

Analiza ekonomiczna epinefryny
(*Adrenalina WZF®*)
w leczeniu doraźnym w nagłych
przypadkach ostrych reakcji
alergiczných (anafilaksji)

Analiza ekonomiczna

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	2
1. INDEKS SKRÓTÓW.....	4
2. STRESZCZENIE	6
3. CEL OPRACOWANIA.....	9
4. METODYKA.....	10
4.1. Strategia analityczna.....	10
4.2. Problem decyzyjny.....	10
4.2.1. Populacja (P).....	11
4.2.2. Interwencja (I).....	11
4.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)	11
4.2.4. Efekty zdrowotne (O)	13
4.3. Perspektywa.....	14
4.4. Horyzont czasowy.....	14
4.5. Dyskontowanie.....	14
4.6. Próg opłacalności [1].....	14
5. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	16
5.1. Efektywność kliniczna	16
5.2. Bezpieczeństwo.....	17
5.3. Technika analityczna.....	18
6. OCENA KOSZTÓW I ZUŻYTYCH ZASOBÓW	21
6.1. Koszty epinefryny	22
6.2. Koszty opieki standardowej	24
6.3. Koszty opieki specjalistycznej	24
6.4. Koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia nawrotu.....	31
6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	32
7. MODELOWANIE.....	33
7.1. Opis modelu	33
7.2. Założenia modelu.....	36
7.3. Parametry i dane wejściowe modelu.....	39
7.3.1. Parametry efektywności klinicznej	39
7.4. Walidacja modeli.....	53
8. PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	54
8.1. Analiza koszty-konsekwencje	54
8.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	57
8.2.1. Populacja osób dorosłych	57
8.2.1. Populacja dzieci.....	59
9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	62
9.1. Jednokierunkowa i wielokierunkowa analiza wrażliwości	62
9.1.1. Założenia.....	62
9.1.2. Wyniki wraz z analizą progową	64
9.2. Analiza scenariuszy skrajnych	89
9.2.1. Założenia.....	89
9.2.2. Wyniki.....	90
9.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	96
9.3.1. Założenia.....	96

9.3.2. Wyniki.....	98
10. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	103
10.1. Źródła danych.....	103
10.1.1. Analizy ekonomiczne	103
10.1.2. Użyteczności	104
10.2. Etapy selekcji publikacji	104
10.3. Zidentyfikowane publikacje.....	105
10.3.1. Analizy ekonomiczne	105
10.3.1. Użyteczności	108
11. OGRANICZENIA	110
12. DYSKUSJA	111
13. WNIOSKI	114
14. ZAŁĄCZNIKI	115
14.1. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych	115
14.2. Refundowane preparaty zawierające prednizon oraz cetyryzynę	117
14.3. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	120
14.4. Urzędowa marża detaliczna [31].....	123
14.5. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	123
14.6. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	130
15. SPIS TABEL	132
16. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	134
17. REFERENCJE.....	135
18. WKŁAD PRACY	138

1. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim (lub innym)	W języku polskim
AI	<i>adrenaline injector</i>	adrenalina we wstrzykiwaczu
AOTM	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
CUA	<i>Cost-utility analysis</i>	Analiza koszty-użyteczność
ChPL	-	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Defined Daily Dose	definiowana dzienna dawka
EAN	European Article Number	Europejski kod towarowy
EBM	evidence based medicine	wiarygodne dowody naukowe
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>	Międzynarodowa klasyfikacja chorób
ICUR	<i>incremental cost-utility ratio</i>	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
MZ	-	Minister Zdrowia
NICE		
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, interventions, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
QALY	<i>quality-adjusted-life-years</i>	lata życia skorygowane o jakość
SC	<i>standard care</i>	leczenie standardowe
SC no AI	<i>standard care no AI</i>	leczenie standardowe oraz brak recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania
SC plus AI	<i>standard care plus AI</i>	leczenie standardowe plus wypisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania
SS	<i>specialist service</i>	leczenie specjalistyczne (w poradni alergologicznej)
SS no AI	<i>specialist service no AI</i>	leczenie specjalistyczne (w poradni alergologicznej) oraz brak recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania

Skrót	W języku angielskim (lub innym)	W języku polskim
SS plus AI	<i>specialist service plus AI</i>	leczenie specjalistyczne (w poradni alergologicznej) plus wypisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa organizacja zdrowia

2. Streszczenie

<p>Cel analizy</p>	<p>Ocena opłacalności stosowania terapii preparatem zawierającym epinefrynę (<i>Adrenalina WZF®</i>, 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.</p> <p>Efektywność kosztów i efektów epinefryny (<i>Adrenalina WZF®</i>) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. W analizie porównano schematy postępowania w przypadku ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) tj. leczenie standardowe (wizyta u lekarza POZ)/ leczenie specjalistyczne (wizyta u specjalisty) plus przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania <i>versus</i> leczenie standardowe/ leczenie specjalistyczne plus nie przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez tych lekarzy.</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [31].</p> <p>Standardy leczenia ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) oraz opinia eksperta medycznego (w drodze konsultacji bezpośrednich [19, 29, 30].</p> <p>Przegląd systematyczny <i>Armstrong 2013</i> [3] wykonany dla <i>National Institute for Health Research</i>, z którego zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń. Raport ten stanowi podstawę wytycznych <i>NICE</i> [20].</p> <p>Obowiązujące zasady rozliczania i finansowania świadczeń, publikowane na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia, Ministerstwa Zdrowia w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ (wraz z załącznikami) oraz opublikowanych rozporządzeń [12, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39].</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie <i>TreeAge Pro®</i>. Zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-utility analysis</i>, CUA). Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci oraz dorosłych (przygotowano jeden model w programie <i>TreeAge</i> z możliwością wyboru populacji).</p> <p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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). <p>Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty epinefryny, opieki standardowej i specjalistycznej oraz koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia nawrotu choroby.</p> <p>Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>, QALY), a wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>, ICUR).</p> <p>Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości, a także analizę scenariuszy skrajnych. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną.</p>

Populacja osób dorosłych

W dożywnym horyzoncie czasowym w populacji osób dorosłych w przypadku zastosowania „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI” uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 17,89; 16,96; 18,11 i 17,87 QALY (różnica „SC plus AI” versus „SC no AI” wynosi 0,93 QALY; natomiast różnica „SS plus AI” versus „SS no AI” wynosi 0,25 QALY).

