 0,15 mg (0,15 ml),</li> <li>▪ dzieci &lt;6 mies.: 0,15 mg (0,15 ml).</li> </ul> <p>Adrenalina jest podawana dożylnie w dawkach: dorośli 50 µg, dzieci 1 µg/kg m.c. W wytycznych podkreślono, że domięśniowa droga podania adrenaliny jest bezpieczniejsza i łatwiejsza do uzyskania. Podanie adrenaliny podskórne lub w inhalacji nie jest rekomendowane ze względu na małą skuteczność. <b>Wytyczne wymieniają też autowstrzykiwacze z adrenaliną (na czas powstania wytycznych były dostępne jedynie autowstrzykiwacze po 0,15 mg i 0,3 mg – z zaleceniem ustalenia właściwej dawki przez lekarza).</b></p> <p>W przypadku dostępności sprzętu należy zapewnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ drożność dróg oddechowych,</li> <li>▪ podanie tlenu w wysokich przepływach,</li> <li>▪ podaż dożylną płynów,</li> <li>▪ leki antyhistaminowe - chlorfenaminę (jako druga linia leczenia),</li> <li>▪ sterydy - hydrokortyzon oraz monitorować pacjenta.</li> </ul> <p>Wytyczne wskazują też na możliwość podania leków rozszerzających oskrzela (sa butamol, ipratropium, aminofilina, magnez) oraz glukagonu. Metodyka wydania wytycznych: b.d. Źródła finansowania: każdy z autorów wytycznych wyszczególnił ewentualne konflikty interesów.</p>
	National Institute for Health and Care Excellence, 2011 rok (NICE 2011)	<p>Wytyczne dotyczą m.in. oceny potwierdzenia wystąpienia epizodu anafilaktycznego i <u>postępowania po leczeniu ratunkowym</u> u dorosłych i dzieci. Wytyczne nie dotyczą dawkowania leków w anafilaksji ani nie odnoszą się ściśle do postępowania w trakcie epizodu anafilaksji. Po postępowaniu ratunkowym (ang. <i>emergency treatment</i>) w przypadku podejrzenia wystąpienia anafilaksji należy skierować pacjenta do lekarza specjalisty. <b>Należy zaproponować osobom z podejrzeniem występowania reakcji anafilaktycznych (lub ich rodzicom/opiekunom) odpowiedni autowstrzykiwacz z adrenaliną.</b> Przed wypisaniem pacjenta ze szpitala powinien otrzymać odpowiednie informacje na temat anafilaksji (objawy, ryzyko wystąpienia późnej fazy reakcji anafilaktycznej, postępowanie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji tj. użycie adrenaliny w autowstrzykiwaczu i powiadomienie służb ratunkowych, demonstracja prawidłowego użycia autowstrzykiwacza itp.). Źródła finansowania: b.d. Metodyka wytycznych: przegląd (b.d. na temat metodyki przeglądu)</p>
Europa/ Polska	European Resuscitation Council (Europejska Rada Resuscytacji), 2010 rok / Polska Rada Resuscytacji 2010 rok (ERC 2010, PRC 2010)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w resuscytacji krążeniowo-oddechowej, oraz w sytuacjach szczególnych, m.in. w anafilaksji. Leczenie anafilaksji</p> <p>Do rozpoznania i leczenia anafilaksji należy używać schematu badania ABCDE. Leczenie objawów zagrażających życiu powinno następować po ich stwierdzeniu. Podstawowe zasady leczenia są takie same dla wszystkich grup wiekowych. Wszyscy pacjenci, u których istnieje podejrzenie anafilaksji, powinni być monitorowani tak szybko, jak to jest możliwe.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ułożenie pacjenta - wszyscy pacjenci powinni zostać ułożeni w wygodnej pozycji. Pacjenci z zaburzeniami drożności dróg oddechowych i trudnościami w oddychaniu mogą preferować pozycję siedzącą, w której łatwiej się oddycha. Płaskie ułożenie z uniesieniem lub bez uniesienia kończyn dolnych jest korzystne u pacjentów z niskim ciśnieniem krwi.</li> <li>2. Usunięcie czynnika wyzwalającego, jeśli jest to możliwe (przerwać podawanie każdego leku mogącego być przyczyną anafilaksji; usunąć żądło po uzgodnieniu). Nie można opóźniać zasadniczego leczenia, jeśli niemożliwe jest usunięcie czynnika wyzwalającego.</li> <li>3. Zatrzymanie krążenia i oddychania w następstwie anafilaksji. Resuscytację krążeniowo-oddechową należy rozpocząć bezzwłocznie i prowadzić ją zgodnie z aktualnymi wytycznymi.</li> <li>4. Zapewnienie drożności dróg oddechowych.</li> <li>5. Leki i drogi podania:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <b>Adrenalina jest najważniejszym lekiem używanym w leczeniu anafilaksji.</b> Chociaż brak badań RCT zastosowanie adrenaliny wydaje się być logicznym sposobem postępowania, ponadto istnieją spójne doniesienia o użyciu adrenaliny w celu opanowania problemów oddechowych i krążeniowych związanych</li> </ol> </li> </ol>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>z anafilaksją. Adrenalina powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia życia. Jeśli objawy zagrożenia życia nie występują, ale obecne są cechy układowej reakcji alergicznej, pacjent wymaga wnikliwej obserwacji i leczenia objawowego z wykorzystaniem schematu ABCDE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Adrenalina podana domięśniowo</b> - podanie domięśniowe jest najlepsze dla większości osób, które używają adrenaliny w leczeniu anafilaksji. Pacjent powinien być jak najwcześniej monitorowany, co umożliwi ocenę odpowiedzi na podanie leku. Najlepszym miejscem do wstrzyknięcia domięśniowo jest przednioboczna powierzchnia w 1/3 środkowej uda. Podskórna oraz wziewna droga podania adrenaliny nie są zalecane w leczeniu anafilaksji jako mniej efektywne od drogi domięśniowej.</li> </ul> <p><b>Dawkowanie adrenaliny domięśniowo (odpowiednik objętości roztworu 1:1000 przedstawiono w nawiasach)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &gt;12 lat i dorośli: 500 µg (0,5 ml)</li> <li>✓ 6–12 lat: 300 µg (0,3 ml)</li> <li>✓ 6 miesięcy–6 lat: 150 µg (0,15 ml)</li> <li>✓ &lt;6 miesięcy: 150 µg (0,15 ml)</li> </ul> <p>Domięśniową dawkę adrenaliny należy powtórzyć, jeśli nie ma poprawy stanu pacjenta. Kolejne dawki mogą być podawane, zależnie od stanu pacjenta, w 5-minutowych odstępach czasu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dożylna adrenalina powinna być podawana jedynie przez osoby mające doświadczenie kliniczne w stosowaniu i miareczkowaniu leków wazopresyjnych.</li> </ul> <p>b. Tlen (podawany tak wcześnie, jak to możliwe) - wstępnie należy podać pacjentowi możliwie największe stężenie tlenu, używając maski z rezerwuarem. Należy zadbać o duży przepływ tlenu (zwykle większy niż 10 l/min).</p> <p>c. Płyny (podawane tak wcześnie, jak to możliwe). W momencie uzyskania dostępu dożylnego, należy natychmiast przetoczyć płyny. Jeśli uzyskanie dostępu dożylnego przedłuży się lub jest niemożliwe, płyny i leki można podawać drogą dożwiłkową. Nie należy jednak opóźniać podania adrenaliny domięśniowo, próbując uzyskać dostęp dożwiłkowy.</p> <p>d. Leki przeciwhistaminowe (podawane po wstępnej resuscytacji) - są lekami drugiego rzutu w leczeniu anafilaksji. Ich skuteczność nie jest w pełni udokumentowana, ale istnieją logiczne przesłanki dla ich użycia. Leki przeciwhistaminowe (H1) pomagają przeciwdziałać wywołanemu działaniem histaminy rozkurczowi naczyń i skurczowi oskrzeli. Istnieje niewiele dowodów potwierdzających skuteczność działania antagonistów receptora H2 (np. ranitydyny, cymetydyny) we wstępnym leczeniu anafilaksji.</p> <p>e. Steroidy (podawane po wstępnej resuscytacji) - kortykosteroidy mogą być pomocne w zapobieganiu lub skracaniu przedłużającej się reakcji anafilaktycznej. W astmie wczesne podanie kortykosteroidów jest korzystne zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Istnieje niewiele dowodów, na podstawie których można by ustalić optymalne dawkowanie hydrokortyzonu w anafilaksji.</p> <p>f. Pozostałe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ leki rozszerzające oskrzela - należy rozważyć dalszą terapię lekami rozszerzającymi oskrzela, takimi jak: salbutamol (w nebulizacji lub dożylnie), ipratropium (w nebulizacji), aminofilina (dożylnie) lub magnez (dożylnie). Dożylnie podany magnez jest lekiem rozszerzającym naczynia i może nasilić spadek ciśnienia.</li> <li>✓ leki sercowo-naczyniowe - adrenalina pozostaje lekiem pierwszego rzutu obkurczającym naczynia w leczeniu anafilaksji. Glukagon może okazać się skuteczny w leczeniu anafilaksji u pacjentów przyjmujących β-blokery.</li> </ul> <p>Źródła finansowania: każdy z autorów wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji wyszczególnił afiliacje i wsparcie finansowe. Metodyka wydania wytycznych: wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji z 2010 r. są uaktualnieniem wytycznych z 2005 r., które zostały oparte na <i>International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations</i> zorganizowanej przez <i>International Liaison Committee on Resuscitation</i> w 2005 r.; wytyczne polskie - implementowane wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji.</p> <p>Źródło: <a href="https://www.erc.edu/index.php/guidelines_download_2005/en/">https://www.erc.edu/index.php/guidelines_download_2005/en/</a> (dostęp: 13.04.2015 r.)</p>

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu anafilaksji w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Warszawa</p>	<p>„W mojej ocenie najwięcej informacji w przedmiotowej sprawie wnoszą dane obrotu hurtowego w 2014 roku, uzyskane w URPLWMIpB. Skala przybliżonego obrotu hurtowego roztworami epinefryny w ampułkostrzykawkach o mocy 300 mcg/0,3 ml (<b>Adrenalina WZF, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.</b>) wynosiła w roku 2014 50570 ampułkostrzykawek, a epinefryny o mocy 0,3 mg/dawkę (<b>EpiPen Senior, Meda Pharma GmbH&amp;CoKG</b>) 4547 ampułkostrzykawek. W dawce odpowiedniej dla małych dzieci, to jest 0,15 mg/dawkę (<b>EpiPen Jr, Meda Pharma GmbH&amp;CoKG</b>) pokazano obrót w liczbie opakowań 3146. Nie odnotowano natomiast obrotu innymi produktami epinefryny dopuszczonymi do obrotu w Polsce, takimi jak <b>Fastject, Anapen, Anapen Junior.</b>”</p>	<p>„Jeśli zostanie objęta refundacją najprawdopodobniej zastąpi inne dostępne technologie, stosowane w przedstawionych wskazaniach”</p>	<p>„Wskazana technologia na początku formularza (<b>adrenalina WZF</b>) jest najtańsza w Polsce – cena 1 amp. wynosi 41, 23 PLN netto.”</p>	<p>„Wszystkie dopuszczone do obrotu technologie są skuteczne i klinicznie porównywalne. Należy uwzględnić uwagi, jak w punkcie 2.”</p> <p>Punkt 2.: „Adrenalina w ampułkostrzykawkach do stosowania dorażnego w anafilaksji powinna być finansowana ze środków publicznych. Decyzja o refundacji powinna być poprzedzona wnikliwą analizą tej technologii w kilku aspektach – czasu przydatności do użycia, temperatury przechowywania, łatwości użycia, a także dostępności leku w dawce, przeznaczonej dla dzieci..</p> <p>Należy mieć na uwadze, że lek jest stosowany w stanach zagrożenia życia, a dla opanowania anafilaksji często potrzebne jest podanie dwóch, a nawet trzech ampułek w krótkich odstępach czasu. Takie postępowanie może być konieczne w grupach szczególnego ryzyka, na przykład u chorych na astmę lub mastocytozę. Chory musi wówczas posiadać lek przy sobie. Właściwa technika podania jest również niezbędna dla osiągnięcia zamierzonego efektu leczniczego. Niestety posiadanie adrenaliny w ampułkostrzykawce nie zawsze zapobiega zgonowi pacjenta, a może to wynikać z nieskuteczności leku, złej techniki podania, opóźnienia w</p>	<p>“1.Muraro A., Roberts G.: EAACI Guidelines Food Allergy&amp;Anaphylaxis. European Academy of Allergy &amp; Clinical Immunology, 2014. 2.Simons F.E. i wsp.: International consensus on (ICON) anaphylaxis <i>World Allergy Organ J.</i> 2014; 7(1): 9. <i>Published online 2014 May 30.</i>”</p> <p><b>Uwagi Agencji:</b> wytyczne EAACI 2014 opisano w niniejszym rozdziale, zaś publikacja <i>Simons 2014</i> (WAO ICON 2014) podsumowuje wytyczne WAO 2011, AAAAI 2010 i EAACI 2014 (w niniejszym rozdziale opisano najnowsze wytyczne WAO i AAAAI)</p>



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				<p>podaniu. W Polsce problemem może być też dość wysoka cena, przy relatywnie krótkim terminie ważności leku (6m).</p> <p>W mojej ocenie, wraz z receptą na epinefrynę w ampułkostrzykawce, pacjent powinien otrzymać szczegółowy plan postępowania w razie wystąpienia pierwszych objawów anafilaksji."</p>	
	<p>"1. Adrenalina WZF 2. Epipen Senior i Junior"</p>	<p>„Epipen Senior - częściowo zastąpiona”</p>	<p>„Adrenalina WZF”</p>	<p>„Epipen Senior i Junior – uważana za złoty standard (najwygodniejsza, całkowicie automatyczna, zatem eliminująca problemy, jakie mogą wystąpić przy podaniu Adrenaliny WZF). Właściwie podana Adrenalina WZF ma podobną skuteczność jak Epipen Senior i Junior”</p>	<p>„Obie: Adrenalina WZF i Epipen Senior i Junior”</p>
	<p>„Większość przypadków anafilaksji ma łagodny przebieg (I°) i są traktowane zwykle jako bliżej nieokreślone reakcje alergiczne ustępujące po podaniu leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów. Zgodnie z zaleceniami towarzystw alergologicznych w każdym przypadku ciężkiej anafilaksji lekiem pierwszego wyboru jest adrenalina, ponadto stosuje się plynoterapię, leki przeciwhistaminowe, glikokortykosterydy, dodatkowo w przypadku obturacji dolnych dróg oddechowych β-mimetyki wziewne. Nie spotkałam danych dotyczących odsetka pacjentów z łagodną anafilaksją ani danych, jaki odsetek pacjentów w Polsce z ciężką anafilaksją jest leczony adrenaliną, która powinna być podawana w każdym takim przypadku.”</p>	<p>„Część pacjentów po przebytej anafilaksji rezygnuje z zakupu adrenaliny w postaci ampułkostrzykawki motywując to jej wysokimi kosztami. W przypadku refundacji lek ten będzie zapewne częściej wykupowany na receptę przez pacjentów.”</p>	<p>„Zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej (ostatnia aktualizacja 01.03.2015) najtańszą adrenaliną dostępną na rynku jest adrenalina WZF 0,1% w postaci ampulek, zaś spośród adrenalin w postaci ampułkostrzykawki lub wstrzykiwaczy automatycznych – Adrenalina WZF 300 ug ampułkostrzykawki po 1ml.”</p>	<p>„Lekiem pierwszego wyboru w przypadku każdej reakcji anafilaktycznej ocenianej na ≥ II° lub I° z narastającym obrzękiem gardła według zmodyfikowanej klasyfikacji ciężkości wg Ringa i Messmera jest adrenalina i powinna być ona podana jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów”</p>	<p>„Zgodnie ze stanowiskiem panelu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego („Anafilaksja” pod red. J. Kruszewskiego, Medycyna Praktyczna 2009) lekiem pierwszego wyboru w leczeniu anafilaksji jest adrenalina, dalsze postępowanie farmakologiczne obejmuje płyny dożylnie, leki przeciwhistaminowe, glikokortykosterydy, wziewne leki rozszerzające oskrzela, glukagon, leki obkurczające naczynia.”</p>

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Adrenalina	Adrenalina WZF 0,1%, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990182510	32.0, Leki pobudzające czynność serca - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego	12,96 zł	17,83 zł	17,83 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2 zł
Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji		Wyjaśnienie			
Adrenalina	Adrenalina WZF (adrenalina), roztw. do wstrzykiwań, 300 mcg/0,3 ml,	1 amp.-strzyk. á 1 ml	5909991069711	2012 r.: 72 2013 r.: 92 2014 r.: 154	2012 r.: 4 199,89 zł 2013 r.: 5 355,36 zł 2014 r.: 8 470,86 zł		Wg danych przekazanych przez NFZ wszystkie opakowania zostały zrefundowane osobom z dodatkowymi uprawnieniami pacjenta – inwalida wojenny.			

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, korespondencja NFZ



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla adrenaliny podawanej w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) w analizie wnioskodawcy wskazano brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>„Jako komparator można uznać brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego (tj. nie wypisanie recepty na adrenalinę przez lekarza POZ lub alergologa). Następnie adrenalina może być podana przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w szpitalnym oddziale ratunkowym, SOR).”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Zgodnie ze schematem postępowania terapeutycznego zaproponowanym w przeglądzie systematycznym <i>Armstrong 2014</i> (...) istnieją 4 możliwe schematy postępowania u pacjentów z wcześniejszym epizodem anafilaktycznym: <ul style="list-style-type: none"> <li>–opieka standardowa (wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, lekarz POZ) bez wypisania recepty na adrenalinę podawaną domięśniowo w ampułkostrzykawce;</li> <li>–opieka standardowa (wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) plus wypisanie recepty na adrenalinę podawaną domięśniowo w ampułkostrzykawce;</li> <li>–opieka specjalistyczna (wizyta u alergologa) bez przepisania recepty na adrenalinę domięśniowo w ampułkostrzykawce;</li> <li>–opieka specjalistyczna (wizyta u alergologa) plus przepisanie adrenaliny domięśniowo w ampułkostrzykawce.”</li> </ul> </li> <li>▪ „Wyżej przedstawione schematy postępowania zostały potwierdzone przez eksperta medycznego (...) jako schematy terapeutyczne mające zastosowanie również w polskiej praktyce medycznej.”</li> <li>▪ „Zgodnie ze światowymi [WAO 2013] i europejskimi [EAACI 2014] wytycznymi leczenia anafilaksji adrenalina powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia życia. W wytycznych klinicznych zaznacza się, iż stanowi ona jedyny i najważniejszy lek używany w leczeniu anafilaksji. <b>Ponadto, adrenalina w ampułkostrzykawkach lub autowstrzykiwaczu do samodzielnego podawania wstrzykiwana wyłącznie domięśniowo jest uznana za lek pierwszego wyboru w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego.</b>”</li> <li>▪ „Mając na uwadze światowe i europejskie wytyczne kliniczne leczenia anafilaksji oraz opinię eksperta medycznego można stwierdzić, iż nie istnieje alternatywna interwencja dla adrenaliny stosowanej domięśniowo w ampułkostrzykawce do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) zagrażających życiu.”</li> </ul>	<p>W opinii analityków Agencji nie istnieje alternatywna technologia finansowana ze środków publicznych dla adrenaliny stosowanej domięśniowo w ampułkostrzykawce do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji).</p> <p>W ramach wykazu leków refundowanych, finansowany jest produkt leczniczy Adrenalina WZF 0,1%, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (10 amp. a 1 ml), przy czym zgodnie z ulotką dla pacjenta, lek ten powinien być podawany przez lekarza. W opinii analityków Agencji, pomimo że lek Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym można stosować m.in. domięśniowo w anafilaksji, nie stanowi on komparatora względem ocenianej interwencji, ze względu na wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii tj. leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych. Oceniany lek przeznaczony jest do samodzielnego podawania, co ma szczególne znaczenie, ze względu ma szybkość rozwoju objawów anafilaksji, natomiast Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach, powinna być podana przez lekarza co w większości przypadków wydłuża czas od momentu wystąpienia anafilaksji do podania adrenaliny.</p>

### 3.1.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca wskazał w analizie klinicznej 5 przeglądów systematycznych: *Dhami 2014*, *Armstrong 2013*, *Choo 2007*, *Sheik 2010* i *2012* dotyczących stosowania adrenaliny w anafilaksji, jednakże w 3 przeglądach (*Choo 2007*, *Sheik 2010* i *2012*) nie wskazano żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do tych przeglądów, zatem autorzy tych publikacji nie przedstawili żadnych wniosków.