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Całkowite koszty leczenia standardowego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia standardowego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (766,41 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z anafilaksją pokazują, że leczenie standardowe obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia standardowego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez lekarza POZ. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SC no AI” schematem „SC plus AI” wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SC plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Całkowite koszty leczenia [redacted] 663,79 PLN/ 3 753,95 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia specjalistycznego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (2 337,29 PLN/ 2 346,56 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z anafilaksją pokazują, że leczenie specjalistyczne obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce przez alergologa, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia specjalistycznego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SS no AI” schematem „SS plus AI” wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SS plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

Populacja dzieci

W dożywnym horyzoncie czasowym w populacji dzieci w przypadku zastosowania „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI” uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 21,94; 20,84; 22,20 i 21,92 QALY (różnica „SC plus AI” versus „SC no AI” wynosi 1,10 QALY; natomiast różnica „SS plus AI” versus „SS no AI” wynosi 0,28 QALY).

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Całkowite koszty leczenia standardowego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia standardowego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (790,49 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci z anafilaksją pokazują, że leczenie standardowe obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia standardowego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez lekarza POZ. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SC no AI” schematem „SC plus AI” wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SC plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

Wyniki

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Całkowite koszty leczenia specjalistycznego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia specjalistycznego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (3 737,69 PLN/ 3 746,97 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej). Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci z anafilaksją pokazują, że leczenie specjalistyczne obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce przez alergologa, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia specjalistycznego nieobejmującego przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SS no AI” schematem „SS plus AI” wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SS plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

Wyniki

W wyniku leczenia doraźnego ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) z udziałem adrenaliny w ampułkostrzykawkach do samodzielnego podania wydawanej na receptę (produktu leczniczego *Adrenalina WZF®*, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml) w porównaniu do braku zastosowania adrenaliny (braku wypisanej recepty) uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w dożywotnim horyzoncie czasowym zarówno, gdy pacjent jest objęty leczeniem standardowym (lekarz POZ) jak i specjalistycznym (lekarz alergolog).

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce (119 577 PLN/QALY) należy uznać, że leczenie „SC plus AI” oraz „SS plus AI” stanowi strategię wysoce efektywną kosztowo w porównaniu do „SC no AI” oraz „SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej, gdy miarą efektu jest QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym (ICUR < 39 859 PLN).

Adrenalina powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia życia. Podanie domięśniowe adrenaliny jest najlepsze dla większości osób, które używają adrenaliny w leczeniu anafilaksji.

Objęcie refundacją zwiększyłoby szansę na skuteczne 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.

Adrenalina jest najważniejszym lekiem w wyprowadzeniu chorego z reakcji anafilaktycznej, brak bezwzględnych przeciwwskazań do jej zastosowania.

Wnioski

3. Cel opracowania

Celem opracowania jest 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 ostrej reakcji alergicznej (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.

Efektywność kosztów i efektów epinefryny (*Adrenalina WZF®*) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. W analizie porównano schematy postępowania w przypadku ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji) tj. leczenie standardowe (wizyta u lekarza POZ)/ leczenie specjalistyczne (wizyta u specjalisty) plus przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania *versus* leczenie standardowe/leczenie specjalistyczne plus nie przepisanie recepty przez tych lekarzy na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Polpharma Sp. z o.o.*

4. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoeconomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 4.01.2010 roku [2]) oraz Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 14.1).

4.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model przygotowany w programie *TreeAge Pro*[®] skonstruowany na podstawie odnalezionej analizy ekonomicznej wykonanej w innym kraju (strategia 1 wg wytycznych AOTM [2]). Wybór strategii analitycznej był podyktowany brakiem danych umożliwiającym modelowanie przebiegu choroby na podstawie opracowanej *de novo* oceny efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [21].

Podstawowe źródła danych na podstawie, których określono główne założenia oraz parametry analizowane w modelu stanowił przegląd systematyczny *Armstrong 2013* [3] (rozdział 10.3).

4.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego dla epinefryny 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 [21].

Analiza dotyczy preparatu zawierającego epinefrynę: *Adrenalina WZF*[®], roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml (kod EAN: 5909991069711).

4.2.1. Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek *Adrenalina WZF*[®] w ampułkostrzykawce należy stosować 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 [6]. A zatem każdy chory z epizodem anafilaksji w historii choroby powinien być już zaopatrzony w receptę na adrenalinę [7] tak, aby w momencie wystąpienia ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i żądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej (zgodnie z ChPL [6]) mógł sobie samodzielnie wstrzyknąć adrenalinę.

Populację docelową stanowią pacjenci ≥ 6 roku życia, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja), wywołane przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również pacjenci z anafilaksją samoistną. Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 7.3.1.1. Populacja docelowa jest zgodna z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [6] oraz z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

4.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją terapeutyczną jest epinefryna (adrenalina) podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml w formie ampułkostrzykawki do samodzielnego podania. U dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg: zazwyczaj stosuje się 300 mikrogramów (0,3 ml) [6].

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 [6].

4.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy

wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [2].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [24].

Zgodnie ze schematem postępowania terapeutycznego zaproponowanym w przeglądzie systematycznym *Armstrong 2014* [3] przygotowanym dla NICE istnieją 4 możliwe schematy postępowania u pacjentów z wcześniejszym epizodem anafilaktycznym:

- opieka standardowa (wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, lekarz POZ) bez wypisania recepty na adrenalinę podawaną domięśniowo w ampułkostrzykawce;
- opieka standardowa (wizyta u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) plus wypisanie recepty na adrenalinę podawaną domięśniowo w ampułkostrzykawce;
- opieka specjalistyczna (wizyta u alergologa) bez przepisania recepty na adrenalinę domięśniowo w ampułkostrzykawce;
- opieka specjalistyczna (wizyta u alergologa) plus przepisanie adrenaliny domięśniowo w ampułkostrzykawce.

Wyżej przedstawione schematy postępowania zostały potwierdzone przez eksperta medycznego [redacted] (w drodze konsultacji bezpośrednich), jako schematy terapeutyczne mające zastosowanie również w polskiej praktyce medycznej.

Zgodnie ze światowymi [26] i europejskimi [19] 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. Ponadto, adrenalina w ampułkostrzykawkach lub autowstrzykiwaczu do samodzielnego podawania, wstrzykiwana wyłącznie domięśniowo jest uznana za lek pierwszego wyboru w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego.

Wg opinii eksperta medycznego [redacted] nie ma alternatywnego leku dla adrenaliny podawanej w ampułkostrzykawce lub autowstrzykiwaczu w leczeniu doraźnym, ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji).

Adrenalina może być również podawana podskórną, domięśniowo, dożylnie lub w postaci nebulizacji. W przypadku wystąpienia objawów anafilaksji (reakcja \geq II°) należy niezwłocznie podać adrenalinę domięśniowo, za pomocą ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza. Podanie adrenaliny domięśniowo jest lepiej tolerowane przez pacjentów, ze względu na możliwość powikłań

sercowo-naczyniowych, niż podanie dożylnie, które wymaga czasu na założenie dostępu żylnego. Adrenalinę podaje się dożylnie w przypadkach pełnoobjawowego wstrząsu anafilaktycznego tylko w formie rozcieńczonej. W przypadku podawania adrenaliny podskórnej jej czas uwalniania się jest również wolniejszy od podania domięśniowego. W przypadku obturacji górnych lub dolnych dróg oddechowych adrenalina może być podawana dodatkowo w postaci nebulizacji, co prowadzi do zmniejszenia obrzęku błony śluzowej i rozkurczu oskrzeli [16].

Mając na uwadze światowe i europejskie wytyczne kliniczne leczenia anafilaksji oraz opinię eksperta medycznego możemy 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.

Zgodnie ze schematem postępowania w leczeniu epizodów anafilaksji przy braku dostępu do adrenaliny (nie przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce lub przy jej braku w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej) należy niezwłocznie zadzwonić na pogotowie ratunkowe, a adrenalina może być następnie podana przez personel medyczny [19, 26].

W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji można uznać 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). Wybór interwencji alternatywnej stanowi aktualną praktykę kliniczną i został potwierdzony przez eksperta medycznego [REDACTED]

4.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life-Years, QALY*), a wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTM miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego oraz przeżycie całkowite.

4.3. 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).

4.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Pomimo, że oceniane interwencje są stosowane do krótkotrwałego użytku, dożywotni horyzont czasowy jest najbardziej odpowiedni, aby uchwycić pełny wpływ leczenia. Założono, że średni wiek w populacji leczonych wynosi 30 lat dla populacji osób dorosłych oraz 6 lat dla dzieci [3]. Górną granicę wieku pacjenta ustalono na poziomie 100 lat (wykorzystane w analizie dane GUS o śmiertelności w populacji ogólnej podane są do wieku 100 lat). Istotne decyzje terapeutyczne powiązane są z dożywotnim horyzontem czasowym. Ponadto porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność tak, więc zasadne jest rozpatrywanie dożywotniego horyzontu czasowego.

4.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych [2]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [2, 24]:

- ❖ 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- ❖ 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- ❖ 5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.6. Próg opłacalności [1]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [31] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości

trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 opublikowane w dniu 5 listopada 2014 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2014 r., poz. 1043) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określona została na kwotę 39 859 PLN, wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN),

Tym samym kwota 119 577 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia 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 o 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., poz. 388) [24]).

5. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników zdrowotnych zaczerpniętych z odnalezionej w drodze przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej *Armstrong 2013* [3] (patrz rozdział 10.3) wykonanej dla *National Institute for Health Research*, z której zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń (raport ten stanowi podstawę wytycznych *NICE* [20]). Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez NUEVO HTA [21] dla epinefryny podawanej domięśniowo 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.

5.1. Efektywność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania retrospektywne [21]. Pierwsze z grupą kontrolną (*Fleming 2015*) oceniające wpływ wczesnego podania adrenaliny lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji, drugie badanie (*Simons 2009*) analizujące skuteczność zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej oraz trzecie badanie (*Gold 2000*), w którym opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance* [21].

Zidentyfikowano również 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej (*Block 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000*) opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji [21].

Ponadto, odnaleziono 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej (*Topal 2013, Gallagher 2011*) analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana [21].

Populacja włączona do zidentyfikowanych badań jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z populacją zawartą we wniosku refundacyjnym.

Wyniki oceny efektywności klinicznej wykazały, iż epinefryna w ampułkostrzykawce jest skuteczna w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) [21]:

- ❖ Epinefryna podana w ampułkostrzykawce domięśniowo w momencie reakcji anafilaktycznej niezależnie od czynnika wyzwalającego (pokarm, owady, leki, nieznane) powodowała ustąpienie objawów anafilaktycznych <5 minut u 25% osób. Ustąpienie objawów od 5-10 minut doświadczyło 23% osób, a od 11-30 minut 26% osób (*Simons 2009*).
- ❖ Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu domięśniowo wpływało na zmniejszenie odsetka hospitalizacji z powodu reakcji anafilaktycznej (*Gold 2000*). Dzieci, którym wstrzyknięto adrenalinę w autowstrzykiwaczu były hospitalizowane rzadziej (14%) niż dzieci, którym nie podano adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej (47%).
- ❖ W badaniu (*Bock 2001*) spośród 32 odnotowanych zgonów, 10 osób wstrzyknęło sobie adrenalinę zbyt późno, natomiast aż 12, u których wystąpił zgon, nie otrzymało adrenaliny w ogóle.
- ❖ Opóźnienie w podaniu adrenaliny istotnie zwiększa ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji (*Sampson 1992, Bock 2001, Pumphrey 2000*).
- ❖ Ponadto, ryzyko hospitalizacji było znamienne statystycznie mniejsze w grupie, której podano adrenalinę wcześniej, w porównaniu do grupy, której podano adrenalinę później (*Fleming 2015*).
- ❖ Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu przyczyniało się do poprawy pierwszych objawów anafilaktycznych, w tym u 40% osób po wstrzyknięciu adrenaliny zauważono poprawę oddychania, u 18% poprawę ze strony gardła oraz skóry (*Simons 2009*).
- ❖ We wszystkich analizowanych badaniach zaobserwowano niski wskaźnik *compliance* (czyli związek pomiędzy zastosowaniem przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu, a użycie jej w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej) (*Fleming 2015, Gold 2000, Topal 2013, Gallagher 2011*).

5.2. Bezpieczeństwo

Żadne z badań włączonych do analizy głównej analizujące skuteczność kliniczną, nie oceniało bezpieczeństwa stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu.

Odnaleziono wyłącznie 1 badanie (*Campbell 2015*) oceniające bezpieczeństwo (incydenty sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnym, dożylnym, dożylnym - wlew ciągły) u pacjentów z anafilaksją, które włączono do analizy głównej.

Wyniki oceny efektywności klinicznej wykazały, iż epinefryna w ampułkostrzykawce jest bezpieczna w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) [21]:

- ❖ Z 245 dawek adrenaliny podawanej za pomocą autowstrzykiwacza domięśniowo zaobserwowano wyłącznie 3 incydenty sercowo-naczyniowe (*Campbell 2015*).
- ❖ Ponadto, autorzy badania podkreślili, iż epinefryna podawana domięśniowo jest bezpieczna i powinna być stosowana w początkowym etapie leczenia epizodów anafilaksji (*Campbell 2015*).

5.3. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTM [2] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty-efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

Obraz kliniczny anafilaksji jest bardzo różny - także u tego samego chorego każdy epizod może wyglądać inaczej - na przykład czas od ekspozycji na czynnik wywołujący (wyzwalający) do rozwoju objawów może wahać się od minut do godzin. Objawy anafilaksji mogą być łagodne, samoograniczające się, ale mogą też w ciągu kilku minut prowadzić do zgonu.