W jednym z przeglądów (*Dhami 2014*) dotyczącym oceny efektywności klinicznej interwencji stosowanych w nagłych przypadkach anafilaksji oraz oceny interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych w długofalowym zarządzaniu anafilaksją, wskazano, że w świetle dostępnych dowodów naukowych o ograniczonej jakości metodologicznej, podanie adrenaliny jako terapii I linii w leczeniu doraźnym anafilaksji jest wskazane (jest to terapia mogąca uratować życie). Natomiast w drugim przeglądzie (*Armstrong 2013*), dotyczącym oceny w zakresie historii epizodów anafilaksji, przeprowadzonych badań fizykalnych, doraźnego zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wydawania skierowań do poradni specjalistycznych dla osób z alergią o ryzyku anafilaksji określono ryzyko nawrotu anafilaksji na 30-42,8%. Ryzyko drugiego nawrotu oceniono na 52%. U dzieci <12 r.ż. ryzyko nawrotu ogółem wynosiło 27%

---

(główny czynnik alergii stanowił pokarm – 71%). Jedno badanie włączone do tego przeglądu wskazało, że ryzyko poważnego nawrotu wystąpiło u 10,4% pacjentów, z czego 40,0% otrzymało adrenalinę.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo adrenaliny w leczeniu anafilaksji, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach w języku polskim lub angielskim w dniu 26.03.2015 r., jednakże nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną adrenaliny w leczeniu anafilaksji

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><i>Dhami 2014</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> EAACI, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, EAACI Executive Committee</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej interwencji stosowanych w nagłych przypadkach anafilaksji oraz ocena interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych w długofalowym zarządzaniu anafilaksją.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> b.d.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci w dowolnym wieku, u których wystąpił epizod anafilaksji.</p> <p><b>Interwencja/ Komparatory:</b> stosowane w nagłych przypadkach anafilaksji oraz interwencje farmakologiczne i niefarmakologiczne (edukacyjne, psychologiczne, profilaktyczne) w długofalowym zarządzaniu anafilaksją.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> W przeglądzie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności praktycznej interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych.</p> <p><b>Metodyka:</b> przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy), RCT, CCT (<i>controlled clinical trials</i>), CBA (<i>controlled before-after</i>), opisy serii przypadków (minimum 10 pacjentów)</p> <p><b>Inne:</b> b.d.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono 55 badań, z czego 15 dotyczących stosowania adrenaliny w nagłych przypadkach anafilaksji (4 przeglądy systematyczne; 4 RCT; 2 kliniczno-kontrolne; 5 rejestrów zgonów). Kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy spełniało badanie: <i>Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000</i> (włączone do analizy klinicznej). Pozostałe badania dotyczyły leczenia empirycznego oraz profilaktyki. Badania <i>Simons 1998 i Simons 2002</i> ze względu na nieadekwatną populację - osoby z ryzykiem anafilaksji, zostały włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizy klinicznej wnioskodawcy.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W świetle dostępnych dowodów naukowych o ograniczonej jakości metodologicznej, podanie adrenaliny jako terapii I linii w leczeniu doraźnym anafilaksji jest wskazane (terapia mogąca uratować życie). Lek należy podawać w postaci domięśniowej w przednioboczną część uda. Wprowadzenie planów zarządzania anafilaksją może korzystnie wpłynąć na redukcję natężenia objawów.</p>
<p><i>Armstrong 2013</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The National Institute for Health Research Health Technology Assessment</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena w zakresie historii epizodów anafilaksji, przeprowadzonych badań fizykalnych, doraźnego zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wydawania skierowań do poradni specjalistycznych dla osób z alergią o ryzyku anafilaksji.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> nd (nie włączono ostatecznie żadnych badań)</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline (1948 r. – 2011 r.), Embase (1980 r. – 2011 r.), the Cochrane Library (b.d.), SCI (1970 r. – 2011 r.),</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci w dowolnym wieku, u których w nagłych przypadkach podejrzenia anafilaksji lub wystąpienia ostrej reakcji alergicznej (mogącej dorwać do anafilaksji) użyto adrenaliny w autowstrzykiwaczu.</p> <p><b>Interwencja:</b> adrenalina w autowstrzykiwaczu.</p> <p><b>Komparatory:</b> użycie adrenaliny obecnie lub w przeszłości, dostęp do adrenaliny w autowstrzykiwaczu, ocena stanu zdrowia za pomocą badania fizykalnego, skierowanie do specjalisty, brak wskazań do dalszego postępowania medycznego.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> głównymi punktami ocenianymi w przeglądzie była ocena występowania epizodów anafilaksji, ocena w zakresie zachorowalności i śmiertelności oraz zastosowania planu leczenia.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, CCT, obserwacyjne, prognostyczne, inne</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Nie zidentyfikowano badań dotyczących stosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu spełniających kryteria przeglądu. Do przeglądu włączono natomiast 5 propektywnych badań obserwacyjnych dotyczących oceny ryzyka ponownego wystąpienia epizodu anafilaksji, z czego dwa przedstawiono jedynie w formie abstraktu (kryterium wykluczenia z analizy klinicznej wnioskodawcy).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Ryzyko nawrotu oceniono na 30-42,8%. Ryzyko drugiego nawrotu oceniono na 52%. U dzieci &lt;12 rż. ryzyko nawrotu ogółem wynosiło 27% (główny czynnik alergii stanowił pokarm – 71%). Jedno badanie wskazało, że ryzyko poważnego nawrotu wystąpiło u 10,4% pacjentów, z czego 40,0% otrzymało adrenalinę.</p>
<p><i>Sheikh 2012</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> wsparcie finansowe od ALK-Abello, Manitoba Institute Of Child Health, DEY, US NIH National Institute of Allergy and Infectious Disease Food Allergy Guidelines Expert Panel, Medical</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej adrenaliny (epinefryny) podawanej w automatycznym wstrzykiwaczu, w łagodzeniu objawów ze strony układu oddechowego, krążenia oraz innych objawów występujących w czasie anafilaksji w środowisku.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> nd (nie włączono ostatecznie żadnych badań)</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> the Cochrane Central Register of Controlled Trials (b.d.) MEDLINE (od 1950 r.), EMBASE (od 1974 r.), CINAHL (od 1982 r.), pozostałe źródła informacji – b.d.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci w dowolnym wieku, u których w trakcie epizodu anafilaksji użyto adrenaliny w autowstrzykiwaczu.</p> <p><b>Interwencja:</b> epinefryna w autowstrzykiwaczu.</p> <p><b>Komparatory:</b> brak interwencji, placebo, adrenalina w innej postaci, inni agonści receptorów adrenergicznych.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędowy – śmierć, drugorzędowe m.in. m.in. zniesienie niedrożności dróg oddechowych, optymalizacja ciśnienia krwi, efektywność-kosztowa, poprawność użycia autowstrzykiwacza.</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, <i>quasi</i>-RCT</p> <p><b>Inne:</b> brak ograniczeń językowych publikacji</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających kryteria, w związku z czym nie przedstawiono nowych zaleceń dotyczących skuteczności adrenaliny podawanej w I linii leczenia anafilaksji.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy podkreślają, że przeprowadzenie badań RCT jest mało prawdopodobne ze względów etycznych. Podanie adrenaliny w postaci domięśniowej jest nadal najbardziej optymalną formą leczenia pierwszej linii w anafilaksji.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Advisory Board of the Food Allergy and Anaphylaxis Network Sheikh 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Uniwersytet w Edunburgu, jeden z autorów przeglądu otrzymał wsparcie finansowe od ALK-Abello</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena korzyści i ryzyka stosowania epinefryny w leczeniu anafilaksji <b>Synteza wyników:</b> nd (nie włączono ostatecznie żadnych badań) <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> the Cochrane Central Register of Controlled Trials – b.d.; MEDLINE (od 1966 r. do listopada 2010 r.), EMBASE (od 1966 r. do listopada 2010 r.), CINAHL (od 1982 do listopada 2010 r.), BIOSIS (do listopada 2010 r.), ISIWeb of Knowledge (do listopada 2010 r.), i LILACS (od 1982 r. do listopada 2010 r.)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci w dowolnym wieku, u których w trakcie epizodu anafilaksji użyto adrenaliny w dowolnej postaci. <b>Interwencja:</b> epinefryna podawana w dowolnej postaci. <b>Komparatory:</b> brak interwencji, placebo, adrenalina w innej postaci, inni agonści receptorów adrenergicznych. <b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędowy – śmierć, drugorzędowe m.in. zniesienie niedrożności dróg oddechowych górnych/dolnych, optymalizacja ciśnienia krwi, zmniejszenie pokrzywki, konieczność przyjęcia drugiej dawki adrenaliny, przyjęcie do szpitala, długość pobytu w szpitalu <b>Metodyka:</b> RCT, quasi-RCT <b>Inne:</b> brak ograniczeń językowych publikacji</p>	
<p>Choo 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności planu działania w anafilaksji, jako części długofalowej strategii samodzielnego zarządzania chorobą w celu poprawy wskaźników zdrowotnych. <b>Synteza wyników:</b> nd (nie włączono ostatecznie żadnych badań). <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials (b.d.); The Cochrane Library; Medline (od 1966 r. do 2006 r.); Embase (od 1960 r. do 2006 r.).</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci w dowolnym wieku, u których wystąpił epizod anafilaksji. <b>Interwencja:</b> edukacyjny plan działania wdrożony u pacjenta z anafilaksją. <b>Komparatory:</b> rutynowe (standardowe) postępowanie w opiece długoterminowej stosowanej u pacjenta z anafilaksją <b>Punkty końcowe:</b> wszystkie istotne z klinicznego punktu widzenia <b>Metodyka:</b> RCT, quasi-RCT; bez ograniczeń dot. języka publikacji. <b>Inne:</b> brak ograniczeń językowych publikacji</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających kryteria, w związku z czym nie sformułowano zaleceń dotyczących skuteczności programów edukacyjnych stosowanych w anafilaksji. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy nie zidentyfikowali dowodów naukowych wskazujących na wyraźne korzyści lub ich brak w przypadku wprowadzenia edukacyjnych planów postępowania z pacjentami z anafilaksją.</p>

### 3.1.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

### 3.1.5. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

### 3.1.6. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase (nie podano zastosowanego interfejsu) oraz The Cochrane Library oraz CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych organizacji i towarzystw naukowych oraz przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, czasopism medycznych i odniesień bibliograficznych odnalezionych publikacji. Wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w dniach 2-5 stycznia 2015 r.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 26 marca 2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library, opublikowanych po 2010 r. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii wnioskodawcy. Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Należy zauważyć, że wnioskodawca w predefiniowanych kryteriach włączenia odnośnie do populacji wskazał „pacjentów  $\geq 6$  r.ż”, zaś ostatecznie włączano badania, w których populację stanowiły osoby dorosłe i dzieci, co świadczy o nieprzestrzeganiu kryteriów włączenia. Konstrukcja słów kluczowych w wyszukiwaniu odnoszących się do interwencji, wskazuje na poszukiwanie badań, gdzie interwencje stanowiły inne niż wnioskowana postać leku (tj. winianu adrenaliny - adrenaline tartrate) np.: adrenaline chloride/hydrochloride/bitartrate/epinephrine acetate. W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca twierdzi, że adrenalina i epinefryna to ten sam związek, nie odnosi się jednak do pochodnych adrenaliny/epinefryny. Konstrukcja wyszukiwania oparta na słowach kluczowych odnoszących się do nazw handlowych np. „EpiPen”, „Anapen”, „Twinject” (które posiadają inne niż wnioskowana zarejestrowane dawki adrenaliny np. 0,5 mg; 0,15 mg, w dodatku w autowstrzykiwaczu a nie w ampułkostrzykawce), stwarza ryzyko włączenia do analizy publikacji, w których podano jedynie nazwę handlową leku, zaś rzeczywista stosowana dawka była inna niż wnioskowana.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi Agencji do zastosowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej wnioskodawcy.

#### Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Pacjenci $\geq 6$ r.ż., u których wystąpiły ostre reakcje alergiczne (anafilaksja)”.	„Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym w analizie problemu decyzyjnego”.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Według ChPL Adrenalina WZF wskazanie zarejestrowane brzmi: „Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”, zatem nie zawiera zastrzeżenia ze względu na wiek, zawiera natomiast ograniczenie stosowania ze względu na masę ciała: „Dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg nie można podać dawki mniejszej niż 300 mikrogramów z odpowiednią dokładnością (...). Dlatego mniejsze dawki mogą być stosowane wyłącznie w sytuacjach zagrażających życiu i pod kontrolą lekarza”.</li> <li>▪ W ramach wnioskowanego wskazania również nie zastrzeżono populacji ze względu na wiek.</li> <li>▪ Ostatecznie jednak do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączano wszystkie odnalezione badania (niezależnie od masy ciała czy wieku – tj. zarówno dorosłych jak i dzieci, w tym dzieci w wieku <math>&lt; 2</math> r.ż.).</li> </ul>
Interwencja	„Epinefryna podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml w formie ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza (w celu identyfikacji wszystkich badań dotyczących stosowania adrenaliny w leczeniu doraźnym) do samodzielnego podania”.	„Epinefryna podawana w dawce niezgodnej z zarejestrowaną”.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W analizach wnioskodawcy nie wskazano źródła informacji, na podstawie której przyjęto założenie, iż wnioskowana technologia tj. winian adrenaliny (adrenaline tartrate) jest odpowiednikiem innych postaci leku np. adrenaline chloride/hydrochloride/bitartrate/epinephrine acetate. W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca powołał się na odnalezioną literaturę (m.in. wytyczne kliniczne), w której termin adrenalina oraz epinefryna stosowane są zamiennie, w związku z czym podejście wnioskodawcy wydaje się być zasadne.</li> <li>▪ Ponadto ostatecznie do przeglądu systematycznego</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			wnioskodawcy włączono badania pierwotne, w których zastosowana interwencja nie jest zgodna pod względem dawkowania z ocenianą technologią.
<b>Komparatory</b>	„Brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Epinefryna może być następnie podana przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, SOR).”	„Inny niż wybrany w analizie problemu decyzyjnego”	Brak uwag (patrz komentarz w rozdziale niniejszego raportu 3.1.2. <i>Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy</i> ).
<b>Punkty końcowe</b>	„Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgon;</li> <li>▪ poprawa pierwszych objawów anafilaksji;</li> <li>▪ czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów anafilaksji;</li> <li>▪ działania niepożądane;</li> <li>▪ hospitalizacje;</li> <li>▪ wskaźnik <i>compliance</i>”</li> </ul>	„Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki”	Wybór punktów końcowych w analizach wnioskodawcy został dokonany w oparciu o przeglądy systematyczne, wytyczne RC 2012 oraz opinię eksperta medycznego. W przeglądach <i>Sheik 2010</i> i <i>2012</i> wskazano takie punkty końcowe jak: zgon, zniesienie niedrożności dróg oddechowych, optymalizacja ciśnienia krwi, poprawność użycia autowstrzykiwacza, zmniejszenie pokrzywki, konieczność przyjęcia drugiej dawki adrenaliny, przyjęcie do szpitala, długość pobytu w szpitalu, zatem wybrane punkty końcowe pokrywają się ze wskazanymi w ww. publikacjach. Ponadto w przeglądzie <i>Rubin 2014</i> wskazano potencjalne punkty końcowe jakie powinny być oceniane w leczeniu anafilaksji (m.in. zgon, częstość występowania reakcji anafilaktycznej przedłużonej, częstość podania innych leków, częstość hospitalizacji, długość pobytu w szpitalu, działania niepożądane), zatem wybrane punkty końcowe pokrywają się ze wskazanymi w ww. publikacji. Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, w opinii Agencji, wybrane punkty końcowe odpowiadają celom określonym w tych wytycznych.
<b>Typ badań</b>	Badania o najwyższej dostępnej wiarygodności w postaci pełnotekstowej. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: na podstawie ChPL, komunikatów ze stron FDA, EMA oraz URPL oraz badań na populacji osób z ryzykiem anafilaksji. Dodatkowo wyszukiwanie w bazach medycznych w celu identyfikacji opisów przypadków	„Badania przedkliniczne”	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	„Podczas selekcji zastosowano filtry językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski”	„Publikacja w języku innym niż predefiniowany; Abstrakty i posterki konferencyjne, listy, komentarze; opisy przypadków ( <i>case study</i> )”	Brak uwag.