W odnalezionej analizie ekonomicznej, której PICO jest zbieżne z niniejszą oceną, zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-utility analysis*, CUA). [3]. Biorąc pod uwagę powyższe zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była również CUA. Miara wyników zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTM miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego oraz przeżycie całkowite. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR.

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

Odniesienie do art.13 Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie

zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania". W przypadku analizowanego leku w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [31].

W rzadziej występujących chorobach, o zmiennym obrazie klinicznym, takich jak anafilaksja trudniej uzyskuje się wiarygodne dowody naukowe (EBM - *evidence based medicine*). Większość leków stosowanych w przypadku tej ciężkiej reakcji alergicznej, takich jak adrenalina, leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, są znane od ponad 50 lat zostały, więc wprowadzone na długo przed pojawieniem się w medycynie pojęcia EBM. W piśmiennictwie dotyczącym adrenaliny odnaleziono wyłącznie badanie niskiej jakości, w tym m.in. badania obserwacyjne, serie przypadków [21]. Hipotetycznie należy przyjąć, że wynika to z wielu problemów związanych z reakcją anafilaktyczną. Większość przypadków pojawia się w sposób nieprzewidywalny w środowisku pozamedycznym, a część z nich również w jednostkach służby zdrowia. Poza tym należy pamiętać, że anafilaksja to stan zagrożenia życia. Przeprowadzenie badania kontrolowanego w tej grupie chorych wiąże się z wieloma problemami, takimi, jak uzyskanie świadomej zgody, kwestia odmowy zastosowania możliwej opcji terapeutycznej w stanie zagrożenia życia, możliwość uzyskania zgody na zastosowanie *placebo*. Uzyskiwanie świadomej zgody jest regulowane §26 Deklaracji Helsińskiej tj. "w stanie zagrożenia życia świadoma zgoda w badaniu powinna być uzyskana tak szybko jak to jest możliwe od pacjenta lub jego opiekuna prawnego". Nie jest wymagana zgoda bezpośrednia. Zapis ten generalnie umożliwia przeprowadzanie randomizowanych, kontrolowanych badań, jednak Deklaracja Helsińska nie jest dokumentem prawnym, a etycznym. Moc prawną mają zgody Unii Europejskiej, a one stanowią, że chory musi być poinformowany o badaniu zanim zostanie do niego włączony, co na chwilę obecną w praktyce wyklucza przeprowadzanie takich badań [15].

Należy podkreślić, iż przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego punktu widzenia [28]. Głównym problemem etycznym jest

potencjalne opóźnienie leczenia, które jest nie do przyjęcia w stanie klinicznym, który może doprowadzić do zgonu w ciągu kilku minut. W przypadku anafilaksji wywołanej lekami mediana czasu do zatrzymania akcji serca jest raportowana do 5 minut, w ciągu 15 minut występuje w przypadku anafilaksji wywołanej jadem owadów oraz do 30 minut w anafilaksji wywołanej pokarmem. Doprowadzenie do zgonu często przypisywane jest zbyt późnym wstrzyknięciem adrenaliny.

Ze względu na liczne ograniczenia w przeprowadzaniu badań randomizowanych w anafilaksji (trudności etyczne, kliniczne i logistyczne) analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, ponieważ takich badań nie przeprowadzono, a zatem nie ma zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

6. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem doraźnym w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- koszty epinefryny (lek *Adrenalina WZF*[®] w ampułkostrzykawce podawany domięśniowo);
- koszty opieki standardowej;
- koszty opieki specjalistycznej;
- koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia nawrotu;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do wyceny jednostkowej zużytych zasobów: leków oraz świadczeń medycznych, wykorzystano obowiązujące zasady rozliczania i finansowania świadczeń, publikowane na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących w 2015 roku:

- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z późniejszymi zmianami [31].
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. [23].
- 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24].
- Zarządzenie 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia

warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [36] wraz z załącznikami [33].

- Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [39] wraz z załącznikami [34, 35].
- Zarządzenie Nr 3/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna [37] wraz z załącznikami [32].

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Zużycie zasobów dla analizowanych strategii leczenia terapii opracowano z wykorzystaniem odnalezionej analizy ekonomicznej stanowiącej podstawę wytycznych NICE [3], które były następnie weryfikowane pod kątem praktyki klinicznej przez polskiego eksperta medycznego w drodze konsultacji bezpośrednich ([REDACTED]) oraz dostępnej literatury medycznej dotyczącej analizowanej tematyki. Taka metodologia pozyskiwania danych dotyczących zużycia zasobów pozwala na wiarygodne, aktualne oszacowanie kosztów związanych z leczeniem anafilaksji w Polsce.

6.1. Koszty epinefryny

Epinefryna w ampułkostrzykawce (lek *Adrenalina WZF*[®] w ampułkostrzykawce podawany domięśniowo) do samodzielnego podawania nie znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych (100% kosztów ponosi świadczeniobiorca) [23].

Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej [31], realistyczny okres rozpoczęcia finansowania terapii epinefryną w ampułkostrzykawce w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego wyznaczono na lipiec 2015 r. Cenę hurtową preparatu *Adrenalina WZF*[®] w ampułkostrzykawce obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę *Polpharma Sp. z o.o.*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [22] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [31].

Tabela 1 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu *Adrenalina WZF*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Źródła danych
<i>Adrenalina WZF</i> [®] , roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml (kod EAN: 5909991069711)	█	█	█	[firma Zlecająca, 22, 31]

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Adrenalina WZF*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [31] przy założeniu, że preparat *Adrenalina WZF*[®] stanowi podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej. Na podstawie Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków [31] przyjęto, że analizowany lek będzie wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 2 Cena detaliczna oraz koszt jednostkowy preparatu *Adrenalina WZF*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Cena jednostkowa [PLN/ampułkostrzykawkę]	
					Persp. NFZ	Persp. wspólna
<i>Adrenalina WZF</i> [®] , roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml (kod EAN: 5909991069711)	█	█	█	█	█	█

*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 54), persp. - perspektywa

Osoba, która choć raz przeżyła reakcję anafilaktyczną, zawsze już powinna mieć przy sobie ampułkostrzykawkę z adrenaliną [19, 30, opinia eksperta medycznego]. Zgodnie z ChPL w obowiązującym terminie ważności dopuszcza się przechowywanie leku przez okres 6 miesięcy [6]. Rocznie pacjentom są przepisywane 2 ampułkostrzykawki zawierające adrenalinę. Jedynie u dzieci z anafilaksją wywołaną przez pokarmy zaleca się przepisanie rocznie 4 ampułkostrzykawek (opinia eksperta medycznego).

Tabela 3 Zużycie ampułkostrzykawek zawierających epinefrynę

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba ampułkostrzykawek przypadająca na pacjenta rocznie (dorośli i dzieci, za wyjątkiem dzieci z anafilaksją na pokarmy)	2	opinia eksperta medycznego (█)
Liczba ampułkostrzykawek przypadająca na pacjenta (<18 r. ż) z anafilaksją na pokarmy rocznie	4	█, [6]

6.2. Koszty opieki standardowej

Leczenie standardowe (SC) zdefiniowano, jako wizytę u lekarza podstawowej opieki specjalistycznej oraz brak skierowania do leczenia specjalistycznego w poradni alergologicznej.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 3/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna [37] wydatki związane ze świadczeniami lekarza POZ finansowane są zgodnie z roczną stawką kapitulacyjną (Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 3/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2015 r. – „Wartości stawek kapitulacyjnych, porad, ryczałtów i punktu w POZ od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 r.” [32]). W stosunku do świadczeniobiorcy zadeklarowanego do lekarza POZ, stawka kapitulacyjna korygowana jest współczynnikiem odpowiednim do: grupy wiekowej, w której świadczeniobiorca się znajduje, albo charakteru miejsca pobytu świadczeniobiorcy albo, w przypadku leczenia chorób przewlekłych określonych wykazem stanowiącym załącznik do umowy, odpowiednim dla zdefiniowanej rozpoznaniem, wg klasyfikacji ICD-10, przyczyny udzielonej porady/udzielonych porad [37]. Kwota należności za udzielanie świadczeń finansowanych metodą kapitulacyjną stanowi sumę dwunastych części iloczynu liczby świadczeniobiorców i kapitulacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących [37]. Należność z tytułu realizacji świadczeń wypłacana jest raz w miesiącu na podstawie wystawionego przez świadczeniodawcę rachunku i nie jest uzależniona od liczby pacjentów korzystających ze świadczeń lekarza POZ w danym okresie rozliczeniowym. W związku z powyższym, należy zwrócić uwagę na fakt, że zarówno płatnik publiczny (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) jak i pacjent, z perspektywy, których wykonano niniejszą analizę, nie będą ponosić dodatkowych kosztów związanych z poradą lekarza POZ. Dlatego też do wydatków poniesionych na leczenie w przypadku anafilaksji nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z wizytą u lekarza POZ.

6.3. Koszty opieki specjalistycznej

Zgodnie z opisem schematu leczenia w analizie *Armstrong 2013* [3] oraz na podstawie opinii eksperta medycznego ([REDACTED]) przyjęto, że opieka specjalistyczna składa się z:

- Wizyty u lekarza POZ, na której wydawane jest skierowanie do poradni specjalistycznej (świadczenia w zakresie alergologii).
- 2 wizyt w poradni alergologicznej w ramach, których potwierdzona zostaje przyczyna anafilaksji, pacjent zostaje pouczony o konieczności unikania

czynnika wyzwalającego, zostaje przepisana recepta lub nie (w wyniku zaniedbania) na adrenalinę do samodzielnego podania, oraz pacjent i rodzice (w przypadku dzieci) zostają przeszkoleni do samodzielnego podania adrenaliny w ampułkostrzykawce. W przypadku dzieci i młodzieży przyczyna anafilaksji zostaje najczęściej określana w szpitalu.

- W przypadku pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na pokarmy kolejne wizyty odbywają się, co 2 lata (u dzieci co rok). Ponieważ pacjent zgłasza się po receptę na adrenalinę co 6 miesięcy (w przypadku wszystkich rodzajów anafilaksji), koszt kolejnej wizyty będzie już uwzględniony.
- Osoby uczulone na jad owadów mogą zostać poddane immunoterapii swoistym jadem owadów (VIT, ang. *venom immunotherapy*). Około 60% chorych decyduje się na leczenie, 20% z nich przerywa terapię przed zakończeniem leczenia (założono, że część chorych przerywa terapię po 1 roku leczenia).
- W przypadku chorych z anafilaksją o podłożu idiopatycznym około 50% pacjentów przyjmuje prednizon przez około 2-3 miesięcy.

Wizyty w poradni alergologicznej

Diagnostyka anafilaksji opiera się głównie na wywiadzie i badaniu przedmiotowym w trakcie zdarzenia. Z praktyki klinicznej wynika, że dostępne badania laboratoryjne mające potwierdzać rozpoznanie nie są zadowalające [15]. Wyceny świadczeń ambulatoryjnych dokonano na podstawie Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [39].

W analizie przyjęto, że wizyta w poradni alergologicznej wraz z odpowiednimi badaniami (np. ocena działania czynnika swoistego (testy alergiczne) - co najmniej 10 alergenów, kod 99.801) będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu, które zgodnie z Zarządzeniem Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zostało wycenione na 7 punktów [34, 35].

Tabela 4 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni alergologicznej

Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych	Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* (min; max) [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenia w zakresie alergologii	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu 5.30.00.0000012	7	10,26 (7,68; 12,6)	71,82 (53,76; 88,20)	[12, 35, 39]
Świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu 5.30.00.0000012	7	9,69 (7,68; 12,40)	67,83 (53,76; 86,8)	

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (świadczenia w zakresie alergologii i alergologii dla dzieci) [12]

Liczbę wizyt w poradni alergologicznej określono na podstawie analizy Armstrong 2013 [3]. Wartości te zostały zweryfikowane przez eksperta medycznego ([REDACTED]). Ponieważ adrenalina jest przepisywana, co 6 miesięcy, w analizie założono, że następne wizyty u alergologa w celu przepisania recepty będą odbywały się co 6 miesięcy.

Tabela 5 Liczba wizyt ambulatoryjnych w poradni alergologicznej

Czynnik wyzwalający anafilaksję	Dzieci	Dorośli	Źródła danych
Leki	0* + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	2 + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	opinia eksperta medycznego, analiza Armstrong 2013 [3]
Pokarmy	0* + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	2 + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	
Owady	0* + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	2 + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	
O podłożu idiopatycznym	0* + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	2 + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	

*na podstawie opinii eksperta medycznego założono, że w przypadku dzieci i młodzieży przyczyna anafilaksji zostaje najczęściej określana w szpitalu

Hospitalizacja dzieci

Zgodnie z praktyką medyczną w Polsce (opinia medyczna [REDACTED]) dzieci i młodzież w celu potwierdzenia przyczyny anafilaksji wymagają hospitalizacji. Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiącego załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [33]. Średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń szpitalnych równą 52 PLN, obliczono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dostępnego na stronie internetowej NFZ [12]. W kalkulacji uwzględniono dane pochodzące ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015.