### 3.1.6.1. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeszukiwania baz danych nie odnaleziono żadnego badania RCT/CCT kwalifikującego się do oceny skuteczności. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono zatem następujące badania pierwotne:

- 3 badania retrospektywne:
  - *Fleming 2015* – badanie z grupą kontrolną oceniające wpływ wczesnego podania adrenaliny lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji,
  - *Simons 2009* – badanie analizujące skuteczność zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej,
  - *Gold 2000* – badanie, w którym opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance*;
- 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji:

- o Bock 2001,
- o Sampson 1992,
- o Pumphrey 2000;
- 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana:
  - o Topal 2013,
  - o Gallagher 2011;
- 1 badanie obserwacyjne kohortowe oceniające bezpieczeństwo (incydenty sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnie, dożylnie, dożylnie - wlew ciągły) u pacjentów z anafilaksją:
  - o Campbell 2015;
- 2 dodatkowe badania RCT oceniające działania niepożądane adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu, dotyczące populacji z ryzykiem reakcji anafilaktycznej (badania te nie zostały włączone do oceny skuteczności ze względu na nieadekwatną populację i oceniane punkty końcowe):
  - o Simons 1998,
  - o Simons 2002.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań skuteczności praktycznej. Poniżej przedstawiono opis charakterystyki badań retrospektywnych z grupą kontrolną. Opis pozostałych badań zamieszczono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania retrospektywne z grupą kontrolną</b>				
<p><i>Fleming 2015</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Department of Pediatrics at Hasbro Children's Hospital/Rhode Island Hospital</p>	<p>▪ Typ badania: badanie retrospektywne z grupą kontrolną (analiza historii choroby w oparciu o karty pacjentów)</p> <p>▪ Czas badania: 6 lat (dokumentacja medyczna zebrana w okresie od 1 stycznia 2004 r. do 31 grudnia 2009 r.)</p> <p>▪ Liczba ośrodków: 1 (USA)</p>	<p><u>Interwencja:</u> adrenalina podana przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy</p> <p><u>Komparator:</u> późne podanie adrenaliny (po przybyciu na szpitalny oddział ratunkowy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci poniżej 18 r.ż., u których zarejestrowano reakcję anafilaktyczną na pokarm.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 164 (wczesna adrenalina),</li> <li>▪ 70 (późna adrenalina)</li> </ul>	<p>▪ Hospitalizacje (wczesne podanie adrenaliny w porównaniu z późnym podaniem w odniesieniu do długości hospitalizacji),</p> <p>▪ <i>Compliance</i> (zależność pomiędzy posiadaniem adrenaliny w autowstrzykiwaczu a użyciem w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji).</p>
<p><i>Simons 2009</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research, Dey Pharmaceuticals</p>	<p>▪ Typ badania: badanie retrospektywne z grupą kontrolną (dane pozyskano za pomocą poczty elektronicznej)</p> <p>▪ Czas badania: b.d.</p> <p>▪ Liczba ośrodków: 1 (Kanada)</p>	<p><u>Interwencja:</u> adrenalina podana w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji</p> <p><u>Komparator:</u> brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z epizodem anafilaksji w wywiadzie</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 500 (osoby, które zastosowały adrenalinę w trakcie anafilaksji),</li> <li>▪ 1385 (osoby, które nie zastosowały adrenaliny w trakcie anafilaksji)</li> </ul>	<p>▪ Poprawa pierwszych objawów anafilaksji (odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa problemów m. in.: z oddychaniem, z gardłem, skórne)</p> <p>▪ Czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów (&lt; 5 min, 5-10 min, 11-30 min, 31-60 min, &gt; 60 min)</p>
<p><i>Gold 2000</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>▪ Typ badania: badanie retrospektywne przy użyciu kwestionariusza telefonicznego wśród rodziców dzieci, którym zapisano receptę na lek EpiPen</p> <p>▪ Czas badania: 2,5 roku (od stycznia 1996 r. do lipca 1998 r.)</p> <p>▪ Liczba ośrodków: 1 (Australia)</p>	<p><u>Interwencja:</u> adrenalina w autowstrzykiwaczu (EpiPen)</p> <p><u>Komparator:</u> brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu anafilaksji, następnie podanie adrenaliny przez personel medyczny</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzona wpisem wizyta u lekarza alergologa, który przepisał adrenalinę w autowstrzykiwaczu,</li> <li>▪ waga dziecka powyżej 15 kg,</li> <li>▪ wystąpienie epizodu anafilaksji, który objawiał się zaburzeniami ze strony układu oddechowego oraz zaburzeniami sercowo-naczyniowymi.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p>▪ Hospitalizacje (odsetek hospitalizacji po wstrzyknięciu lub nie wstrzyknięciu adrenaliny w autowstrzykiwaczu)</p> <p>▪ <i>Compliance</i> (odsetek pacjentów, którzy wykupili adrenalinę w autowstrzykiwaczu i zastosowali ją w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej)</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪13 (osoby, którym podano adrenalinę z autowstrzykiwacza w trakcie epizodu anafilaksji),</li> <li>▪32 (osoby, którym nie podano adrenaliny z autowstrzykiwacza w trakcie epizodu anafilaksji)</li> </ul>	

### 3.1.6.2. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano klasyfikację AOTMiT, zaś w ocenie 2 badań RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zastosowano skalę JADAD. Dodatkowo w ocenie jakości badań obserwacyjnych z grupą kontrolną zastosowano skalę NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), zaś dla badań niekomparatywnych zastosowano skalę *Institute of Health Economics*.

Zgodnie z klasyfikacją wg skali AOTMiT tylko badanie *Fleming 2015* zostało sklasyfikowane jako IIID (tj. badanie obserwacyjne z grupą kontrolną - poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną). Pozostałe badania obserwacyjne (*Gold 2000, Simons 2009, Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000, Topal 2013, Gallagher 2011, Campbell 2015*) zostały sklasyfikowane jako IVC (tj. badania opisowe – inne badania grupy pacjentów).

Dwa badania RCT, włączone do oceny bezpieczeństwa oceniono w skali JADAD na:

- *Simons 1998: 2/5 punktów* (3 punkty odjęto za: brak opisu randomizacji i brak możliwości oceny poprawności randomizacji, brak informacji o zaślepieniu, opisu zaślepienia i możliwości poprawności oceny zaślepienia),
- *Simons 2002: 3/5 punktów* (2 punkty odjęto za: brak opisu randomizacji i brak możliwości oceny poprawności randomizacji, brak opisu zaślepienia i możliwości poprawności oceny zaślepienia).

Ograniczenia jakości badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w ocenie Agencji:

- żadne z włączonych badań nie było badaniem randomizowanym, z związku z czym nie można określić typu hipotezy badawczej. Włączone badania cechują się niższą wiarygodnością niż badania randomizowane, jednak ze względu na brak możliwości przeprowadzenia badań randomizowanych w ocenianym wskazaniu, są to badania o najwyższej dostępnej jakości,
- niska ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych w skali GRADE we wszystkich badaniach. Tylko w przypadku badania *Fleming 2015* oraz punktu końcowego: hospitalizacja z badania *Gold 2000* jakość danych w skali GRADE oceniono jako średnią,
- większość odnalezionych badań dotyczyła adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu, zaś wnioskowana prezentacja leku to ampułkostrzykawka. W opinii jednego z ankietowanych ekspertów autowstrzykiwacz jest formą podania „najwygodniejszą, całkowicie automatyczną, zatem eliminującą problemy, jakie mogą wystąpić przy podaniu Adrenaliny WZF [z ampułkostrzykawki - dop. Agencja]”, wydaje się zatem, że adrenalina podawana w ampułkostrzykawce nie jest równoznaczna z podaniem w autowstrzykiwaczu. Podobną informację znaleziono w wytycznych WAO 2013, wg których po leczeniu ratunkowym pacjent powinien być wyposażony m.in. w adrenalinę w autowstrzykiwaczu lub adrenalinę w ampułkach/wstrzykiwaczu (nie jest to preferowane),
- w badaniu *Fleming 2015* nie podano informacji, w jakiej dawce podawana była adrenalina, podano tylko informację, że 59% pacjentów, którzy otrzymali adrenalinę przed przyjęciem na SOR miało ją podaną z autowstrzykiwacza (pozostali otrzymali adrenalinę od personelu karetki, od lekarza lub „poza szpitalem”, stąd nie wiadomo, czy podano adrenalinę w autowstrzykiwaczu / ampułkostrzykawce / wstrzykiwaczu czy też jako roztwór przygotowany z ampułki oraz nie podano zastosowanej dawki, stąd pacjenci mogli zastosować dawkę np. 0,15 mg),
- w badaniu *Gold 2000* nie podano informacji, w jakiej dawce podawana była adrenalina, wskazano jedynie informacje że podawano Epipen i że włączano dzieci powyżej 15 kg m.c., ponadto adrenalinę podawano z autowstrzykiwacza a nie ampułko-strzykawki;
- w badaniu *Simons 2009*, do którego włączano dorosłych i dzieci również nie podano dawki, ale podano informację, że zastosowaną interwencją w 93% był Epipen/Epipen Jr czyli autowstrzykiwacz dostępny w dawkach 0,3 mg i 0,15 mg.

Należy zaznaczyć, że pomimo zidentyfikowanych ograniczeń włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badania były możliwie najlepszymi dostępnymi danymi.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez wnioskodawcę:

- „(...) W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono wyłącznie badania o niskiej jakości metodologicznej, w tym badania obserwacyjne, retrospektywne oraz opisy serii przypadków (...)”



- „Ocenianą interwencją stanowi adrenalina w ampułkostrzykawce podawana w leczeniu doraźnym w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Większość odnalezionych badań oparta jest na adrenalinie podawanej w autowstrzykiwaczu (takich jak EpiPen) (...)”
- „W żadnym z analizowanych badań włączonych do analizy głównej nie sprecyzowano, w jakiej dawce podawano adrenalinę pacjentom z reakcją anafilaktyczną. Jednak należy zaznaczyć, iż większość pacjentów była w wieku >6 r.ż. Zgodnie z obowiązującymi europejskimi i polskimi wytycznymi klinicznymi [EAACI 2014, PRC 2010] leczenia anafilaksji, od 6 roku życia adrenalina powinna być podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml. W związku z czym można przypuszczać, iż ocenianą w badaniach przeprowadzonych w naturalnym środowisku pacjenta interwencją była adrenalina w dawce 0,3 ml, która jest zgodna z wybraną do niniejszej analizy.”
- „Żadne z badań włączonych do analizy głównej analizujące skuteczność kliniczną, nie uwzględniło oceny bezpieczeństwa stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu. Odnaleziono wyłącznie 1 badanie *Campbell 2015* oceniające bezpieczeństwo (zaburzenia sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania leku u pacjentów z anafilaksją. Należy podkreślić, iż dowody naukowe o skuteczności i bezpieczeństwie są śladowe (badania na zwierzętach, zdrowych uczestnikach) wynika to z faktu, iż przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego, klinicznego oraz logistycznego punktu widzenia.”
- „Innym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników opisowo, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej.”
- „Wyniki dla punktu końcowego „hospitalizacje” były przedstawione wyłącznie dla populacji dzieci z anafilaksją.”

### 3.1.6.3. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Metodyka włączonych badań pozwoliła na przedstawienie wyników analizy klinicznej wyłącznie w sposób opisowy (w tym tabelaryczna synteza danych). Ze względu na jakość badań nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników (metaanalizy).

Agencja stwierdziła następujące błędy w ekstrakcji danych:

- błędna informacja (na str. 35 AKL, tabela 15) – poprawę objawów skórnych zanotowano u 16% a nie u 18% osób, jak wskazano w AKL wnioskodawcy. Wynika to z tabeli IV publikacja *Simons 2009*,
- błędna informacja (na str. 44 AKL, tabela 23) – jest „Pięć osób, które przeżyły miało pierwsze objawy w ciągu 5 minut od styczności z alergenem i tylko 1 pacjent otrzymał adrenalinę w ciągu 30 minut” – powinno być: wszystkie osoby, które przeżyły miały pierwsze objawy w ciągu 5 minut od styczności z alergenem i wszyscy oprócz jednego pacjenta otrzymali adrenalinę w ciągu 30 minut („*All the patients who survived had symptoms within 5 minutes of allergen ingestion, and all but one received epinephrine within 30 minutes*”, s. 380 publikacja *Sampson 1992*),
- błędna informacja (na str. 44, tabela 23) – jest „czas od wystąpienia pierwszych objawów anafilaktycznych do podania adrenaliny wynosił od 15 do 130 minut u osób, które przeżyły wstrząs anafilaktyczny” – powinno być: czas od wystąpienia pierwszych objawów anafilaktycznych do podania adrenaliny wynosił od 10 do 130 minut (u jednej osoby). Wynika to z tabeli 4, s. 382 publikacja *Sampson 1992*,
- błędna informacja (na str. 44, tabela 23) – jest „W przypadkach odnotowanych zgonów czas podania adrenaliny od wystąpienia objawów anafilaktycznych wynosił od 15 do 180 minut” – powinno być: W przypadkach odnotowanych zgonów czas podania adrenaliny od wystąpienia objawów anafilaktycznych wynosił od 25 do 180 minut. Wynika to z tabeli 3, s. 382 publikacja *Sampson 1992*,
- błędna informacja (na str. 44, tabela 23) – jest: „U 4 pacjentów nie było wiadomo czy otrzymali adrenalinę” – powinno być: u 6 pacjentów nie było wiadomo czy otrzymali adrenalinę. Wynika to z tabeli I i II s. 192 publikacja *Bock 2001*,
- błędna informacja (na str. 49) – jest: „Dzieci, które wstrzyknęły sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu rzadziej były hospitalizowane (14%) niż dzieci, którym nie podano adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej (47%)” – zgodnie zdanymi ze str. 175 publikacja *Gold 2000* dzieci, które wstrzyknęły sobie adrenalinę rzadziej były hospitalizowane (15%): „*On the 32 occasions when the EpiPen was not given, admission to hospital occurred on 15 (47%) occasions compared with 2 of 13 (15%) occasions when the EpiPen was administered (p <0,05)*”. Uwaga ta jest istotna ze względu na zaczerpnięcie danych z tego badania do założeń w analizie ekonomicznej.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę:

- „Ograniczeniem niniejszej analizy jest niska liczba oraz wiarygodność dowodów naukowych (...)”
- „Innym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników opisowo, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej.”
- „Ze względu, iż zgony stanowią najważniejszy punkt końcowy w leczeniu anafilaksji, a występują zazwyczaj w przypadku braku podania lub za późnego podania adrenaliny w czasie wystąpienia reakcji

anafilaktycznej, [wnioskodawca postanowił – dop. Agencji] przedstawić wyniki dla samej interwencji alternatywnej, w oparciu o rejestry zgonów. Niestety takie podejście w sposób ograniczony odwzorowuje potencjalne korzyści z zastosowania adrenaliny w krótkim czasie od wystąpienia objawów anafilaksji.”

- „Należy, nadmienić, iż zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ i wytycznymi AOTM w przypadku włączenia do analizy badań eksperymentalnych celem analizy klinicznej powinno być przedstawienie hipotezy badawczej (...). W świetle dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe sformułowanie hipotezy badawczej w oparciu o RCT, których przeprowadzenie w anafilaksji jest mało prawdopodobne ze względów, etycznych, logistycznych i klinicznych (...).”

### 3.1.7. Wyniki analizy skuteczności

#### Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (*Fleming 2015, Simons 2009, Gold 2000*). Ze względu na opisowy sposób prezentacji większości wyników w badaniach, w AWA również przedstawiono je w sposób opisowy. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Badanie Fleming 2015

Analiza historii choroby w oparciu o karty pacjentów pochodzące z okresu 6 lat wykazała, że istotnie statystycznie rzadziej hospitalizowane były osoby, którym podano adrenalinę w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej w porównaniu z osobami, które otrzymały adrenalinę później (17% vs 43%;  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano, że osoby, którym podano adrenalinę w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej miały istotnie statystycznie mniejszą szansę na hospitalizację w porównaniu z osobami, które otrzymały adrenalinę później (nieskorygowany wynik  $OR=0,27$  [95% CI: 0,15; 0,52];  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej. Ponadto zaobserwowano, że osoby, którym podano adrenalinę w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej istotnie statystycznie krócej przebywały w SOR niż osoby, które otrzymały adrenalinę później (mediana długości pobytu w SOR wyniosła odpowiednio 3 i 4 godziny;  $p=0,003$ ).

Dodatkowo – osoby, które posiadały przy sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu miały istotnie statystycznie większą szansę na jej wczesne podanie w momencie wystąpienia anafilaksji niż osoby, który nie posiadały autowstrzykiwacza ( $OR=12,67$  [95% CI: 4,46; 35,96];  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Wyniki badania Fleming 2015 dla punktów końcowych: hospitalizacje i compliance

Punkt końcowy		OR (95% CI)#	p
Hospitalizacje	Wynik nieskorygowany	<b>0,27 (0,15; 0,52)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Wyn k skorygowany*	<b>0,25 (0,12; 0,49)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Wynik skorygowany**	<b>0,25 (0,10; 0,62)</b>	<b>0,003</b>
Compliance		<b>12,67 (4,46; 35,96)</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Wynik skorygowany o wiek, płeć, rasę; \*\* Wyn k skorygowany o wiedzę o czynniku wyzwalającym (alergen), astmę, posiadanie własnej adrenaliny w autowstrzykiwaczu, przybycie ambulansu; #Wynik podany w publikacji *Fleming 2015*

#### Badanie Simons 2009

##### Poprawa pierwszych objawów anafilaksji

Analiza danych pozyskana za pomocą poczty elektronicznej wskazała, że po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu u osób z objawami anafilaksji zaobserwowano poprawę oddychania (u 40% osób), objawów ze strony gardła (u 18% osób), objawów skórnych (u 16% osób), objawów wstrząsu (u 8%) i objawów ze strony ust (6%).

##### Czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych

Analiza danych wykazała, że największy łączny odsetek pacjentów doświadczył ustąpienia objawów anafilaktycznych po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu do 30 minut po wystąpieniu objawów anafilaktycznych (74%). Brak poprawy po podaniu adrenaliny z autowstrzykiwacza zanotowano u 6% osób.

Tabela 16. Wyniki badania Simons 2009 la punktu końcowego: czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych

Czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów	Odsetek pacjentów z poprawą (%)
<5 min	25%
5-10 min	23%
11-30 min	26%
31-60 min	7%
>60 min	4%
Nie wiadomo	9%
Brak poprawy	6%

**Badanie Gold 2000**Wskaźnik compliance

Analiza danych z telefonicznego badania kwestionariuszowego wykazała, że z 45 przypadków epizodów anafilaksji 13 (29%) osób, które miało przy sobie autowstrzykiwacz z adrenaliną, podało ją w momencie wystąpienia anafilaksji. U 32 z 45 (71%) osób adrenalina w autowstrzykiwaczu nie została podana w momencie wystąpienia anafilaksji, przy czym większość tych osób - 22 osoby z 32 (69%) – miała autowstrzykiwacz z adrenaliną przy sobie.

Wśród 32 osób, u których adrenalina w autowstrzykiwaczu nie została podana w momencie wystąpienia anafilaksji, 15 osób (47%) otrzymało adrenalinę w szpitalnym oddziale ratunkowym lub podaną przez lekarza. Dla porównania: wśród 13 osób, które otrzymały adrenalinę z autowstrzykiwacza w momencie wystąpienia anafilaksji, 2 osoby (15%) otrzymały ją w szpitalnym oddziale ratunkowym lub podaną przez lekarza.

Hospitalizacje

Wśród 32 osób, u których adrenalina w autowstrzykiwaczu nie została podana w momencie wystąpienia anafilaksji, 15 osób (47%) było hospitalizowanych w szpitalnym oddziale ratunkowym. Dla porównania: wśród 13 osób, które otrzymały adrenalinę z autowstrzykiwacza w momencie wystąpienia anafilaksji, 2 osoby (15%) były hospitalizowane w szpitalnym oddziale ratunkowym, co było wartością istotnie statystycznie mniejszą ( $p < 0,05$ ).

**Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000*). Ze względu na opisowy sposób prezentacji większości wyników w badaniach, w AWA również przedstawiono je w sposób opisowy.

W badaniu **Bock 2001** przedstawiono dane o zgonach z powodu anafilaksji z okresu 5 lat. Spośród 32 zgonów u 4 osób zastosowano adrenalinę domięśniowo. Dziesięciu osobom podano adrenalinę późno, natomiast aż 12 osób w ogóle nie otrzymało adrenaliny. U 6 pacjentów nie było wiadomo czy otrzymali adrenalinę. Tylko 3 osoby posiadały przy sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej [3/32, (3%)]. U czwartej osoby, która szybko otrzymała adrenalinę, została ona podana z apteczki ratunkowej.

W badaniu **Sampson 1992** przedstawiono serię przypadków anafilaksji u dzieci i młodzieży. W badaniu odnotowano, że spośród 6 odnotowanych zgonów z powodu anafilaksji spowodowanej pokarmem, u których objawy anafilaktyczne pojawiły się czasie od 3 do 30 minut, tylko u 2 osób podano adrenalinę w ciągu pierwszej godziny. W przypadkach odnotowanych zgonów czas podania adrenaliny od wystąpienia objawów anafilaktycznych wynosił od 25 do 180 minut.