Tabela 6 Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży w celu potwierdzenia przyczyny anafilaksji

Choroba podstawowa	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Źródła danych
Anafilaksja	P13 Alergie (5.51.01.0014013)	52	52,00	2 704,00	6	10	[opinia eksperta, 12, 33]

Immunoterapia swoistym jadem owadów (VIT)

Po opanowaniu ostrych objawów anafilaksji, chorzy, którzy mieli wskazania do wykonania badań diagnostycznych i spełniają kryteria kwalifikacji do immunoterapii swoistej, powinni być bezwzględnie objęci tą metodą leczenia. Immunoterapia poprzez wpływ na podłoże immunologiczne reakcji uczuleniowej stanowi jedyny znany sposób leczenia przyczyny anafilaksji, a nie tylko jej objawów. Za dolną granicę wieku u dzieci przyjmuje się 5. rok życia; u chorych dorosłych nie ma górnej granicy wiekowej leczenia. Zasadą leczenia jest podawanie stopniowo zwiększanej dawki wyciągu alergenowego jadu, na który chory jest uczulony tak, aby wytworzyć stan tolerancji układu odpornościowego. Przed rozpoczęciem immunoterapii należy chorego zapoznać z kompletną pisemną informacją o tej metodzie leczenia, z uwzględnieniem jej potencjalnych działań ubocznych i wymaganej dyscypliny leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia chory musi wyrazić na nie pisemną zgodę. Rozróżnia się 2 etapy leczenia w swoistej immunoterapii. Pierwszy, podczas którego stopniowo zwiększa się dawkę alergenu (faza wstępna immunoterapii), aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, oraz drugi, kiedy podaje się każdorazowo tę samą dawkę, tak zwaną dawkę podtrzymującą. Faza wstępna immunoterapii może trwać różnie długo zależnie od wyboru schematu leczenia. [13]. Znane są następujące schematy [13]:

1. konwencjonalny (trwa kilkanaście tygodni)
2. modyfikowany szybki, klasterowy (trwa kilka tygodni)
3. szybki (trwa kilka dni)
4. ultraszybki (trwa kilkanaście godzin).

Wybór metody zależy od okoliczności i doświadczeń ośrodka, w którym prowadzone jest leczenie. Dawka podtrzymująca w alergii na jad owadów wynosi 100 g, co odpowiada mniej więcej 2 użądleniom pszczoły i kilkunastu-kilkudziesięciu użądleniom osy. Leczenie trwa 3–5 lat, choć w przypadku niektórych chorych, zwłaszcza uczulonych na jad pszczoły, może trwać znacznie dłużej. [13].

W Polsce immunoterapia jest rozliczana w ramach grup JGP wg kodu ICD-10 Z51.6 Odczulenie na alergeny. W tabeli poniżej przedstawiono wyceny świadczeń na podstawie, których rozliczana będzie immunoterapia. Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiącego załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [33]. Średnią wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń szpitalnych równą 52 PLN, obliczono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dostępnego na stronie internetowej NFZ [12]. W kalkulacji uwzględniono dane pochodzące ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015.

Tabela 7 Hospitalizacja związana z immunoterapią

Parametr	Dzieci	Dorośli	Źródła danych
Nazwa grup JGP (kod grupy)	P13 Alergie (5.51.01.0014013)	S33 Choroby alergiczne > 17 r.ż. (5.51.01.0016033)	[opinia eksperta medycznego, 12, 33]
Średnia wartość punktu [PLN]	52,00	52,00	
Wartość punktowa – hospitalizacja	52	40	
Wartość punktowa hospitalizacji <2 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	10	10	
Koszt hospitalizacji [PLN]	2 704,00	2 080,00	
Koszt hospitalizacji <2 dni [PLN]	520,00	520,00	

Na podstawie opinii eksperta medycznego ([REDACTED]) do oszacowania kosztów przyjęto, że faza wstępna immunoterapii trwa kilka dni (schemat szybki). Następnie w pierwszym roku leczenia dawkę podtrzymującą podaje się co 4 tygodnie (koszt hospitalizacji <2 dni), w okresie pomiędzy 2. a 5. rokiem leczenia – co 6 tygodni [13].

Tabela 8 Koszty hospitalizacji związanej z immunoterapią

Populacja	Dzieci	Dorośli	Źródła danych
Pierwszy rok immunoterapii – faza wstępna [PLN]	2 704,00	2 080,00	[opinia eksperta medycznego, 12, 13, 33]
Pierwszy rok immunoterapii – faza podtrzymująca, co 4 tygodnie [PLN]	520,00	520,00	
2-5 rok immunoterapii – faza podtrzymująca, co 6 tygodni [PLN]	520,00	520,00	

Leki stosowane w przypadku anafilaksji o podłożu idiopatycznym

U chorych z anafilaksją o podłożu idiopatycznym z częstymi epizodami zaleca się dodatkowo stosowanie leków o właściwościach immunomodulacyjnych [3, 27]. Należą do nich glikokortykosteroidy systemowe (prednizon) oraz leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna) [7, 27].

Prednizon jest finansowany w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową pacjenta do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania [23]. Szczegółową

charakterystykę preparatów zawierających prednizon zamieszczono w załączniku 14.2 (Tabela 52). Do oszacowania kosztów leczenia prednizonem wybrano produkt zawierający najwyższą dawkę (*Encorton*[®], tabl., 20 mg, 20 szt.), biorąc pod uwagę dawkowanie leku w profilaktyce anafilaksji o podłożu idiopatycznym (tj. 60-100 mg [3, 27]).

Tabela 9 Koszty prednizonu

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa, dawka, postać, opakowanie	Liczba mg/opakowanie	Koszt za opakowanie [PLN]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Prednizon/ <i>Encorton</i> [®] , tabl., 20 mg, 20 szt.	400	~19,43 (19,433)	27,95	[23]

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem prednizonu przedstawionym w analizie *Armstrong 2013* [3] oraz publikacji *Simons 2010* [27], przyjęto, że pacjenci z częstymi epizodami (tj. ok. 50% chorych, patrz Tabela 23) przez 1 tydzień terapii codziennie rano zażywają dawkę 60-100 mg (średnio 80 mg), a następnie dawka zostaje zmniejszona do 60 mg dziennie przez okres 2-3 miesięcy. Dla dzieci <14 r.ż zalecana dawka prednizonu waha się od 1-5 mg/kg mc. [11]. Przy założeniu średniej dawki wynoszącej 3 mg/kg mc. oraz najniższej możliwej wagi ciała 30 kg (zgodnie z ChPL dla epinefryny) dawka początkowa u dziecka <14 r.ż. wynosi ok. 85-90 mg prednizonu. A zatem będzie ona tożsama z zaleceniami dawkowania przyjętymi w modelu dla osób dorosłych.