W badaniu odnotowano, że wszystkie osoby, które przeżyły miały pierwsze objawy w ciągu 5 minut od styczności z alergenem i wszyscy oprócz jednego pacjenta otrzymali adrenalinę w ciągu 30 minut. Czas od wystąpienia pierwszych objawów anafilaktycznych do podania adrenaliny wynosił od 10 do 130 minut (przy czym po 130 minutach podano tylko u jednej osoby).

W badaniu **Pumphrey 2000** będącym rejestrem zgonów m.in. z powodu anafilaksji przedstawiono informację, że w latach 1992-1998 r. odnotowano 164 przypadki śmiertelne z powodu anafilaksji. Adrenalinę zastosowano w przypadku 62% śmiertelnych przypadków reakcji anafilaktycznej, przy czym tylko u 14% z nich adrenalina została podana przed zatrzymaniem oddychania/krążenia (ang. *cardiac/breathing arrest*).

**Badania obserwacyjne epidemiologiczne**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych epidemiologicznych (*Topal 2013, Gallagher 2011*). Ze względu na opisowy sposób prezentacji większości wyników w badaniach, w AWA również przedstawiono je w sposób opisowy.

Compliance - częstość zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej u pacjentów, którym została ona przepisana.

W badaniu **Topal 2013**, będącym retrospektywnym przeglądem dokumentacji medycznej z 9 lat, analizowano 109 przypadków dzieci z anafilaksją. Spośród 109 przypadków, 66 osobom przepisano adrenalinę w autowstrzykiwaczu. W okresie obserwacji 10 osób (9,2%) doświadczyło nawracającego epizodu anafilaktycznego. Dziewięć z nich miało przepisaną receptę na adrenalinę, 3 z nich ją nosiło przy sobie, natomiast tylko 1 osoba ją użyła.

W badaniu **Gallagher 2011** przedstawiono 26 przypadków osób z ryzykiem anafilaksji, z czego większość osób w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej nie użyła adrenaliny w autowstrzykiwaczu. Powodem nie był brak jej dostępności. Osiemnaście osób zgłosiło, iż posiadało w dłoni adrenalinę w autowstrzykiwaczu w trakcie epizodu anafilaksji jednak 11 z nich jej nie użyło. Efektywnie wstrzyknęły sobie adrenalinę 4 osoby. Trzy osoby zgłosiły nieefektywne użycie adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie reakcji anafilaktycznej. Tylko 1 osoba zgłosiła, iż nie posiadała leku przy sobie w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji. U kilku

osób, które nie posiadało przy sobie adrenaliny, została ona podana przez pracowników pogotowia, pracowników szkoły lub członków rodziny.

### 3.1.8. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dane odnośnie do bezpieczeństwa zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano na podstawie badania *Campbell 2015*, badań *Simons 1998* i *2002* oraz opisu jednego przypadku (*Saff 1993*), którego nie opisano w ramach AWA.

**Campbell 2015** – na podstawie badania obserwacyjnego kohortowego przedstawiono punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w zakresie:

▪ **Ryzyka przedawkowania:** nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania adrenaliny u pacjentów, którym podano ją w autowstrzykiwaczu lub domięśniowo we wstrzyknięciu. Cztery przypadki przedawkowania adrenaliny odnotowano u pacjentów, którym podano ją w postaci dożylniej.

▪ **Wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych:**

Odnotowano łącznie 3 incydenty sercowo-naczyniowe w grupie, w której podawano adrenalinę w autowstrzykiwaczu domięśniowo (245 osób). Incydenty sercowo-naczyniowe występowały rzadziej w grupie osób, u których zastosowano adrenalinę domięśniowo niż w grupie otrzymującej adrenalinę dożylnie: [4 incydenty sercowo-naczyniowe z 316 dawek adrenaliny podawanej domięśniowo (1,3%) vs 3 incydenty sercowo-naczyniowe z 30 dawek adrenaliny podawanej dożylnie (10%);  $p=0,006$ ].

**Simons 1998** - u dzieci nie odnotowano poważnych działań niepożądanych po wstrzyknięciu adrenaliny domięśniowo w autowstrzykiwaczu. Objawy po podaniu adrenaliny domięśniowo i podskórnie miały charakter przemijający i były to: drżenie (16 z 17 dzieci), błądność (14 z 17 dzieci), ból głowy (4 z 17 dzieci), mrowienie kończyn (3 z 17 dzieci) i nudności (1 z 17 dzieci).

#### **Simons 2002**

- Wszystkie dzieci doświadczyły przynajmniej 1 przemijającego działania niepożądanego,
- u wszystkich z grupy otrzymującej EpiPen w dawce 0,3 ml wystąpiła błądność, niepokój, drżenie oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe (kołatanie serca),
- odnotowano po 2 przypadki bólu głowy i nudności,
- u dziecka o wadze 21,5 kg zauważono znaczną błądność, drżenie, lęk, ból głowy, nudności, które trwały 10 minut po wstrzyknięciu adrenaliny. Wystąpiło u niego znaczne zwężenie naczyń krwionośnych, które trwało 105 minut po wstrzyknięciu adrenaliny,
- u innego dziecka ważącego 30 kg zaobserwowano błądność, drżenie i niepokój, które trwały 10 minut po wstrzyknięciu adrenaliny, ponadto obserwowano u niego wydłużenie odstępu QTc trwające 120 minut po iniekcji. W żadnym momencie badania u dziecka nie wystąpiło kołatanie serca, zawroty głowy lub omdlenia. Gdy następnie dziecko zostało przebadane przez kardiologa serce pracowało prawidłowo bez objawów zespołu wydłużonego QT.

### 3.1.9. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Adrenalina WZF działania niepożądane występujące często, nawet po podaniu małych dawek adrenaliny to: kołatanie serca, tachykardia, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, błądność, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny. Rzadko odnotowano omamy, omdlenia, hiperglikemię, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną, rozszerzenie źrenic, trudności w oddawaniu moczu z zatrzymaniem moczu włącznie, drżenie mięśni. Działania niepożądane, które występowały po zastosowaniu większych dawek adrenaliny lub u osób wrażliwych: zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków lub zatrzymanie czynności serca), nagły wzrost ciśnienia tętniczego (czasami prowadzący do krwotoku mózgowego) oraz skurcz naczyń (np. skóry, błon śluzowych, nerek).

Lek zawiera ponadto pirosiarczyn sodu, który może powodować reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne lub reakcje zagrażające życiu lub mniej ciężkie napady astmy u osób wrażliwych.

Źródło: ChPL Adrenalina WZF

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA, w dniu 07.04.2015 r., nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej adrenalina.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono opracowanie *Armstrong 2013*, którego celem był przegląd systematyczny dotyczący osób z grupy wysokiego ryzyka anafilaksji, przeprowadzonych badań fizykalnych, doraźnego zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wydawania skierowań do poradni specjalistycznych dla osób z alergią z ryzykiem anafilaksji, a także przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności porównującej leczenie specjalistyczne z leczeniem standardowym z lub bez przepisania recepty na adrenalinę w autowstrzykiwaczu.

Tabela 17. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie (kraj)	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>Armstrong 2013</i> (Wielka Brytania)	Cztery schematy leczenia porównujące leczenie standardowe versus leczenie specjalistyczne wraz z wydaniem lub nie recepty na adrenalinę (w raporcie rozważano EpiPen oraz Anapen): - leczenie standardowe (SC) plus brak recepty na adrenalinę we wstrzykiwaczu (AI): „SC no AI” - leczenie standardowe plus recepta na adrenalinę we wstrzykiwaczu: „SC plus AI” - leczenie specjalistyczne (SS) plus brak recepty na adrenalinę we wstrzykiwaczu: „SS no AI” - leczenie specjalistyczne plus recepta na adrenalinę we wstrzykiwaczu (AI): „SS plus AI”	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa płatnika (system ochrony zdrowia) Populacja: pacjenci z anafilaksją (niezależnie od przyczyny), którzy potrzebowali pomocy w nagłych wypadkach. Horyzont czasowy dożywni Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów.	Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Strategia „SC plus AI” okazała się nieefektywna kosztowo (terapia zdominowana) Strategia „SS no AI”: ICER = 742,01 £/QALY Strategia „SS plus AI” ICER = 1819,82 £/QALY Przy progu opłacalności określonym na 20 000 £, technologia „SS plus AI” jest efektywna kosztowo.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Według analizy ekonomicznej wnioskodawcy, celem opracowania była „ocena opłacalności stosowania terapii preparatem zawierającym epinefrynę (Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”.

#### Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności.

#### Porównywane interwencje

- Epinefryna (adrenalina) podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml w formie ampułkostrzykawki do samodzielnego podania.
- Brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Adrenalina może być następnie podana dopiero przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, SOR).

#### Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

## Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy.

## Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty epinefryny (lek Adrenalina WZF w ampułkostrzykawce podawany domięśniowo);
- koszty opieki standardowej;
- koszty opieki specjalistycznej;
- koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia nawrotu;

## Model

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie *TreeAge Pro 2013*. Został on oparty na modelu opisanym w przeglądzie systematycznym *Armstrong 2013* wykonanym dla *National Institute for Health Research*, z którego zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń (raport ten stanowi podstawę wytycznych NICE).

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu wnioskodawcy były:

- „leczenie standardowe (SC, ang. *standard care*) plus brak recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (AI, ang. *adrenaline injector*): leczenie standardowe zdefiniowano, jako brak skierowania do leczenia specjalistycznego w poradni alergologicznej (SS, ang. *specialist service*), obejmuje ono nie więcej niż wizytę u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej; w modelu ten schemat zdefiniowano, jako *SC no AI*”;
- „leczenie standardowe (SC, ang. *standard care*) plus recepta na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (AI): zgodnie z wytycznymi Grupy Roboczej Angielskiej Rady Resuscytacji adrenalina powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia życia; na podstawie opinii eksperta medycznego oraz charakterystyki produktu leczniczego przyjęto, że dorośli pacjenci zakupują rocznie 2 ampułkostrzykawki (w obowiązującym terminie ważności dopuszcza się przechowywanie leku przez okres 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C), natomiast u dzieci z anafilaksją pokarmową potrzebne są 4 ampułkostrzykawki; w modelu ten schemat zdefiniowano, jako *SC plus AI*”;
- „leczenie specjalistyczne plus brak recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania: w oparciu o wspomniane powyżej wytyczne wszystkich pacjentów, u których istnieje podejrzenie anafilaksji, należy kierować do poradni alergologicznej w celu zidentyfikowania przyczyny, a tym samym zmniejszenia ryzyka przyszłych reakcji i przygotowania pacjenta do samodzielnego podania adrenaliny; jednak w niektórych przypadkach lekarz alergolog nie przepisuje recepty na adrenalinę; w modelu ten schemat zdefiniowano, jako *SS no AI*”;
- „leczenie specjalistyczne plus recepta na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (AI): pacjenci objęci opieką w poradni alergologicznej mają przepisaną receptę na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania” - w modelu ten schemat zdefiniowano, jako *SS plus AI*.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: „zgon” („*death*”), „ryzyko wystąpienia nawrotu” („*at risk (of recurrence)*”), „nawrót” („*recurrence*”) oraz jedynie dla przypadków o podłożu idiopatycznym „remisja” („*remission*”).

Tabela 18. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Koszty produktu leczniczego Adrenalina WZF</b>		
Cena zbytu netto produktu leczniczego Adrenalina WZF	[redacted]	wniosek refundacyjny
Cena detaliczna produktu leczniczego Adrenalina WZF	[redacted]	wniosek refundacyjny
Cena jednostkowa produktu leczniczego Adrenalina WZF – odpłatność ryczałt	perspektywa NFZ: [redacted]	wniosek refundacyjny, założenia

Parametr	Wartość	Źródło
	perspektywa wspólna: ██████████	wnioskodawcy
Cena jednostkowa produktu leczniczego Adrenalina WZF – odpłatność 50%	perspektywa NFZ: ██████████ perspektywa wspólna: ██████████	uzupełnienia względem wskazanych niezgodności z zapisami rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
Liczba ampułkostrzykawkę przypadająca na pacjenta rocznie (dorośli i dzieci, za wyjątkiem dzieci z anafilaksją na pokarmy)	2	opinia eksperta medycznego, przedstawiona w ramach analiz wnioskodawcy
Liczba ampułkostrzykawkę przypadająca na pacjenta (<18 r. ż) z anafilaksją na pokarmy rocznie	4	

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„W analizie *Armstrong 2013* (na podstawie, której przeprowadzono modelowanie w (...) analizie) wykorzystano wiele założeń oraz różne źródła danych. Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanej jednostki chorobowej przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego, klinicznego oraz logistycznego punktu widzenia. Z tego względu autorzy analizy *Armstrong 2013* wykorzystali różne dostępne źródła danych. Założenia te zostały jednak zweryfikowane przez ekspertów medycznych. Niepewne parametry natomiast zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości (wykonano również analizę probabilistyczną), której wyniki potwierdzają kosztową efektywność adrenaliny w ampułkostrzykawkę”.

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Patrz komentarz w rozdziale niniejszego raportu 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz komentarz w rozdziale niniejszego raportu 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Patrz komentarz w rozdziale niniejszego raportu 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie uzasadniono wystarczająco przyjętych w modelu ekonomicznym wartości dla parametrów „faktor użyteczności dla SS” oraz „faktor użyteczności dla AI”. Patrz komentarz w rozdziale niniejszego raportu 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	W analizie wnioskodawcy założono, że na dorosłego pacjenta przypadają 2 ampułkostrzykawki rocznie (zgodnie z ChPL Adrenalina WZF, lek można przechowywać przez 6 miesięcy w temp. poniżej 25°C). W związku z faktem, iż pojedyncza dawka może być niewystarczająca do całkowitego odwrócenia skutków ostrej reakcji alergicznej, pacjenci powinni w każdym momencie posiadać przy sobie przynajmniej 2 dawki leku, co daje w sumie 4 ampułkostrzykawki rocznie. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono faktu, iż po wystąpieniu epizodu anafilaksji i zużyciu posiadanej adrenaliny w postaci ampułkostrzykawk, pacjent będzie potrzebował nabyć kolejne opakowania produktu leczniczego Adrenalina WZF, co ostatecznie również będzie miało wpływ na ilość wykupionych ampułkostrzykawk w ciągu roku.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji); \*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W wyniku weryfikacji modelu ekonomicznego stwierdzono nieprawidłowości w uzyskiwanych wynikach, które wskazują na błędy w strukturze modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Mianowicie przy nieuwzględnieniu parametrów „faktor użyteczności dla SS” oraz „faktor użyteczności dla AI”, uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji wyniki dotyczące zyskanych lat życia (QALY) sugerują, iż stosując leczenie standardowe zdefiniowane jako brak skierowania do leczenia specjalistycznego w poradni alergologicznej (SC, ang. *standard care*) uzyskuje się wyższe wartości QALY niż stosując leczenie specjalistyczne w poradni alergologicznej (SS, ang. *specialist service*). Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji wszelkie wyniki uzyskane za pomocą elektronicznego modelu wnioskodawcy cechują się niską wiarygodnością.

W ramach analizy wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Struktura analityczna ocenianego modelu została zaczerpnięta z odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego analizie ekonomicznej *Armstrong 2013*.

Większość danych wejściowych do modelu wnioskodawcy oszacowano w oparciu o analizę ekonomiczną *Armstrong 2013*, w ramach której oceniano adrenalinę w autowstrzykiwaczu, w związku z czym wnioskowanie na temat uzyskanych dodatkowych efektów zdrowotnych ocenianej interwencji (podanie leku w ampułkostrzykawce) obarczone jest niepewnością.

Wydaje się, że zastosowanie leku w autowstrzykiwaczu bądź ampułkostrzykawce może mieć przełożenie na jego prawidłowe podanie w razie wystąpienia epizodu anafilaksji, a co za tym idzie na jego skuteczność. Większość z odnalezionych wytycznych wprost zalecają zaopatrzenie pacjenta w autowstrzykiwacz z adrenaliną (SAFAWG 2015, AAAAI 2014, WAO 2013, ASCIA 2013, RC 2012, NICE 2011). Ponadto zdaniem ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii, najwygodniejszą opcją dla pacjenta jest, całkowicie automatyczna forma podania leku.

Wydaje się, iż forma ampułkostrzykawki może być mniej wygodna od autowstrzykiwacza.

#### Populacja

W modelu wnioskodawcy uwzględniono kohortę pacjentów  $\geq 6$  roku życia, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja). Według wnioskodawcy, zgodnie z europejskimi i polskimi wytycznymi klinicznymi leczenia anafilaksji adrenalina stosowana domięśniowo w dawce 0,3 ml powinna być podawana od 6 roku życia, natomiast wg ChPL adrenalinę w dawce 0,3 ml powinno się podawać u dzieci o masie ciała  $>30$  kg. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie wnioskodawcy założono, że pacjenci  $\geq 6$  r.ż spełniają warunek masy ciała  $>30$  kg. W związku z tym, według autorów analizy ekonomicznej, populację docelową, będą stanowić dzieci od 6 r.ż. i dorośli, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja).



We wniosku o objęcie refundacją nie zawężono populacji ze względu na wiek, zatem populacja zdefiniowana w ramach analizy ekonomicznej jest węższa niż populacja wnioskowana. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z danymi przedstawionymi przez *GUS 2011*, dzieci osiągają średnią masę ciała ok. 30 kg (populacja docelowa wg ChPL leku Adrenalina WZF) w wieku 8 lat, co prawdopodobnie będzie stanowiło populację pacjentów stosujących wnioskowany lek zgodnie ze wskazaniem. Mając na uwadze powyższe wydaje się, iż przyjęte przez wnioskodawcę założenie nie wpłynie na niedoszacowanie wielkości populacji docelowej.

### **Wybór komparatorów**

W opinii analityków Agencji nie istnieje alternatywna technologia finansowana ze środków publicznych dla adrenaliny stosowanej domięśniowo w ampułkostrzykawce do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji). W ramach wykazu leków refundowanych, finansowany jest produkt leczniczy Adrenalina WZF 0,1%, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (10 amp. a 1 ml), przy czym zgodnie z ulotką dla pacjenta, lek ten powinien być podawany przez lekarza. W opinii analityków Agencji, pomimo że lek Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym można stosować m.in. domięśniowo w anafilaksji, nie stanowi on komparatora względem ocenianej interwencji, ze względu na wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii tj. leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych. Oceniany lek przeznaczony jest do samodzielnego podawania, co ma szczególne znaczenie, ze względu na szybkość rozwoju objawów anafilaksji, natomiast Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach, powinna być podana przez lekarza, co wydłuża czas od momentu wystąpienia anafilaksji do podania adrenaliny.

**W związku z powyższym, z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy odnaleziono 3 badania z grupą kontrolną *Fleming 2015*, *Simons 2009* oraz *Gold 2000*, przy czym wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności ocenianej interwencji jest ograniczone ze względu na fakt, iż:

- w badaniu *Fleming 2015* nie podano informacji, w jakiej dawce podawana była adrenalina, podano tylko informację, że 59% pacjentów, którzy otrzymali adrenalinę przed przyjęciem na SOR miało ją podaną z autowstrzykiwacza (pozostali otrzymali adrenalinę od personelu karetki, od lekarza lub „poza szpitalem”, stąd nie wiadomo, czy podano adrenalinę w autowstrzykiwaczu/ ampułkostrzykawce/ wstrzykiwaczu czy też jako roztwór przygotowany z ampułki oraz nie podano zastosowanej dawki);
- w badaniu *Gold 2000* nie podano informacji, w jakiej dawce podawana była adrenalina, wskazano jedynie informację, że podawano Epipen oraz że włączano dzieci powyżej 15 kg m.c., ponadto adrenalinę podawano z autowstrzykiwacza a nie ampułko-strzykawki
- w badaniu *Simons 2009*, do którego włączano dorosłych i dzieci również nie podano dawki, ale podano informację, że zastosowaną interwencją w 93% był Epipen/ Epipen Jr czyli autowstrzykiwacz dostępny w dawkach 0,3 mg i 0,5 mg.