Tabela 10 Zużycie oraz średni koszt prednizonu przypadający na pacjenta

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba mg na opakowanie leku <i>Encorton</i> [®] , tabl., 20 mg, 20 szt.	400	
Koszt za opakowanie zawierające 400 mg prednizonu z perspektywy NFZ [PLN]	~19,43 (19,433)	[23]
Koszt za opakowanie zawierające 400 mg prednizonu z perspektywy wspólnej [PLN]	27,95	
Dawkowanie leku	80 mg przez 7 dni, następnie 60 mg przez 2-3 miesięcy (tj. średnio przez 76 dni - 365/12x2,5)	[3, 27]
Zużycie leku [mg]	5 120	kalkulacja własna (80x7dni +60x76dni)
Liczba zużytych opakowań leku <i>Encorton</i> [®] , tabl., 20 mg, 20 szt.	~13 (12,8)	kalkulacja własna (5 120/400)

Parametr	Wartość	Źródła danych
Koszt z perspektywy NFZ przypadający na pacjenta [PLN]	252,63	kalkulacja własna (13x19,433 PLN)
Koszt z perspektywy wspólnej przypadający na pacjenta [PLN]	363,35	kalkulacja własna (13x27,95 PLN)

Cetyryzyna jest finansowana w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania [23]. Szczegółową charakterystykę preparatów zawierających cetyryzynę – stałe postaci farmaceutyczne zamieszczono w załączniku 14.2 (Tabela 52). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt za DDD (dzienną dawkę dobową leku ustalaną przez WHO tj. 10 mg [4]) z perspektywy pacjenta (lek *Cetirizine Genoptim*[®], tabl. powł., 10 mg, 30 szt., koszt za DDD z perspektywy NFZ jest również dla tego leku najniższy).

Tabela 11 Koszty cetyryzyny

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa, dawka, postać, opakowanie	Wielkość DDD [4]	Koszt za opakowanie [PLN]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
<i>Cetirizine Genoptim</i> [®] , tabl. powł., 10 mg, 30 szt.	10 mg	9,98	14,26	[23]

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem cetyryzyny przedstawionym w publikacji *Simons 2010* [27] oraz na podstawie indeksu leków Medycyny Praktycznej [11], przyjęto, że pacjenci z częstymi epizodami (tj. ok. 50% chorych, patrz Tabela 23) zażywają dawkę 10 mg dziennie (dorośli i dzieci po 12. rż. 10 mg 1 x/d.; dzieci 6.-12. rż.; dzieci >30 kg mc. – 10 mg 1 x/d) przez okres 2-3 miesięcy. Równocześnie Ci chorzy stosują również prednizon.

Tabela 12 Zużycie oraz średni koszt cetyryzyny przypadający na pacjenta

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba DD na opakowanie leku <i>Cetirizine Genoptim</i> [®] , tabl. powł., 10 mg, 30 szt.	30	[23]
Koszt za opakowanie zawierające 400 mg prednizonu z perspektywy NFZ [PLN]	9,98	
Koszt za opakowanie zawierające 400 mg prednizonu z perspektywy wspólnej [PLN]	14,26	

Parametr	Wartość	Źródła danych
Dawkowanie leku	10 mg przez 2-3 miesięcy (tj. średnio przez 76 dni - 365/12x2,5)	[11, 27]
Zużycie leku [mg]	760	kalkulacja własna (10x76dni)
Liczba zużytych opakowań leku <i>Cetirizine Genoptim®</i> , tabl. powł., 10 mg, 30 szt.	~3 (2,53)	kalkulacja własna (760/300)
Koszt z perspektywy NFZ przypadający na pacjenta [PLN]	29,95	kalkulacja własna (3x9,98PLN)
Koszt z perspektywy wspólnej przypadający na pacjenta [PLN]	42,78	kalkulacja własna (3x14,26 PLN)

W tabeli poniżej zestawiono łączne koszty leków stosowanych w przypadku anafilaksji o podłożu idiopatycznym w zależności od przyjętej perspektywy. W modelu założono na podstawie *Armstrong 2013* [3], że tylko część pacjentów będzie otrzymywała te leki (pacjenci z częstymi nawrotami ok. 50% chorych [3]).

Tabela 13 Zestawienie kosztów leków stosowanych w przypadku anafilaksji idiopatycznej przypadających na pacjenta

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Koszt prednizonu przypadający na pacjenta	252,63	363,35
Koszt cetyryzyny przypadający na pacjenta	29,95	42,78
Łącznie	282,58	406,13

6.4. Koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia nawrotu

Leczenie reakcji anafilaktycznych obejmuje działania ogólne, mające na celu zapobieganie dalszej ekspozycji na czynnik wyzwalający oraz niwelujące wstrząs, obejmuje też leczenie objawowe. Lekiem pierwszego wyboru w przypadku każdej reakcji anafilaktycznej ocenionej na \geq II° według klasyfikacji ciężkości jest adrenalina i powinna być podana jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów [16]. Poza podaniem adrenaliny konieczne jest oczywiście wezwanie pogotowia ratunkowego, ponieważ niezbędna może być dalsza pomoc choremu i jego obserwacja. Po opanowaniu objawów leczeniem ambulatoryjnym chory powinien być jeszcze obserwowany w warunkach szpitalnych przez okres, co najmniej 48 godzin ze względu na

możliwość wystąpienia reakcji dwufazowej, a także powikłań wstrząsu, niewydolności oddechowej, niewydolności nerek, zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) czy uszkodzeń narządowych [16] (hospitalizacja <2 dni).

Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego Katalogu Grup stanowiącego załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [33] (patrz Tabela 7).

Tabela 14 Hospitalizacja w przypadku wystąpienia nawrotu anafilaksji

Populacja	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni – typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Dzieci	P13 Alergie (5.51.01.0014013)	10	52,00	520,00	[opinia eksperta medycznego, 12, 33]
Dorośli	S33 Choroby alergiczne > 17 r.ż. (5.51.01.0016033)	10	52,00	520,00	

6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

U chorych z wszystkich grup wiekowych rekomendowanym miejscem do podania adrenaliny jest przednioboczna powierzchnia uda (głowa boczna mięśnia czworogłowego uda). Podanie domięśniowe charakteryzuje się wysoką skutecznością (czas do osiągnięcia szczytu stężenia leku w krwi jest krótszy – 8 minut vs 34 minuty, a stężenie leku jest wyższe w porównaniu z wartościami osiąganymi przy podaniu podskórnym) oraz wysokim profilem bezpieczeństwa [7]. Obserwowane w niektórych przypadkach łagodne objawy niepożądane, jak tachykardia, błądź, ból głowy nie mają istotnego znaczenia. Korzyści wynikające z podania adrenaliny przeważają nad ryzykiem zdarzeń niepożądanych [7]. Biorąc pod uwagę powyższe nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

7. Modelowanie

7.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej epinefryny (analiza dotyczy preparatu *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 skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro 2013* z dożywotnim horyzontem czasowym. Został on oparty na modelu opisanym w przeglądzie systematycznym *Armstrong 2013* [3] (patrz rozdział 10.3) wykonanym dla *National Institute for Health Research*, z którego zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń. Raport ten stanowi podstawę wytycznych NICE [20].

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu 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 [29]; 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 [6]), 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.