Wnioskowanie na temat skuteczności ocenianego leku na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego jest ograniczone także ze względu na fakt, iż zastosowanie leku w takiej czy innej formie (autowstrzykiwaczu bądź ampułkostrzykawce) może mieć przełożenie na jego prawidłowe podanie w razie wystąpienia epizodu anafilaksji, a co za tym idzie na jego skuteczność.

### **Koszty produktu Adrenalina WZF**

W analizie wnioskodawcy założono, że na dorosłego pacjenta przypadają dwie ampułkostrzykawki rocznie. Mając jednak na uwadze wytyczne kliniczne, zapisy ChPL Adrenalina WZF, a także opinię prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii), według której w stanach zagrożenia życia, dla opanowania anafilaksji często potrzebne jest podanie dwóch, a nawet trzech ampułek w krótkich odstępach czasu wydaje się, że dla części pacjentów pojedyncza dawka może być niewystarczająca do całkowitego odwrócenia skutków ostrej reakcji alergicznej i będą oni wymagali wstrzyknięcia dodatkowej dawki (z kolejnej ampułko-strzykawki).

Dodatkowo w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono faktu, iż po wystąpieniu epizodu anafilaksji i zużyciu posiadanej adrenaliny w postaci ampułkostrzykawek, pacjent będzie potrzebował nabyć kolejne opakowania produktu leczniczego Adrenalina WZF, co ostatecznie również będzie miało wpływ na ilość wykupionych ampułkostrzykawek w ciągu roku.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

Nie uzasadniono wystarczająco przyjętych w modelu ekonomicznym wartości dla parametrów „faktor użyteczności dla SS” oraz „faktor użyteczności dla AI”. Dane dla tych parametrów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Armstrong 2013*, przy czym według autorów publikacji, zostały one założone na podstawie

opinii ekspertów, do których Agencja nie ma dostępu. W opinii analityków Agencji postępowanie przyjęte w analizie wnioskodawcy obarczone jest dużą niepewnością, w związku z czym w przeprowadzonych obliczeniach własnych Agencji, nie uwzględniono tych niepewnych założeń. Przedstawione wartości oparte na opiniach ekspertów są całkowicie arbitralne, a istniejące badania wskazują na fakt, iż posiadanie adrenaliny w formie autowstrzykiwacza może nie wpływać na zmniejszenie negatywnego oddziaływania choroby na jakość życia (np. *Oude Elberink 2009*).

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, poziom odpłatności ryczałt

Parametr	Populacja dorosłych				Populacja dzieci ≥ 6 r.z.			
	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne		Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
<b>Perspektywa NFZ</b>								
<b>Koszty leczenia [PLN]</b>	2 058,31	766,41	3 663,79	2 337,29	3 089,64	790,49	6 094,03	3 737,69
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	1 291,90		1 326,50		2 299,15		2 356,34	
<b>Zyskane lata życia [QALY]</b>	17,89	16,96	18,11	17,87	21,94	20,84	22,20	21,92
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,93		0,25		1,10		0,28	
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	<b>1 383,21</b>		<b>5 402,93</b>		<b>2 097,26</b>		<b>8 308,97</b>	
<b>Progowa cena zbytu netto przy ICUR = 119 577 PLN</b>	3 931,49 PLN		991,19 PLN		2 584,83 PLN		641,58 PLN	
<b>Perspektywa wspólna</b>								
<b>Koszty leczenia [PLN]</b>	2 137,04	766,41	3 753,95	2 346,56	3 229,79	790,49	6 247,02	3 746,97
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	1 370,63		1 407,39		2 439,30		2 500,05	
<b>Zyskane lata życia [QALY]</b>	17,89	16,96	18,11	17,87	21,94	20,84	22,20	21,92
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,93		0,25		1,10		0,28	
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	<b>1 467,51</b>		<b>5 732,40</b>		<b>2 225,10</b>		<b>8 815,72</b>	
<b>Progowa cena zbytu netto przy ICUR = 119 577 PLN</b>	3 928,70 PLN		988,44 PLN		2 582,04 PLN		638,82 PLN	

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, iż przy założeniu poziomu odpłatności ryczałt, zarówno strategia obejmująca przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania „SC plus AI” jak i „SS plus AI” jest efektywna kosztowo względem opcji braku tej recepty, tj. odpowiednio „SC no AI” oraz „SS no AI”. Wartość ICUR, z perspektywy NFZ wahała się od 1 383,21 PLN/QALY do 8 308,97 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej od 1 467,51 PLN/QALY do 8 815,72 PLN/QALY w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.

Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, poziom odpłatności 50%

Parametr	Populacja dorosłych				Populacja dzieci ≥ 6 r.z.			
	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne		Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
<b>Perspektywa NFZ</b>								
<b>Koszty leczenia [PLN]</b>	1 452,54	766,41	3 041,42	2 337,29	2 011,32	790,49	4 988,23	3 737,69
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	686,13		704,13		1 220,83		1 250,54	
<b>Zyskane lata życia [QALY]</b>	17,89	16,96	18,11	17,87	21,94	20,84	22,20	21,92
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,93		0,25		1,10		0,28	
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	<b>734,63</b>		<b>2 867,97</b>		<b>1 113,63</b>		<b>4 409,68</b>	
<b>Progowa cena zbytu netto przy ICUR = 119 577 PLN</b>	7 882,22		1 998,23		5 188,91		1 290,37	
<b>Perspektywa wspólna</b>								
<b>Koszty leczenia [PLN]</b>	2 137,04	766,41	3 753,95	2 346,56	3 229,79	790,49	6 247,02	3 746,97
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	1 370,63		1 407,39		2 439,30		2 500,05	
<b>Zyskane lata życia [QALY]</b>	17,89	16,96	18,11	17,87	21,94	20,84	22,20	21,92
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,93		0,25		1,10		0,28	
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	<b>1 467,51</b>		<b>5 732,40</b>		<b>2 225,10</b>		<b>8 815,72</b>	
<b>Progowa cena zbytu netto przy ICUR = 119 577 PLN</b>	3 928,70		988,44		2 582,04		638,82	

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, iż przy założeniu poziomu odpłatności 50%, zarówno strategia obejmująca przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania „SC plus AI” jak i „SS plus AI” jest efektywna kosztowo względem opcji braku tej recepty, tj. odpowiednio „SC no AI” oraz „SS no AI”. Wartość ICUR, z perspektywy NFZ wahała się od 734,63 PLN/QALY do 4 409,68 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej od 1 467,51 PLN/QALY do 8 815,72 PLN/QALY w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, dla założonego poziomu odpłatności ryczałt, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adrenalina WZF z perspektywy NFZ wynosi od 641,58 PLN do 3 931,49 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi od 638,82 PLN do 3 928,70 PLN w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.

Według oszacowań wnioskodawcy, dla założonego poziomu odpłatności 50%, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adrenalina WZF z perspektywy NFZ wynosi od 1 290,37 PLN do 7 882,22 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi od 638,82 PLN do 3 928,70 PLN w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej w ramach analizy wnioskodawcy, przy założeniu poziomu odpłatności ryczałt, dla większości analizowanych parametrów wskazują na brak zmiany wnioskowania względem wariantu podstawowego. Zmiana wnioskowania w stosunku do wariantu podstawowego, odnotowano dla porównania SS plus AI vs SS no AI w odniesieniu do następujących parametrów:

- w populacji pacjentów dorosłych: minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk” oraz minimalny faktor użyteczności dla SS oraz AI (z perspektywy NFZ: ICUR wyniósł ponad 189 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 25,91 PLN; z perspektywy wspólnej: ICUR wyniósł ponad 200 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 23,46 PLN);
- w populacji dzieci: minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk” oraz minimalny faktor użyteczności dla SS oraz AI (z perspektywy NFZ: ICUR wyniósł ponad 242 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 20,37 PLN; z perspektywy wspólnej: ICUR wyniósł ponad 257 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 17,92 PLN);

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej w ramach analizy wnioskodawcy, przy założeniu poziomu odpłatności 50%, dla większości analizowanych parametrów wskazują na brak zmiany wnioskowania względem wariantu podstawowego. Zmiana wnioskowania w stosunku do wariantu podstawowego, odnotowano dla porównania SS plus AI vs SS no AI w odniesieniu do następujących parametrów:

- w populacji pacjentów dorosłych: minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk” oraz minimalny faktor użyteczności dla SS oraz AI (z perspektywy wspólnej: ICUR wyniósł ponad 200 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 23,46 PLN);
- w populacji dzieci: minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk” oraz minimalny faktor użyteczności dla SS oraz AI (z perspektywy NFZ: ICUR wyniósł ponad 128 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 37,87 PLN; z perspektywy wspólnej: ICUR wyniósł ponad 257 tys. PLN/QALY, natomiast progowa cena zbytu netto 17,92 PLN).

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych założono, zgodnie z zapisami zapisy ChPL Adrenalina WZF oraz opinią prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii), że liczba ampułkostrzykawkę przypadająca na pacjenta rocznie wyniesie 4 dla populacji dorosłych oraz dzieci. Dodatkowo założono, że wnioskowana technologia zostanie zakwalifikowana do nowej grupy limitowej oraz że zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, wnioskowana technologia powinna zostać zakwalifikowana do 50% poziomu odpłatności.

Tabela 22. Założenia w ramach obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Koszty produktu leczniczego Adrenalina WZF</b>		
Cena jednostkowa produktu leczniczego Adrenalina WZF (50% poziom odpłatności)	perspektywa NFZ: ██████████ perspektywa wspólna: ██████████	zapisy ustawy o refundacji
Liczba ampułkostrzykawkę przypadająca na pacjenta rocznie (dorośli i dzieci, za wyjątkiem dzieci z anafilaksją na pokarmy)	4	ChPL Adrenalina WZF, opinia prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii)
Liczba ampułkostrzykawkę przypadająca na pacjenta (<18 r. ż) z anafilaksją na pokarmy rocznie	4	

Dodatkowo w obliczeniach własnych nie uwzględniono parametrów „faktor użyteczności dla SS” oraz „faktor użyteczności dla AI”, ze względu na niepewność co do przyjętych w analizie wnioskodawcy wartości. Wartości dla wymienionych parametrów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Armstrong 2013*, przy czym według autorów publikacji, zostały one założone na podstawie opinii ekspertów, do których Agencja nie ma dostępu (patrz komentarz w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*).

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej, poziom odpłatności 50% - obliczenia własne Agencji

Parametr	Populacja dorosłych				Populacja dzieci ≥ 6 r.z.			
	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne		Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
<b>Perspektywa wspólna</b>								
<b>Koszty leczenia [PLN]</b>	3 506,04	766,41	5 160,45	2 346,56	3 787,22	790,49	6 818,34	3 746,97
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>	2 739,63		2 813,89		2 996,72		3 071,37	
<b>Zyskane lata życia [QALY]</b>	16,9885	16,9593	16,9187	16,9122	20,8925	20,8400	20,8325	20,8235
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,0291		0,0064		0,0524		0,0089	
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	94 031,42		435 507,42		57 132,82		341 599,57	
<b>Progowa cena zbytu netto przy ICUR = 119 577 PLN</b>	53,12		10,11		90,70		13,20	

Analizując dane w powyższej tabeli dotyczące wyników zyskanych lat życia (QALY) dla poszczególnych porównań można stwierdzić, że stosując leczenie standardowe zdefiniowane jako brak skierowania do leczenia specjalistycznego w poradni alergologicznej (SC, ang. *standard care*) uzyskuje się wyższe wartości QALY niż stosując leczenie specjalistyczne w poradni alergologicznej (SS, ang. *specialist service*), co wskazuje na błędy w strukturze modelu wnioskodawcy. Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji wszelkie wyniki uzyskane za pomocą elektronicznego modelu wnioskodawcy cechują się niską wiarygodnością.

Wyniki obliczeń własnych Agencji przy użyciu modelu ekonomicznego wnioskodawcy wskazują, iż przy założeniu poziomu odpłatności 50%, strategia obejmująca przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania „SC plus AI” jest efektywna kosztowo względem opcji braku tej recepty, tj. „SC no AI” - wartość ICUR, z perspektywy NFZ waha się od 28 589,02 PLN/QALY do 47 043,81 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej od 57 132,82 PLN/QALY do 94 031,42 PLN/QALY w zależności od analizowanej populacji pacjentów. Według oszacowań, strategia obejmująca przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania „SS plus AI” nie jest efektywna kosztowo względem opcji braku tej recepty, tj. „SS no AI” zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej - wartość ICUR, z perspektywy NFZ waha się od 170 856,51 PLN/QALY do 217 821,94 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej od 341 599,57 PLN/QALY do 435 507,42 PLN/QALY w zależności od analizowanej populacji pacjentów.

Według obliczeń własnych Agencji przy użyciu modelu ekonomicznego wnioskodawcy, dla założonego poziomu odpłatności 50%, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adrenalina WZF z perspektywy wspólnej wynosi od 10,11 PLN do 90,70 PLN w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji epinefryny (Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml, 1 ampułkostrzykawka 1 ml) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej, w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku Adrenalina WZF w ampułkostrzykawce na *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową określono jako „dzieci od 6 r.ż. i dorośli, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja)”.

We wniosku o objęcie refundacją nie zawężono populacji ze względu na wiek, zatem oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet dotyczą węższej populacji niż wnioskowana. Należy jednak zauważyć, że wg ChPL Adrenalina WZF oceniany lek należy podawać osobom o masie ciała powyżej 30 kg, a mniejsze dawki mogą być stosowane wyłącznie w sytuacjach zagrażających życiu pod kontrolą lekarza.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez GUS 2011 dzieci osiągają średnią masę ciała ok. 30 kg w wieku 8 lat, co prawdopodobnie będzie stanowiło populację pacjentów stosujących wnioskowany lek zgodnie ze wskazaniem. Mając na uwadze powyższe, wydaje się, iż przyjęte przez wnioskodawcę założenie nie wpłynie na niedoszacowanie populacji docelowej.

Liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie:

- liczby sprzedanych opakowań w sprzedaży aptecznej produktu leczniczego Adrenalina WZF w ampułko-strzykawkach (dane IMS), na podstawie których wykonano prognozę sprzedaży na lata przyszłe w scenariuszu istniejącym,
- założenia dotyczące zakładanej wielkości sprzedaży aptecznej leku Adrenalina WZF w ampułko-strzykawkach (założenia wnioskodawcy) w scenariuszu nowym,
- założenia o liczbie ampułkostrzykawkę przypadającej na jednego pacjenta rocznie - 2 sztuki,
- danych GUS dotyczących liczby osób w Polsce w wieku ≥6 lat w perspektywie analizy oraz danych literaturowych odnoszących się do zapadalności i chorobowości.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono w dwóch perspektywach: podmiotu odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz pacjenta.

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu, uwzględniającym lata od 2015 (refundacja wnioskowanej technologii od 1 lipca) do 2017. W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji ze względu na stwierdzone nieścisłości w oszacowaniach dla roku 2015 zdecydowano się przedstawić wyłącznie oszacowania dla roku 2016 i 2017.

#### Kluczowe założenia

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku: ryczałt; utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych przedstawiono oszacowana analizy wpływu na budżet przy założeniu 50% odpłatności,

- przejmowania udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku względem braku wykupywania adrenaliny: przyjęto założenie dotyczące zakładanej wielkości sprzedaży aptecznej leku Adrenalina WZF, na podstawie którego oszacowano liczbę pacjentów w scenariuszu nowym. Założenie odnośnie wielkości sprzedaży aptecznej nie zostało uzasadnione.

Założono, że liczba ampułkostrzykawkę przypadająca na jednego pacjenta rocznie wyniesie 2 sztuki (1 sztuka co 6 miesięcy, zgodnie z terminem przechowywania adrenaliny w warunkach poniżej 25 st. C wg ChPL), co wydaje się być wartością niedoszacowaną w przypadku osób dorosłych ze względu na zalecane w wytycznych klinicznych dawkowanie (patrz rozdz.3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*). Zasadność tej uwagi potwierdza:

- informacja z przeglądu *Armstrong 2013*: „*Als should be replaced every 12 months, that adults require two Als at any one time, and that children require four (...) to keep two at school and two at home*”. W odniesieniu do leku Adrenalina WZF, który zgodnie z ChPL można przechowywać przez 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25 st. C na dorosłego powinno przypadać rocznie 4 ampułkostrzykawki (2 na każde pół roku), zaś na dziecko: 8,
- rekomendacja refundacyjna HAS 2009, w której podkreślono, że pacjent powinien posiadać przy sobie 2 dawki adrenaliny,
- opinia Prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii) zgodnie z którą „dla opanowania anafilaksji często potrzebne jest podanie dwóch, a nawet trzech ampułek w krótkich odstępach czasu”.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty wnioskowanego produktu leczniczego oraz koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia nawrotu.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Rozbieżności w zakresie oszacowania wskaźników epidemiologicznych: dostępna literatura z zakresu epidemiologii anafilaksji wskazuje na znaczne rozbieżności wskaźników zapadalności (zakres od 3,7-112 przypadków na 100 000 mieszkańców/rok).  
Również dane dotyczące chorobowości charakteryzują się znaczną rozbieżnością. Chorobowość w krajach europejskich waha się od 0,1-0,5%, tymczasem badania amerykańskie wskazują na znacznie wyższe odsetki nawet rzędu 5,1% (95% CI, 3,4%–6,8%). Różnice te mogą być ściśle związane z przyjętą definicją jednostki chorobowej, kryteriami diagnostycznymi, innymi preferencjami żywieniowymi, uwarunkowanym regionalnie i geograficznie dostępem/narażeniem do/na czynników wyzwalających. Z tego względu mając na uwadze zapewnienie możliwie najwyższej wiarygodności zewnętrznej, do oszacowania populacji wykorzystano wyłącznie dane dotyczące epidemiologii w krajach europejskich. Pomimo znacznej heterogeniczności w zakresie źródeł referencyjnych dla wskaźnika zapadalność, zdecydowano się na wyliczenie średniej z dostępnych danych, przy czym w scenariuszach skrajnych uwzględniono najniższe i najwyższe wartości zidentyfikowane w literaturze”,
- „Niedoszacowania/przeszacowania w zakresie kalkulacji wskaźników epidemiologicznych: wskazywane w literaturze niedoszacowania wskaźników epidemiologicznych wynikać mogą np. ze sposobu przyjętego do oszacowania liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie epizodu anafilaksji poprzez analizę liczby przepisanych recept na adrenalinę czy przyjętych dawek. Niedoszacowania mogą w tym przypadku być związane ze statusem socjo-ekonomicznym populacji objętej badaniem (niski status obniża liczbę wykupionych dawek adrenaliny), nie uwzględnieniem pacjentów, którzy zmarli z powodu anafilaksji. Przeszacowania natomiast przy takim sposobie kalkulacji wskaźników epidemiologicznych, mogą wynikać z rekomendowanych w wytycznych zaleceniach odnośnie liczby ampułkostrzykawek (2 sztuki/rok)”.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie uzasadniono założenia dotyczącego zakładanej wielkości sprzedaży aptecznej leku Adrenalina WZF w ampułkostrzykawkach, na podstawie którego oszacowano liczbę pacjentów w scenariuszu nowym. Ponadto założenia te dotyczą 3 lat horyzontu analizy, natomiast w dokumentach złożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją, określono roczną wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją w horyzoncie obejmującym 2 lata. Przekazane Agencji dane IMS nie były możliwe do weryfikacji. Zdaniem eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii „(...) Najwięcej informacji w przedmiotowej sprawie wnoszą dane obrotu hurtowego w 2014 roku, uzyskane w URPLW MiPB. Skala przybliżonego obrotu hurtowego roztworami epinefryny w ampułkostrzykawkach o mocy 300 mcg/0,3 ml (Adrenalina WZF, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.) wynosiła w roku 2014 50 570 ampułkostrzykawkę, a epinefryny o mocy 0,3 mg/dawkę (EpiPen Senior, Meda Pharma GmbH&CoKG) 4 547 ampułkostrzykawkę. W dawce odpowiedniej dla małych dzieci, to jest 0,15 mg/dawkę (EpiPen Jr, Meda Pharma GmbH&CoKG) pokazano obrót w liczbie opakowań 3 146 (...)” (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii) – dane przekazane przez eksperta znacznie odbiegają od przekazanych przez wnioskodawcę dla lat 2012-2013 danych IMS (odpowiednio: ██████████).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu, uwzględniającym lata od 2015 (refundacja wnioskowanej technologii od 1 lipca) do 2017. W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawiono wyłącznie oszacowania dla roku 2016 i 2017.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie uzasadniono założenia dotyczącego zakładanej wielkości sprzedaży aptecznej leku Adrenalina WZF, na podstawie którego szacowano przejście udziałów braku wykupywania adrenaliny w rynku w scenariuszu nowym. Zdaniem Agencji, odsetek populacji, w scenariuszu nowym, jaki wykupi w aptecce Adrenalinę WZF (16% całkowitej populacji, u której może być ona zastosowana) względem odsetka, jaki obecnie wykupuje Adrenalinę WZF na własny koszt (9% całkowitej populacji, u której może być ona zastosowana) jest niedoszacowany. Wydaje się, że po objęciu refundacją odsetek ten będzie znacznie większy (zatem populacja w scenariuszu nowym zdaniem Agencji jest niedoszacowana). Założenie odnośnie do odsetka wykupujących Adrenalinę WZF w scenariuszu nowym wynika z oszacowania tego odsetka na podstawie założeń sprzedażowych wnioskodawcy, których wybór nie został uzasadniony.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Aktualna refundacja leku w danych przekazanych Agencji przez NFZ (dla pacjentów z uprawnieniami dodatkowymi – inwalidzi wojenni) zgadza się z oszacowaniem przedstawionym w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawcy w scenariuszu aktualnym (rok 2014) i wynosi wg NFZ:



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego		
		Rok	Liczba opakowań	Kwota refundacji
		2012	72	4 199,89
		2013	92	5 355,36
		2014	154	8 470,86
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	<p>W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uzasadnia kwalifikację do poziomu odpłatności: rzycał tym, że "pacjent z ryzykiem anafilaksji powinien być zaopatrzony w adrenalinę w ampułkostrzykawce przez całe życie", zatem można uznać, że lek ten wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Ponadto ze względu na rzycałową odpłatność leku Adrenalina WZF 0,1% (obecnie refundowanego) wg wnioskodawcy „właściwym byłoby dokonanie kwalifikacji do tego samego poziomu odpłatności”.</p> <p>W opinii Agencji, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, wnioskowana technologia powinna zostać zakwalifikowana do 50% poziomu odpłatności.</p>		
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	<p>Wnioskodawca uzasadnia potrzebę utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej tym, że: „Oceniana technologia jest lekiem do samodzielnego podania (w formie ampułkostrzykawki) natychmiast po wystąpieniu objawów anafilaksji, natomiast lek Adrenalina WZF 0,1% [obecnie refundowana w ampułkach – dop. Agencja] może zostać podany jedynie przez lekarza (roztwór do wstrzykiwań). A zatem droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, ponieważ czas podania leku jest w ocenianej jednostce bardzo ważny (ma wpływ na śmiertelność).”</p> <p>Komentarz Agencji dotyczący kwalifikacji leku do grupy limitowej przedstawiono w rozdz.: 2.5.3. <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją.</i></p>		
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	<p>W scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego nie ujęto wydatków na refundację ceny wnioskowanej technologii, pomimo, iż na str. 29 analizie wpływu na budżet w rozdziale 6.5. <i>Stan aktualny</i>, wykazano że takie wydatki były ponoszone w 2014 roku (w scenariuszu aktualnym). Wydaje się zatem zasadne przypuszczać, iż osoby, którym płatnik publiczny zrefundował wnioskowany lek (pacjenci z uprawnieniami dodatkowymi) nadal będą otrzymywać refundowany lek.</p> <p>Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.</p>		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	<p>Założono, że liczba ampułkostrzykawek przypadająca na jednego pacjenta rocznie wyniesie 2 sztuki (1 sztuka co 6 miesięcy, zgodnie z terminem ważności wg ChPL), co wydaje się być wartością niedoszacowaną w przypadku osób dorosłych ze względu na zalecane w wytycznych klinicznych dawkowanie (patrz rozdz.3.1.1. <i>Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu</i>). Zasadność tej uwagi potwierdza informacja z przeglądu <i>Armstrong 2013</i> „<i>Als should be replaced every 12 months, that adults require two Als at any one time, and that children require four (...) to keep two at school and two at home</i>”. W odniesieniu do leku Adrenalina WZF, który zgodnie z ChPL można przechowywać przez 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25 st. C na dorosłego powinno przypadać rocznie 4 ampułkostrzykawki, zaś na dziecko: 8. Podobne podejście odnośnie do posiadania przy sobie dwóch dawek adrenaliny zaprezentowano w rekomendacji refundacyjnej HAS 2009, dotyczącej produktów leczniczych Epipen i Anapen. Zdanie Agencji potwierdza także opinia Prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii) zgodnie z którą „dla opanowania anafilaksji często potrzebne jest podanie dwóch, a nawet trzech ampułek w krótkich odstępach czasu”.</p> <p>Zdaniem Agencji, odsetek populacji w scenariuszu nowym jaki wykupi w aptece Adrenalinę WZF (16% całkowitej populacji, u której może być ona zastosowana) względem odsetka, jaki obecnie wykupuje Adrenalinę WZF na własny koszt (9% całkowitej populacji, u której może być ona zastosowana) jest niedoszacowany. Wydaje się, że po objęciu refundacją odsetek ten będzie znacznie większy (zatem populacja w scenariuszu nowym zdaniem Agencji jest niedoszacowana). Założenie odnośnie do odsetka wykupujących Adrenalinę WZF w scenariuszu nowym wynika z oszacowania tego odsetka na podstawie założeń sprzedażowych wnioskodawcy, które nie zostały uzasadnione.</p> <p>Zdaniem Agencji zwraca również uwagę to, że wnioskodawca założył, że w poszczególnych latach horyzontu analizy nie wzrosną udziały w rynku Adrenaliny WZF (założono utrzymujący się 16% odsetek wykupujących lek w perspektywie 3 lat). Dodatkowo w modelu nie uwzględniono faktu, iż po wystąpieniu epizodu anafilaksji i zużyciu posiadanej adrenaliny w</p>		

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>postaci ampułkostrzykawek, pacjent będzie potrzebował nabyć kolejne opakowania produktu leczniczego Adrenalina WZF, co ostatecznie również będzie miało wpływ na ilość wykupionych ampułkostrzykawek w ciągu roku.</p> <p><u>Uwagi Agencji do oszacowania odsetków hospitalizacji:</u></p> <p>Koszty hospitalizacji dla osób doświadczających anafilaksji są w modelu wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowane jedynie dla osób doświadczających jej nawrotu (średnie roczne ryzyko nawrotu oszacowano na 0,09), co wydaje się być wartością niedoszacowaną, ze względu na fakt, że większość chorych doświadczających ostrych reakcji anafilaktycznych zarówno po raz pierwszy jak i kolejny (w przypadku nawrotu) wymaga hospitalizacji.</p> <p>Powyższe wątpliwości są uzasadnione ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dane ze <i>Szczeklik 2012</i>: „Chorzy, u których objawy anafilaksji nie są ograniczone tylko do skóry, <b>powinni zostać przyjęci do szpitala</b>, nawet, jeśli zmiany zdają się ustępować, ponieważ mogą nawrócić po kilku godzinach w związku z późną fazą reakcji anafilaktycznej”;</li> <li>▪ dane przekazane przez NFZ (patrz rozdz. poniżej – <i>Wyniki analizy wnioskodawcy</i>), zgodnie z którymi wstrząs anafilaktyczny sprawozdano u 6024 osób w 2012 r.; 5774 osób w 2013 r. i <b>7116 osób w 2014 r.</b> (przy czym nie dookreślono, czy chodzi tylko o hospitalizację czy też o leczenie w innym trybie iż stacjonarny i czy nie dochodziło do wielokrotnego sprawozdania tego samego pacjenta w ramach leczenia w różnych jednostkach organizacyjnych szpitala).</li> </ul> <p>Według danych wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym (lata 2015, 2016 i 2017) w wariantach podstawowym hospitalizowanych będzie odpowiednio: <b>4432 osób</b>; 4801 osób; 5170 osób, zaś w scenariuszu nowym: <b>4202</b>; 4552 i 4902. Z drugiej strony – oszacowane w scenariuszu istniejącym i nowym dane odnośnie hospitalizacji nie odbiegają znacząco od przedstawionych przez wnioskodawcę dla scenariusza aktualnego (<b>4488</b> hospitalizacji w 2014 r. na podstawie statystyki JGP).</p>
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	<p>Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasu, uwzględniającym lata od 2015 (refundacja wnioskowanej technologii od 1 lipca) do 2017. Stwierdzono błędy w odniesieniu do szacowania wydatków ponoszonych na finansowanie leku w scenariuszu nowym w 2015 r. w perspektywie pacjenta (model: zakładka Wyniki, komórka H11). Wyniki przedstawione dla roku 2015 obejmują pierwsze pół roku, w którym wnioskowana technologia nie jest objęta refundacją (cała populacja docelowa ze scenariusza nowego ponosi pełny koszt) i pół roku refundacji leku (cała populacja docelowa ze scenariusza nowego ponosi częściowy koszt), co powoduje dwukrotne włączenie całej populacji.</p> <p>Ponadto, wykorzystano błędną informację (z analizy klinicznej wnioskodawcy ze str. 49) dotyczącą 14% odsetka hospitalizacji w grupie osób, które otrzymały adrenalinę (2 z 13 osób). Założenie to wykorzystano dla oszacowania odsetka hospitalizacji po wystąpieniu nawrotu anafilaksji w modelu (wartość prawidłowa to 2/13=15,4%). Przy założeniu, dokładnych odsetków wynikających z badania <i>Gold 2000</i> tj. 15,4% (2/13 osób) hospitalizowanych w grupie otrzymującej adrenalinę i 46,9% (15/32 osób) nieotrzymujących adrenaliny, oszczędności wynikające z hospitalizacji są mniejsze (tym samym koszty inkrementalne są większe).</p>

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 2016: 128 012 Rok 2017: 137 860
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	j.w.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Rok 2016: 11 158* Rok 2017: 12 016*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	j.w.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2016: 20 042** Rok 2017: 21 584**

\*przy założeniu, że 9% pacjentów z populacji docelowej wykupuje adrenalinę oraz że wszyscy wykupują 2 ampułko-strzykawki na rok

\*\*przy założeniu, że 16% pacjentów z populacji docelowej wykupuje adrenalinę oraz że wszyscy wykupują 2 ampułko-strzykawki na rok

#### Oszacowania liczebności pacjentów wg danych NFZ

Dane przekazane Agencji przez NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których sprawozdano wstrząs anafilaktyczny wraz z czynnikiem wywołującym przedstawia tabela poniżej. Należy mieć na uwadze możliwość wielokrotnego sprawozdania tego samego pacjenta w ramach leczenia w różnych jednostkach organizacyjnych szpitala (rozliczenie świadczenia u jednego chorego w kilku jednostkach).

Tabela 26. Liczba pacjentów, u których sprawozdano wstrząs anafilaktyczny wraz z czynnikiem wywołującym wg NFZ

Rozpoznanie ICD-10	2012 r.	2013 r.	2014 r.
T50.9: inne nie określone leki, substancje farmakologiczne i substancje biologiczne	1462	1576	1659
T63.2: jad skorpiona	3	4	4
T63.4 jad stawonogów	1834	1806	2442
T63.6: efekt toksyczny kontaktu z innymi zwierzętami morskimi	3	4	6
T63.9: efekt toksyczny kontaktu z nieokreślonym zwierzęciem jadowitym	344	232	229
T78.0: wstrząs anafilaktyczny wskutek reakcji na pożywienie	332	364	455
T78.2: wstrząs anafilaktyczny, nieokreślony	1885	1590	2075
T80.5: wstrząs anafilaktyczny wywołany surowicą	3	5	6
T88.6: wstrząs anafilaktyczny wskutek niekorzystnego efektu leczniczego leki prawidłowo podanego	158	193	240
<b>Razem</b>	<b>6 024</b>	<b>5 774</b>	<b>7 116</b>

Źródła: korespondencja z NFZ

#### Oszacowania liczebności pacjentów w opiniach ekspertów

Zdaniem eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii „(...) Najwięcej informacji w przedmiotowej sprawie wnoszą dane obrotu hurtowego w 2014 roku, uzyskane w URPLW MiPB. Skala przybliżonego obrotu hurtowego roztworami epinefryny w ampułkostrzykawkach o mocy 300 mcg/0,3 ml (Adrenalina WZF, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.) wynosiła w roku 2014 **50 570** ampułkostrzykawkę, a epinefryny o mocy 0,3 mg/dawkę (EpiPen Senior, Meda Pharma GmbH&CoKG) **4 547** ampułkostrzykawkę. W dawce odpowiedniej dla małych dzieci, to jest 0,15 mg/dawkę (EpiPen Jr, Meda Pharma GmbH&CoKG) pokazano obrót w liczbie opakowań 3 146 (...)” (Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii) – dane przekazane przez eksperta znacznie odbiegają od przekazanych przez wnioskodawcę dla lat 2012-2013 danych IMS (odpowiednio: **130 tys. przypadków anafilaksji i 100-120 przypadków zgonu**).

Należy podkreślić, iż zarówno przekazane przez wnioskodawcę dane IMS jak i dane przekazane przez eksperta nie były możliwe do weryfikacji. Natomiast w opinii innego eksperta „Częstość występowania anafilaksji oceniono na 1 przypadek na 300 osób i 1-3 zgony w przebiegu anafilaksji czy wstrząsu anafilaktycznego na milion mieszkańców, co w przybliżeniu daje około **130 tys. przypadków anafilaksji i 100-120 przypadków zgonu** w przebiegu anafilaksji w ciągu roku w odniesieniu do **40 milionów mieszkańców Polski**.” – dane te są spójne z założeniami wnioskodawcy odnośnie do całkowitej populacji mogącej zastosować lek.

Źródła: korespondencja z ekspertami

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	2016 r.	2017 r.
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszty leku Adrenalina WZF	0 zł	0 zł
Koszty hospitalizacji	2 496 573 zł	2 688 640 zł
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>2 496 573 zł</b>	<b>2 688 640 zł</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Koszty leku Adrenalina WZF		
Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Odpłatność: ryczałt		Odpłatność: 50%	
	2016 r.	2017 r.	2016 r.	2017 r.
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Koszty leku Adrenalina WZF				
Koszty hospitalizacji	2 366 984 zł	2 549 081 zł	2 366 984 zł	2 549 081 zł
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Perspektywa pacjenta</b>				
Koszty leku Adrenalina WZF				
Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
<b>ŁĄCZNIE</b>				

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

WARIANT PODSTAWOWY	Kategoria kosztów	Odpłatność: ryczałt		Odpłatność: 50%	
		2016 r.	2017 r.	2016 r.	2017 r.
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>					
	Koszty leku Adrenalina WZF				
	Koszty hospitalizacji	-129 590 zł	-139 559 zł	-129 590 zł	-139 559 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Perspektywa pacjenta</b>					
	Koszty leku Adrenalina WZF				
	Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>				

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Odpłatność: ryczałt		Odpłatność: 50%	
		2016 r.	2017 r.	2016 r.	2017 r.
WARIANT MINIMALNY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	Koszty leku Adrenalina WZF				
	Koszty hospitalizacji	-39 258 zł	-40 612 zł	-39 258 zł	-40 612 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>				
	<b>Perspektywa pacjenta</b>				
	Koszty leku Adrenalina WZF				
	Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>				
WARIANT MAKSYMALNY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	Koszty leku Adrenalina WZF				
	Koszty hospitalizacji	-264 721 zł	-305 708 zł	-264 721 zł	-305 708 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>				
	<b>Perspektywa pacjenta</b>				
	Koszty leku Adrenalina WZF				
	Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>				

**Wyniki analizy wpływu na budżet przy odpłatności ryczałtowej**

Według modelu wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie podstawowym spowoduje zmniejszenie kosztów ponoszonych na hospitalizację oraz wzrost

wydatków, które będą ponoszone w związku z finansowaniem kosztów ocenianej technologii. Analiza kosztów inkrementalnych wskazuje na wzrost wydatków w perspektywie płatnika publicznego w wysokości od [ ] w 2016 r. do [ ] w 2017 r. W perspektywie pacjenta nastąpi spadek wydatków ponoszonych na zakup wnioskowanego leku, co skutkować będzie oszczędnościami w wysokości od [ ] w 2016 r. do [ ] w 2017 r.

#### **Wyniki analizy wpływu na budżet przy odpłatności 50%**

Według modelu wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie kosztów ponoszonych na hospitalizację oraz wzrost wydatków, które będą ponoszone w związku z finansowaniem kosztów ocenianej technologii. Analiza kosztów inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego wskazuje na wzrost wydatków w wysokości od [ ] w 2016 r. do [ ] w 2017 r.

W perspektywie pacjenta szacowany jest spadek wydatków ponoszonych na zakup wnioskowanego leku wynoszący [ ] w 2016 r. do [ ] w 2017 r.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na uwagi Agencji do kilku parametrów przyjętych przez wnioskodawcę postanowiono przeprowadzić obliczenia własne. Wykaz zmienionych parametrów wraz z uzasadnieniem i obliczeniami przedstawiają tabela poniżej.

Tabela 31. Założenia Agencji

Założenie	Parametr w modelu wnioskodawcy	Zmieniony parametr	Uzasadnienie Agencji
Poziom odpłatności	Ryczałt / 50%	50%	W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uzasadnia kwalifikację do poziomu odpłatności: ryczałt tym, że "pacjent z ryzykiem anafilaksji powinien być zaopatrzony w adrenalinę w ampułkostrzykawce przez całe życie", zatem można uznać, że lek ten wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. W opinii Agencji, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, wnioskowana technologia powinna zostać zakwalifikowana do 50% poziomu odpłatności.
Liczba ampułkostrzykawek przypadająca na jednego pacjenta rocznie	2	4	Zdaniem Agencji przyjęte w analizie wnioskodawcy przyjęte założenie wydaje się być wartością niedoszacowaną w przypadku osób dorosłych ze względu na zalecane w wytycznych klinicznych dawkowanie (patrz rozdz. 3.1.1. <i>Intervencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu</i> ). Zasadność tej uwagi potwierdza informacja z przeglądu <i>Armstrong 2013</i> „ <i>Als should be replaced every 12 months, that adults require two Als at any one time, and that children require four (...) to keep two at school and two at home</i> ”. W odniesieniu do leku Adrenalina WZF, który zgodnie z ChPL można przechowywać przez 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25 st. C na dorosłego powinno przypadać rocznie 4 ampułkostrzykawki, zaś na dziecko: 8. Podobne podejście odnośnie do posiadania przy sobie dwóch dawek adrenaliny zaprezentowano w rekomendacji refundacyjnej HAS 2009, dotyczącej produktów leczniczych Epipen i Anapen.
Odsetek hospitalizacji po wystąpieniu nawrotu anafilaksji	14% - otrzymujący adrenalinę 47% - nieotrzymujący adrenaliny	15,4% - otrzymujący adrenalinę 46,9% - nieotrzymujący adrenaliny	Zastosowano do obliczeń dokładne dane podane w publikacji <i>Gold 2002</i> : „ <i>On the 32 occasions when the EpiPen was not given, admission to hospital occurred on 15 (47%) occasions compared with 2 of 13 (15%) occasions when the EpiPen was administered (p &lt;0,05)</i> ”.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy i warianty skrajne

	Kategoria kosztów	2016 r.	2017 r.
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszty leku Adrenalina WZF		
	Koszty hospitalizacji	-61 850 zł	-66 608 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Koszty leku Adrenalina WZF		
Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszty leku Adrenalina WZF		
	Koszty hospitalizacji	-18 737 zł	-19 383 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Koszty leku Adrenalina WZF		
Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszty leku Adrenalina WZF		
	Koszty hospitalizacji	-126 344 zł	-145 906 zł
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Koszty leku Adrenalina WZF		
Koszty hospitalizacji	0 zł	0 zł	
<b>ŁĄCZNIE</b>			

Według obliczeń własnych Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie kosztów ponoszonych na hospitalizację względem scenariusza istniejącego oraz wzrost wydatków, jakie będą ponoszone w związku z finansowaniem kosztów ocenianej technologii.

Analiza kosztów inkrementalnych wskazuje na wzrost wydatków w wysokości od [ ] w 2016 r. do [ ] w 2017 r. w wariantcie podstawowym.

W perspektywie pacjenta szacowane oszczędności pokrywają się z obliczeniami wnioskodawcy.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W opinii analityków Agencji, przedłożona analiza racjonalizacyjna nie zawierała przedstawienia rozwiązań, zgodnych z zapisami zawartymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji, ponieważ przedstawione w ramach analizy racjonalizacyjnej rozwiązania nie dotyczyły refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej do najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy zawierała propozycję przeprowadzenia kampanii społecznych i edukacji pacjentów i lekarzy w zakresie konieczności unikania czynników ryzyka, co skutkowało miało

zmniejszeniem odsetków nawrotu anafilaksji i generowania oszczędności z tytułu mniejszych odsetków pacjentów hospitalizowanych.

Wnioskodawca twierdzi, że z zapisu ustawy refundacyjnej „nie wynika jednoznacznie, że jedynym prawidłowym rozwiązaniem jest objęcie refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. Należy przedstawić rozwiązania dotyczące refundacji produktów, których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych. Określenie *obejmowanie refundacją* odnosi się do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej a nie do leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. Ustawa refundacyjna nie ustanawia zasad czy standardów przygotowania analiz racjonalizacyjnych i nie podaje jak powinno się je szczególnie interpretować. Przy proponowaniu rozwiązań zawartych w w/w analizach istotny jest aspekt etyczny – propozycje rozwiązań systemowych powinny dotyczyć wydatków na określony problem zdrowotny czy grupę limitową. Nie można, bowiem oczekiwać podejmowania decyzji związanych z przesuwaniem finansowania z jednego obszaru terapeutycznego do innego, gdyż jest to nieetyczne (zabieranie funduszy jednej grupie chorych, żeby sfinansować inną grupę).

(...) Zastosowany mechanizm jest dostosowany do złożonej specyfiki ocenianej jednostki chorobowej, a zatem analiza w pełni odpowiada na zakładany cel przeprowadzania analiz racjonalizacyjnych. Przedstawione zostało, zatem rozwiązanie dotyczące refundacji leku, którego objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikających z BIA. Podsumowując analiza jest zgodna z przytoczonymi zapisami ustawy refundacyjnej”.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się ściśle do ocenianego produktu leczniczego Adrenalina WZF. Odnaleziono natomiast rekomendacje, które odnoszą się do statusu refundacyjnego produktów zawierających adrenalinę (w dawce 300 mcg), które są wskazane do doraźnego zastosowania w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych (anafilaksji) i występują w formie autowstrzykiwacza (a nie ampułkostrzykawki jak ma to miejsce w przypadku Adrenaliny WZF):


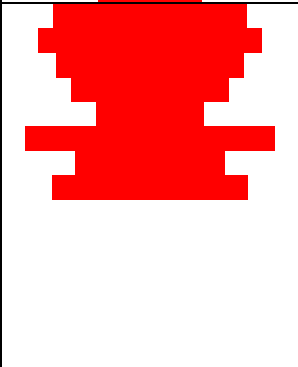
- HAS z 2014 r. (HAS 2014(1), HAS 2104(2)) dotyczących przedłużenia wcześniejszych wniosków (m.in. Anapen oraz EpiPen w dawce m.in. 0,3 mg/0,3 ml) zgodnie z którymi HAS rekomenduje refundowanie ww. produktów dostępnych na receptę, w wysokości 65%. W przypadku obu preparatów zwyczajową dawką stosowaną u osób dorosłych jest 300 mcg (podkreślono, że dawka ta może wymagać powtórzenia po około 10-15 minutach, m.in. u osób o dużej masie ciała). Dawka możliwa do zastosowania u dzieci to 150 mcg oraz 300 mcg – w zależności od masy ciała oraz decyzji lekarza. Takie same zalecenia refundacyjne HAS z 2011 r. odnaleziono dla preparatów Jext 150 i 300 mcg. W rekomendacji HAS z 2009 r. odnośnie do dawkowania podkreślono, że pacjent musi mieć przy sobie dwie dawki leku EpiPen 300 mcg,
- SMC z 2011 r.- produkt Jext (rekomendują refundowanie preparatu w dawkach 150 i 300 mcg – nie precyzują dawkowania zależnie od wieku/masy ciała);
- PTAC z 2014 r. - dokument rekomendujący adrenalinę bez wyszczególnienia produktu/dawki;
- PBAC z 2003, 2006 oraz 2010 r. – dokumenty rekomendujące zastosowanie m.in. EpiPen oraz Anapen 300 mcg (bez sprecyzowania dawkowania w zależności od wieku/masy ciała).

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Adrenalina WZF nie jest finansowany w żadnym z 31 krajów UE i EFTA, dla których przedstawiono dane.

## 11. Opinie ekspertów

Tabela 33. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Adrenalina WZF w leczeniu doraźnym nagłych przypadków ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii</b></p>	<p>1. „Adrenalina w ampułkostrzykawkach jest lekiem ratującym życie, przeznaczona do stosowania doraźnego, samodzielnie przez pacjenta w ostrych reakcjach anafilaktycznych 2. Aktualna lista leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku) nie obejmuje tej technologii medycznej 3. Ceny netto dostępnych w aptece ampułko – strzykawek, finansowane w 100% przez pacjentów wahają się od 41,23 do 196,57 PLN co oznacza że dla wielu pacjentów może być to cena zaporowa, która spowoduje, że pacjent nie wykupi leku w aptece.”</p>	<p>„Zwraca uwagę, że podmiot odpowiedzialny (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa) nie posiada w swoim portfolio dawki 150 mcg, co w przypadku finansowania ze środków publicznych ampułkostrzykawek (300 mg/0,3ml) , powiększy różnicę w cenie dla dorosłych w odniesieniu do dzieci. Aktualnie dla dzieci w wieku od pierwszego do piątego roku życia dostępny jest lek EpiPen JR w cenie netto 199,10 PLN za ampułkostrzykawkę. Należy rozważyć finansowanie zarówno leku dla młodszych dzieci, jak i dla dorosłych.”</p>	<p>„Adrenalina w ampułkostrzykawkach do stosowania doraźnego w anafilaksji powinna być finansowana ze środków publicznych. Decyzja o refundacji powinna być poprzedzona wnikliwą analizą tej technologii w kilku aspektach – czasie przydatności do użycia, temperatury przechowywania, łatwości użycia, a także dostępności leku w dawce, przeznaczonej dla dzieci. Należy mieć na uwadze, że lek jest stosowany w stanach zagrożenia życia, a dla opanowania anafilaksji często potrzebne jest podanie dwóch, a nawet trzech ampułek w krótkich odstępach czasu. Takie postępowanie może być konieczne w grupach szczególnego ryzyka, na przykład u chorych na astmę lub mastocytozę. Chory musi wówczas posiadać lek przy sobie. Właściwa technika podania jest również niezbędna dla osiągnięcia zamierzonego efektu leczniczego. Niestety posiadanie adrenaliny w ampułkostrzykawce nie zawsze zapobiega zgonowi pacjenta, a może to wynikać z nieskuteczności leku, złej techniki podania, opóźnienia w podaniu. W Polsce problemem może być też dość wysoka cena, przy relatywnie krótkim terminie ważności leku (6m). W mojej ocenie, wraz z receptą na epinefrynę w ampułkostrzykawce, pacjent powinien otrzymać szczegółowy plan postępowania w razie wystąpienia pierwszych objawów anafilaksji.”</p>
	<p>„Lek ratujący życie, stosowany w razie potrzeby, musi być szybko podawany zatem przede wszystkim w ramach samoleczenia.”</p>	<p>„Brak”</p>	<p>„Popieram”</p>
	<p>„Częstość występowania chorób alergicznych w Polsce szacuje się na ok. 40% (ECAP). Z roku na rok rośnie liczba przypadków najgroźniejszej postaci alergii – anafilaksji, zwłaszcza wśród dzieci i młodzieży. Do 20% takich przypadków to anafilaksja samoistna o nieustalonej przyczynie. Adrenalina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu anafilaksji i jedynym który może uratować życie pacjentów we wstrząsie anafilaktycznym. Ze względu na nieprzewidywalność wystąpienia jak i nasilenia reakcji anafilaktycznych pacjenci po epizodzie anafilaksji powinni stale nosić przy sobie ampułki z adrenaliną z możliwością natychmiastowego podania jej domięśniowo w razie nawrotu objawów anafilaksji.”</p>	<p>„Częstość ciężkich reakcji anafilaktycznych ze zgonami włącznie jest problemem marginalnym w porównaniu z liczbą zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, nowotworów czy urazów, w przypadku których konieczne byłoby pełne finansowanie ze środków publicznych.”</p>	<p>„Doświadczenia własne wskazują na stale rosnącą liczbę pacjentów szpitalnych oddziałów ratunkowych, izb przyjęć, z przypadkami ciężkiej anafilaksji po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe lub po spożyciu bliżej nieokreślonych alergenów pokarmowych, którzy odmawiają przyjęcia recepty na adrenalinę motywując to względami finansowymi. Adrenalina jest jedynym lekiem, który może uratować życie tych pacjentów przy nawrocie objawów. Z tego względu adrenalina w postaci ampułkostrzykawek powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2015 r., znak PLR.4600.318.2015.JM dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Adrenalina WZF (adrenalina), 1 amp.-strzyk. á 1 ml, roztw. do wstrzykiwań, 300 mcg/0,3 ml, EAN: 5909991069711;

we wskazaniu: „Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”. Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Zaproponowano kwalifikację leku do nowej grupy limitowej z poziomem odpłatności ryczałt (patrz komentarz Agencji w rozdziale 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*). Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Anafilaksja to ciężka, zagrażająca życiu, uogólniona lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergicznego lub niealergicznego). Nadwrażliwość to powtarzalne objawy podmiotowe i przedmiotowe wywołane przez ekspozycję na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe.

Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna (anafilaksja), w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu.

Postępowanie w anafilaksji i wstrząsie anafilaktycznym nie zależy od przyczyny. Chorzy, u których objawy anafilaksji nie są ograniczone tylko do skóry, powinni zostać przyjęci do szpitala, nawet jeśli zmiany zdają się ustępować, ponieważ mogą nawrócić po kilku godzinach w związku z późną fazą reakcji anafilaktycznej.

Postępowanie wstępne (jeżeli dane z szybko zebranego wywiadu i badania przedmiotowego uzasadniają podejrzenie anafilaksji lub wstrząsu anafilaktycznego - niezwłocznie rozpocząć leczenie):

- ocenić drożność dróg oddechowych, oddychanie, krążenie i przytomność,
- przerwać narażenie na substancję podejrzaną o wywołanie reakcji alergicznej,
- podać adrenalinę u osób z samoistnym krążeniem 0,5 mg we wstrzyknięciu domięśniowym (roztwór 1 mg/ml [1:1000] w zewnętrzną powierzchnię uda).

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla adrenaliny podawanej w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) w analizie wnioskodawcy wskazano brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego.

Wytyczne wskazują, że adrenalina podawana domięśniowo jest lekiem pierwszego wyboru (SAFAWG 2015, EAACI 2014, AAAAI 2014, PHAC 2014, RC 2012) lub lekiem, którego podanie nie powinno być opóźnione w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej (WAO 2013, ASCIA 2013) oraz podkreślają, że istotna jest droga podania adrenaliny (najlepsza domięśniowa), jednak tylko niektóre z wytycznych wprost zalecają zaopatrzenie pacjenta w autowstrzykiwacz z adrenaliną (SAFAWG 2015, AAAAI 2014, WAO 2013, ASCIA 2013, RC 2012, NICE 2011).

W opinii analityków Agencji nie istnieje alternatywna technologia finansowana ze środków publicznych dla adrenaliny stosowanej domięśniowo w ampułkostrzykawce do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji). W ramach wykazu leków refundowanych, finansowany jest produkt leczniczy Adrenalina WZF 0,1%, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (10 amp. a 1 ml), przy czym zgodnie z ulotką dla pacjenta, lek ten powinien być podawany przez lekarza. W opinii analityków Agencji, pomimo że lek Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym można stosować m.in. domięśniowo w anafilaksji, nie stanowi on komparatora względem ocenianej interwencji, ze względu na wskazanie rejestracyjne ocenianej technologii tj. leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych. Oceniany lek przeznaczony jest do samodzielnego podawania, co ma szczególne znaczenie, ze względu na szybkość rozwoju objawów anafilaksji, natomiast Adrenalina WZF 0,1% w ampułkach, powinna być podana przez lekarza, co wydłuża czas od momentu wystąpienia anafilaksji do podania adrenaliny.

### Skuteczność kliniczna

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań skuteczności praktycznej.

## Skuteczność praktyczna

W wyniku przeszukiwania baz danych nie odnaleziono żadnego badania RCT/CCT kwalifikującego się do oceny skuteczności. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono zatem następujące badania pierwotne:

- 3 badania retrospektywne:
  - *Fleming 2015* – badanie z grupą kontrolną oceniające wpływ wczesnego podania adrenaliny lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji,
  - *Simons 2009* – badanie analizujące skuteczność zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej,
  - *Gold 2000* - badanie, w którym opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance*;
- 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji: *Bock 2001*, *Sampson 1992*, *Pumphrey 2000*;
- 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana: *Topal 2013*, *Gallagher 2011*;
- 1 badanie obserwacyjne kohortowe oceniające bezpieczeństwo (incydenty sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnie, dożylnie, dożylnie - wlew ciągły) u pacjentów z anafilaksją: *Campbell 2015*;
- 2 dodatkowe badania RCT oceniające działania niepożądane adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu, dotyczące populacji z ryzykiem reakcji anafilaktycznej (badania te nie zostały włączone do oceny skuteczności ze względu na nieadekwatną populację i oceniane punkty końcowe): *Simons 1998*, *Simons 2002*.

Kluczowe wyniki tych badań zostały przedstawione poniżej:

### ✓ **Fleming 2015**

Istotnie statystycznie rzadziej hospitalizowane były osoby, którym podano adrenalinę w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej w porównaniu z osobami, które otrzymały adrenalinę później (17% vs 43%;  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano, że osoby, którym podano adrenalinę w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej miały istotnie statystycznie mniejszą szansę na hospitalizację w porównaniu z osobami, które otrzymały adrenalinę później (nieskorygowany wynik  $OR = 0,27$  [95% CI: 0,15; 0,52];  $p < 0,001$ ). Ponadto zaobserwowano, że osoby, którym podano adrenalinę w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej istotnie statystycznie krócej przebywały na SOR niż osoby, które otrzymały adrenalinę później (mediana długości pobytu na SOR wyniosła odpowiednio 3 i 4 godziny;  $p = 0,003$ ).

Dodatkowo – osoby, które posiadały przy sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu miały istotnie statystycznie większą szansę na jej wczesne podanie w momencie wystąpienia anafilaksji niż osoby, który nie posiadały autowstrzykiwacza ( $OR = 12,67$  [95% CI: 4,46; 35,96];  $p < 0,001$ ).

### ✓ **Simons 2009**

Po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu u osób z objawami anafilaksji zaobserwowano poprawę oddychania (u 40% osób), objawów ze strony gardła (u 18% osób), objawów skórnych (u 16% osób), objawów wstrząsu (u 8%) i objawów ze strony ust (6%).

Wykazano ponadto, że największy łączny odsetek pacjentów doświadczył ustąpienia objawów anafilaktycznych po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu do 30 minut po wystąpieniu objawów anafilaktycznych (74%). Brak poprawy po podaniu adrenaliny z autowstrzykiwacza zanotowano u 6% osób.

### ✓ **Gold 2000**

Z 45 przypadków epizodów anafilaksji 13 (29%) osób, które miało przy sobie autowstrzykiwacz z adrenaliną, podało ją w momencie wystąpienia anafilaksji. U 32 z 45 (71%) osób adrenalina w autowstrzykiwaczu nie została podana w momencie wystąpienia anafilaksji, przy czym większość tych osób - 22 osoby z 32 (69%) – miała autowstrzykiwacz z adrenaliną przy sobie.

Wśród 32 osób, u których adrenalina w autowstrzykiwaczu nie została podana w momencie wystąpienia anafilaksji, 15 osób (47%) otrzymało adrenalinę w szpitalnym oddziale ratunkowym lub podaną przez lekarza. Dla porównania: wśród 13 osób, które otrzymały adrenalinę z autowstrzykiwacza w momencie wystąpienia anafilaksji, 2 osoby (15%) otrzymały ją w szpitalnym oddziale ratunkowym lub podaną przez lekarza.

Wśród 32 osób, u których adrenalina w autowstrzykiwaczu nie została podana w momencie wystąpienia anafilaksji, 15 osób (47%) było hospitalizowanych w szpitalnym oddziale ratunkowym. Dla porównania: wśród 13 osób, które otrzymały adrenalinę z autowstrzykiwacza w momencie wystąpienia anafilaksji, 2 osoby (15%) były hospitalizowane w szpitalnym oddziale ratunkowym, co było wartością istotnie statystycznie mniejszą ( $p < 0,05$ ).

✓ **Bock 2001**

Spośród 32 zgonów u 4 osób zastosowano adrenalinę domięśniowo. Dziesięciu osobom podano adrenalinę późno, natomiast aż 12 osób w ogóle nie otrzymało adrenaliny. U 6 pacjentów nie było wiadomo czy otrzymali adrenalinę. Tylko 3 osoby posiadały przy sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej [3/32, (3%)]. U czwartej osoby, która szybko otrzymała adrenalinę, została ona podana z apteczki ratunkowej.

✓ **Sampson 1992**

W badaniu odnotowano, że spośród 6 odnotowanych zgonów z powodu anafilaksji spowodowanej pokarmem, u których objawy anafilaktyczne pojawiły się czasie od 3 do 30 minut, tylko u 2 osób podano adrenalinę w ciągu pierwszej godziny. W przypadkach odnotowanych zgonów czas podania adrenaliny od wystąpienia objawów anafilaktycznych wynosił od 25 do 180 minut.

W badaniu odnotowano, że wszystkie osoby, które przeżyły miały pierwsze objawy w ciągu 5 minut od styczności z alergenem i wszyscy oprócz jednego pacjenta otrzymali adrenalinę w ciągu 30 minut. Czas od wystąpienia pierwszych objawów anafilaktycznych do podania adrenaliny wynosił od 10 do 130 minut (przy czym po 130 minutach podano tylko u jednej osoby).

✓ **Pumphrey 2000**

Przedstawiono informację, że w latach 1992-1998 r. odnotowano 164 przypadki śmiertelne z powodu anafilaksji. Adrenalinę zastosowano w przypadku 62% śmiertelnych przypadków reakcji anafilaktycznej, przy czym tylko u 14% z nich adrenalina została podana przed zatrzymaniem oddychania/krążenia (ang. *cardiac/breathing arrest*).

✓ **Topal 2013**

Spośród 109 przypadków, 66 osobom przepisano adrenalinę w autowstrzykiwaczu. W okresie obserwacji 10 osób (9,2%) doświadczyło nawracającego epizodu anafilaktycznego. Dziewięć z nich miało przepisaną receptę na adrenalinę, 3 z nich ją nosiło przy sobie, natomiast tylko 1 osoba ją użyła.

✓ **Gallagher 2011**

Przedstawiono 26 przypadków osób z ryzykiem anafilaksji, z czego większość osób w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej nie użyła adrenaliny w autowstrzykiwaczu. Powodem nie był brak jej dostępności. Osiemnaście osób zgłosiło, iż posiadało w dłoni adrenalinę w autowstrzykiwaczu w trakcie epizodu anafilaksji jednak 11 z nich jej nie użyło. Efektywnie wstrzyknęły sobie adrenalinę 4 osoby. Trzy osoby zgłosiły nieefektywne użycie adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie reakcji anafilaktycznej. Tylko 1 osoba zgłosiła, iż nie posiadała leku przy sobie w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji. U kilku osób, które nie posiadały przy sobie adrenaliny, została ona podana przez pracowników pogotowia, pracowników szkoły lub członków rodziny.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Dane odnośnie do bezpieczeństwa zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano na podstawie badania *Campbell 2015*, badań *Simons 1998* i *2002* oraz opisu jednego przypadku (*Saff 1993*), którego nie opisano w ramach AWA.

✓ **Campbell 2015** – na podstawie badania obserwacyjnego kohortowego przedstawiono punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w zakresie:

- **Ryzyka przedawkowania:** nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania adrenaliny u pacjentów, którym podano ją w autowstrzykiwaczu lub domięśniowo we wstrzyknięciu. Cztery przypadki przedawkowania adrenaliny odnotowano u pacjentów, którym podano ją w postaci dożylniej.

▪ **Wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych:**

Odnotowano łącznie 3 incydenty sercowo-naczyniowe w grupie, w której podawano adrenalinę w autowstrzykiwaczu domięśniowo (245 osób). Incydenty sercowo-naczyniowe występowały rzadziej w grupie osób, u których zastosowano adrenalinę domięśniowo niż w grupie otrzymującej adrenalinę dożylnie: [4 incydenty sercowo-naczyniowe z 316 dawek adrenaliny podawanej domięśniowo (1,3%) vs 3 incydenty sercowo-naczyniowe z 30 dawek adrenaliny podawanej dożylnie (10%); p=0,006].

- ✓ **Simons 1998** - u dzieci nie odnotowano poważnych działań niepożądanych po wstrzyknięciu adrenaliny domięśniowo w autowstrzykiwaczu. Objawy po podaniu adrenaliny domięśniowo i podskórnie miały charakter przemijający i były to: drżenie (16 z 17 dzieci), bladość (14 z 17 dzieci), ból głowy (4 z 17 dzieci), mrowienie kończyn (3 z 17 dzieci) i nudności (1 z 17 dzieci).

✓ **Simons 2002**

- Wszystkie dzieci doświadczyły przynajmniej 1 przemijającego działania niepożądanego,
- u wszystkich z grupy otrzymującej Epipen w dawce 0,3 ml wystąpiła bladość, niepokój, drżenie oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe (kołatanie serca),

- odnotowano po 2 przypadki bólu głowy i nudności,
- u dziecka o wadze 21,5 kg zauważono znaczną bladość, drżenie, lęk, ból głowy, nudności, które trwały 10 minut po wstrzyknięciu adrenaliny. Wystąpiło u niego znaczne zwężenie naczyń krwionośnych, które trwało 105 minut po wstrzyknięciu adrenaliny,
- u innego dziecka ważącego 30 kg zaobserwowano bladość, drżenie i niepokój, które trwały 10 minut po wstrzyknięciu adrenaliny, ponadto obserwowano u niego wydłużenie odstępu QTc trwające 120 minut po iniekcji. W żadnym momencie badania u dziecka nie wystąpiło kołatanie serca, zawroty głowy lub omdlenia. Gdy następnie dziecko zostało przebadane przez kardiologa serce pracowało prawidłowo bez objawów zespołu wydłużonego QT.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Adrenalina WZF działania niepożądane występujące często, nawet po podaniu małych dawek adrenaliny to: kołatanie serca, tachykardia, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, bladość, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny.

Działania niepożądane, które występowały po zastosowaniu większych dawek adrenaliny lub u osób wrażliwych: zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków lub zatrzymanie czynności serca), nagły wzrost ciśnienia tętniczego (czasami prowadzący do krwotoku mózgowego) oraz skurcz naczyń (np. skóry, błon śluzowych, nerek).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Według analizy ekonomicznej wnioskodawcy, celem opracowania była „ocena opłacalności stosowania terapii preparatem zawierającym epinefrynę (Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”.

W ramach analizy wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Porównano następujące strategie: adrenalina podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml w formie ampułkostrzykawki do samodzielnego podania oraz brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego (adrenalina może być następnie podana dopiero przez personel medyczny).

W wyniku weryfikacji modelu ekonomicznego stwierdzono nieprawidłowości w uzyskiwanych wynikach, które wskazują na błędy w strukturze modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, w związku z czym w opinii analityków Agencji wszelkie wyniki uzyskane za pomocą elektronicznego modelu wnioskodawcy cechują się niską wiarygodnością.

Wyniki obliczeń własnych Agencji przy użyciu modelu ekonomicznego wnioskodawcy wskazują, iż przy założeniu poziomu odpłatności 50%, strategia obejmująca przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania „SC plus AI” jest efektywna kosztowo względem opcji braku tej recepty, tj. „SC no AI” - wartość ICUR, z perspektywy NFZ waha się od 28 589,02 PLN/QALY do 47 043,81 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej od 57 132,82 PLN/QALY do 94 031,42 PLN/QALY w zależności od analizowanej populacji pacjentów. Według oszacowań, strategia obejmująca przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania „SS plus AI” nie jest efektywna kosztowo względem opcji braku tej recepty, tj. „SS no AI” zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej - wartość ICUR, z perspektywy NFZ waha się od 170 856,51 PLN/QALY do 217 821,94 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej od 341 599,57 PLN/QALY do 435 507,42 PLN/QALY w zależności od analizowanej populacji pacjentów.

Według obliczeń własnych Agencji przy użyciu modelu ekonomicznego wnioskodawcy, dla założonego poziomu odpłatności 50%, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adrenalina WZF z perspektywy wspólnej wynosi od 10,11 PLN do 90,70 PLN w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Według analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, celem opracowania było „oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji epinefryny (Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej,

w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku Adrenalina WZF w ampułkostrzykawce na Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych". Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasu.

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono, że wnioskowana technologia nie jest refundowana w populacji docelowej oraz scenariusz nowy, w którym założono, że adrenalina jest refundowana z odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej, nowej grupy limitowej. Jako dodatkowy wariant rozważono finansowanie leku z odpłatnością 50%.

Wnioskodawca zakłada następujące przejmowanie udziałów wnioskowanej technologii w rynku w wysokości 16% względem braku wykupywania adrenaliny.

Wyniki analizy inkrementalnej według obliczeń własnych Agencji z założeniem 50% odpłatności wskazują, że objęcie refundacją leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. w wariantcie podstawowym,
- od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. w wariantcie minimalnym,
- od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. w wariantcie maksymalnym.

W perspektywie płatnika szacowane oszczędności określono w wysokości:

- od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. w wariantcie podstawowym,
- od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. w wariantcie minimalnym,
- od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. w wariantcie maksymalnym.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie złożono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się ściśle do ocenianego produktu leczniczego Adrenalina WZF.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
<b>ChPL WZF</b>	<b>Adrenalina</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Adrenalina WZF, sprawdzone pod względem merytorycznym dn.21.11.2008 r.
<b>ERC 2010</b>		Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A. i in., <i>European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary</i> , <i>Resuscitation</i> 81 (2010) 1219–1276
<b>Kurek 2011</b>		Kurek M. :Anafilaksja [W:] Fala A. (red.) <i>Alergia, choroby alergiczne, astma</i> , s.483-508, tom II, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2011
<b>Szczeklik 2012</b>		Kruszewski J.: <i>Anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny s. 1956-1961 [W:] Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012</i> . Kraków 2012
Analiza kliniczna		
<b>AAAAI 2014</b>		Campbell R.L., Li J.T.C., Nicklas R.A. i in., <i>Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter</i> , <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 113 (2014) 599e608
<b>Armstrong 2013</b>		Armstrong N.A., Wolff R., van Mastrigt G. i in., <i>Systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis</i> . <i>Health Technol Assess.</i> 2013 Apr;17(17):1-117
<b>ASCIA 2013</b>		<i>Australasian society of clinical immunology and allergy inc., Acute management of anaphylaxis Guidelines</i> , 2013
<b>Bock 2001</b>		Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. <i>Fatalities due to anaphylactic reactions to foods</i> , <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001 Jan;107(1):191-3
<b>Campbell 2015</b>		Campbell R.L., Bellolio M.F., Knutson B.D., <i>Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine</i> , <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2015 Jan-Feb;3(1):76-80
<b>Choo 2007</b>		Choo K., Sheikh A., <i>Action plans for the long-term management of anaphylaxis: systematic review of effectiveness</i> . <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 2007, 37, 1090–1094
<b>Dhami 2014</b>		Dhami S., Panesar S.S., Roberts G. i in., <i>Management of anaphylaxis: a systematic review</i> . <i>Allergy.</i> 2014 Feb;69(2):168-75
<b>EAACI 2014</b>		Muraro A., Roberts G., Worm M i in., <i>Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> , <i>Allergy</i> 69 (2014) 1026–1045
<b>ERC 2010</b>		Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A. i in., <i>European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary</i> , <i>Resuscitation</i> 81 (2010) 1219–1276
<b>Fleming 2015</b>		Fleming J.T., Clark S., Camargo C.A. Jr, Rudders S.A., <i>Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization</i> , <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2015 Jan-Feb;3(1):57-62
<b>Gallagher 2011</b>		Gallagher M., Worth A., Cunningham-Burley S., Sheikh A., <i>Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK</i> . <i>Clin Exp Allergy</i> 2011 Jun;41(6):869-77
<b>Gold 2000</b>		Gold M.S., Sainsbury R., <i>First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen)</i> , <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2000 Jul;106 (1 Pt 1):171-6
<b>NICE 2011</b>		<i>NICE clinical guideline 134, Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode, December 2011</i>
<b>PHAC 2014</b>		<i>Health Agency of Canada, Canadian Immunization Guide Part 2, April 2014</i>
<b>PRC 2010</b>		Soar J., Perkins G.D., Abbas G. i in., <i>Zatrzymanie krążenia – postępowanie w sytuacjach szczególnych: zaburzenia elektrolitowe, zatrucia, tonięcie, przypadkowa hipotermia, hipertermia, astma, anafilaksja, zabiegi kardiochirurgiczne, urazy, ciąża, porażenie prądem</i> , <i>Wytyczne resuscytacji 2010</i>
<b>Pumphrey 2000</b>		Pumphrey R.S., <i>Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions</i> . <i>Clin Exp Allergy</i> , 2000 Aug;30 (8):1144-50
<b>RC 2012</b>		<i>Working Group of the Resuscitation Council (UK), Emergency treatment of anaphylactic reactions, Guidelines for healthcare providers, January 2008, Annotated with links to NICE guidance July 2012</i>
<b>Rubin 2014</b>		Rubin T., Clayton J., <i>Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment.</i> , <i>BMC Pediatrics</i> 2014, 14:158
<b>SAFAWG 2015</b>		Levin M.E., Gray C.L., Goddard E. i in., <i>South African food allergy consensus document 2014</i> , <i>SAMJ</i> January 2015, Vol. 105, No. 1
<b>Sampson 1992</b>		Sampson H.A., Mendelson L., Rosen J.P., <i>Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents</i> , <i>N Engl J Med.</i> 1992 Aug 6;327(6):380-4
<b>Sheik 2010</b>		Sheikh A., Shehata Y.A., Brown S.G.A. i in., <i>Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review)</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 30 November 2010
<b>Sheik 2012</b>		Sheikh A., Simons F.E.R., Barbour V. i in., <i>Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews: August 2012</i>
<b>Simons 1998</b>		Simons F.E., Roberts J.R., Gu X. i in., <i>Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis</i> . <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1998 Jan;101(1 Pt 1):33-7
<b>Simons 2002</b>		Simons F.E., Gu X., Silver N.A. i in., <i>EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis</i> , <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2002 Jan;109(1):171-5
<b>Simons 2009</b>		Simons F.E., Clark S., Camargo C.A. Jr., <i>Anaphylaxis in the community: learning from the survivors</i> , <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009 Aug;124(2):301-6
<b>Saff 1993</b>		Saff R., Nahhas A., Fink J.N., <i>Myocardial infarction induced by coronary vasospasm after self-administration of epinephrine</i> , <i>Ann Allergy.</i> 1993 May;70(5):396-8.
<b>Topal 2013</b>		Topal E., <i>Epidemiological and Clinical Features of Anaphylaxis: Single Center Experience with 109 Children</i> . <i>Pediatric allergy, immunology, and pulmonology</i> Volume 26, Number 2, 2013
<b>WAO 2013</b>		Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Dimov V. i in., <i>World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base</i> , <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2013;162:193–204
Analiza ekonomiczna, Analiza wpływu na budżet		
<b>Adrenalina ulotka</b>		Adrenalina WZF 0,1%, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, ulotka dla pacjenta

<b>dla pacjenta</b>	
<b>Armstrong 2013</b>	Armstrong N.A., Wolff R., van Mastrigt G. i in., Systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis. <i>Health Technol Assess.</i> 2013 Apr;17(17):1-117
<b>ChPL Adrenalina WZF</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Adrenalina WZF, sprawdzone pod względem merytorycznym dn.21.11.2008 r.
<b>Fleming 2015</b>	Fleming J.T., Clark S., Camargo C.A. Jr, Rudders S.A., Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization, <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2015 Jan-Feb;3(1):57-62
<b>Gold 2000</b>	Gold M.S., Sainsbury R., First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen), <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2000 Jul;106 (1 Pt 1):171-6
<b>GUS 2011</b>	Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r.; Kraków 2011 <a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziemy_w_polsce_2009.pdf">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziemy_w_polsce_2009.pdf</a> (dostęp: 24.04.2015 r.)
<b>HAS 2009</b>	Haute Autorite de Sante, TRANSPARENCY COMMITTEE, EPIPEN 0.15 mg/0.3 mL, solution for injection in prefilled syringe (Auto-Injector), EPIPEN 0.30 mg/0.3 mL, solution for injection in prefilled syringe (Auto-Injector), 27 May 2009
<b>Oude Elberink 2009</b>	Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE; Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings; <i>Clin Exp Allergy.</i> 2009 Jun;39(6):883-9.
<b>Simons 2009</b>	Simons F.E., Clark S., Camargo C.A. Jr., Anaphylaxis in the community: learning from the survivors, <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009 Aug;124(2):301-6
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>HAS 2009</b>	Haute Autorite de Sante, TRANSPARENCY COMMITTEE, EPIPEN 0.15 mg/0.3 mL, solution for injection in prefilled syringe (Auto-Injector), EPIPEN 0.30 mg/0.3 mL, solution for injection in prefilled syringe (Auto-Injector), 27 May 2009
<b>HAS 2011</b>	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Jext 150 microgrammes, Jext 300 micogrammes, 27 avril 2011
<b>HAS 2014(1)</b>	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Anapen 0,15 mg/0,3 ml, Anapen 0,30 mg/0,3 ml, Anapen 0,50 mg/0,3 ml, 23 avril 2014
<b>HAS 2014(2)</b>	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Epipen 0,15 mg/0,3 ml, Epipen 0,30 mg/0,3 ml, 8 janvier 2014
<b>PBAC 2003</b>	June 2003 PBAC Outcomes – Positive Recommendation, Positive Recommendations made by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee in June 2003
<b>PBAC 2006</b>	March 2006 PBAC Outcomes Positive Recommendations, Recommendations made by the PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) in March 2006 relating to the listing of drugs on the PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme)
<b>PBAC 2010</b>	March 2010 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Outcomes Positive Recommendations
<b>PTAC 2014</b>	PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) meeting held on 8 & 9 May 2014
<b>SMC 2011</b>	Scottish Medicines Consortium, Provide advice about the status of all newly licensed medicines, Jext 150 and 300 microgram
<b>Strony internetowe</b>	
<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf</a> (dostęp: 09.04.2015 r.)	
<a href="http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search">http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search</a> (dostęp: 09.04.2015 r.)	
<a href="http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf">http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf</a> (dostęp: 17.04.2015 r.)	
<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf</a> (dostęp: 20.04.2015 r.)	
<a href="http://www.waojournal.org/content/4/2/13">http://www.waojournal.org/content/4/2/13</a> (dostęp: 13.04.2015 r.)	
<a href="https://www.erc.edu/index.php/guidelines_download_2005/en/">https://www.erc.edu/index.php/guidelines_download_2005/en/</a> (dostęp: 13.04.2015 r.)	
<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Adrenalina_WZF0_0_1_1.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Adrenalina_WZF0_0_1_1.pdf</a> (dostęp: 24.04.2015 r.)	
<a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziemy_w_polsce_2009.pdf">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziemy_w_polsce_2009.pdf</a> (dostęp: 24.04.2015 r.)	

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████, Analiza problemu decyzyjnego epinefryny (Adrenalina WZF) w leczeniu dorażnym, nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), NUEVO HTA;
- Zal. 2. ██████████, Przegląd systematyczny epinefryny (Adrenalina WZF) w ampułkostrzykawce w leczeniu dorażnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), NUEVO HTA;
- Zal. 3. ██████████, Analiza ekonomiczna epinefryny (Adrenalina WZF) w leczeniu dorażnym w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), NUEVO HTA;
- Zal. 4. ██████████, Analiza wpływu na budżet epinefryny (Adrenalina WZF) w leczeniu dorażnym, w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), NUEVO HTA;
- Zal. 5. ██████████, Analiza racjonalizacyjna dla leku Adrenalina WZF, NUEVO HTA;
- Zal. 6. ██████████, Epinefryna (Adrenalina WZF) w leczeniu dorażnym, w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) – odpowiedź na pismo znak PLR.4600.318.2015.JM.