Populację wyjściową w modelu stanowili pacjenci ≥ 6 r.ż., u których wystąpił epizod anafilaksji w historii choroby (niezależnie od przyczyny) wymagający leczenia w sytuacjach nagłych. W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia anafilaksji oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez eksperta medycznego (taki schemat postępowania terapeutycznego ma zastosowanie również w Polsce). Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci oraz dorosłych (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru populacji oraz perspektywy).

Model Markowa składa się z różnych stanów zdrowotnych i symuluje możliwe zdarzenia zdrowotne w hipotetycznej kohorcie pacjentów z anafilaksją wymagających leczenia w sytuacjach nagłych. Model początkowo dzieli kohortę zgodnie z ich wyjściowym ryzykiem zdarzeń (nazywanym „prawdopodobieństwem czynników wyzwalających”), na cztery główne przyczyny wystąpienia anafilaksji: leki (w tym również leki biologiczne, szczepionki i środki znieczulające), owady (ukąszenia, użądlenia), pokarmy oraz o podłożu idiopatycznym [29]. W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść opisanymi w rozdziale 7.3. dotyczącym parametrów uwzględnionych w modelu (wskaźnik częstości nawrotu, wskaźnik śmiertelności, leczenie idiopatyczne i immunoterapia swoistym jadem owadów – VIT). Długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 miesięcy. Okres ten został wybrany do modelowania wskaźnika częstości nawrotów, jako prawdopodobieństwa wystąpienia pojedynczego zdarzenia [3].

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*”). Schemat modelu oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami przedstawiono poniżej.

- „*At risk*”: Stan początkowy modelu. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia nawrotu choroby, zgonu lub remisji choroby (przypadki

o podłożu idiopatycznym). Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- „at risk”,
 - „recurrence”,
 - „death”,
 - „remission”.
- „Recurrence”: Pacjenci trafiają do tego stanu po wystąpieniu nawrotu choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
- „at risk”,
 - „death”.
- „Remission”: Pacjenci z anafilaksją o podłożu idiopatycznym trafiają do tego stanu po wystąpieniu remisji choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
- „remission”,
 - „death”.
- „Death” (zgon) – stan terminalny (absorbujący). Osoby, które trafią do tego stanu pozostaną w nim do końca horyzontu czasowego analizy; przejście do tego stanu może nastąpić z każdego innego stanu zdrowotnego modelu, w każdym z cykli.

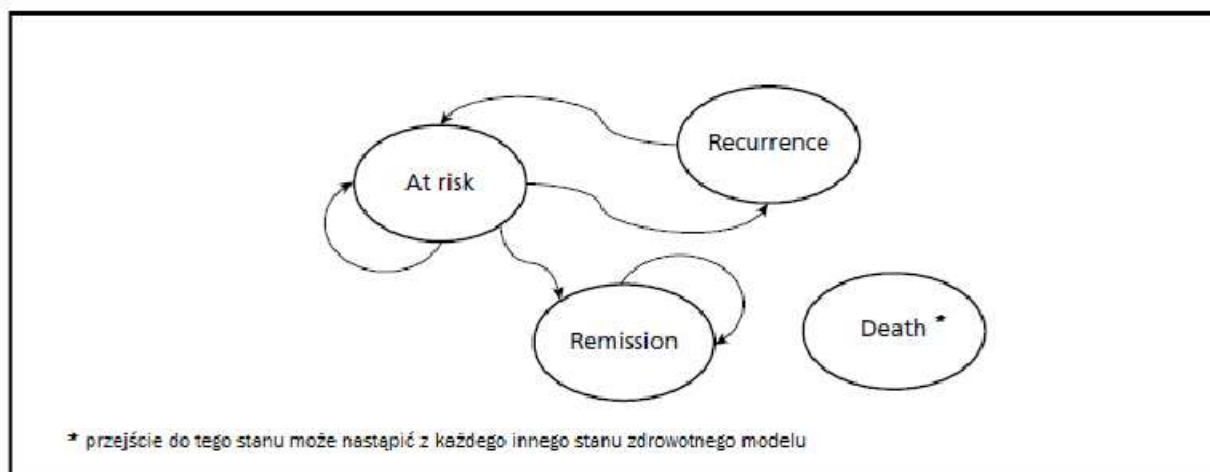


Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego

Wszyscy pacjenci rozpoczynają model w stanie „at risk” i przechodzą po zakończeniu cyklu 3 miesięcznego do stanu „recurrence” zgodnie z określonym prawdopodobieństwem przejść wystąpienia nawrotu choroby. Tylko w przypadku anafilaksji o podłożu idiopatycznym pacjenci ze stanu „at risk” mogą również trafić do stanu „remission”.

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [24] skonstruowany model ekonomiczny umożliwi powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

7.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model dla leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrej reakcji alergicznych (anafilaksji) wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny jak również w przypadku anafilaksji samoistnej (na podstawie analizy *Armstrong 2013* [3]).

Założenia ogólne:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (górną granicę wieku pacjenta ustalono na poziomie 100 lat). Długość jednego cyklu Markowa w modelu ustalono na poziomie 3 miesięcy.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu zastosowano korektę do połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku.
- Uwzględniono cztery główne przyczyny wystąpienia anafilaksji: leki, owady, pokarmy oraz idiopatyczne [29].
- Wskaźnik wystąpienia nawrotu zależy od czynnika wyzwalającego.
- W przypadku osób z anafilaksją o podłożu idiopatycznym możliwa jest spontaniczna remisja choroby.

Założenia dotyczące stanów zdrowotnych:

- U pacjentów w stanie „at risk” lub „remission” (tylko czynniki wyzwalające o podłożu idiopatycznym i owady) prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2013 roku [9]). Natomiast u pacjentów

w stanie „recurrence” śmiertelność skorygowano o dodatkowe prawdopodobieństwo. Po pierwsze chorzy zostali podzieleni na tych, którzy używali AI bądź nie, zgodnie z prawdopodobieństwem prawidłowego podania adrenaliny (rozdział 7.3.1.2). Dla obydwu strategii terapeutycznych SS i SC plus AI to prawdopodobieństwo było większe od zera, biorąc pod uwagę założenie, że wszyscy pacjenci mają przepisane po 2 ampułkostrzykawkę, każdy z nich z terminem ważności przechowywania produktu przez okres 6 miesięcy. Tym samym założono, że wszyscy pacjenci z grupy ryzyka są zaopatrzeni w ampułkostrzykawkę i koszty doliczane są do śmierci albo wystąpienia remisji choroby. W przypadku pozostałych strategii bez AI („SS no AI”, „SC no AI”) powyższe prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny jest zerowe [3].

- W ramionach SC („SC no AI”, „SC plus AI”) o ile nie wystąpiła remisja choroby (w przypadku czynników wyzwalających o podłożu idiopatycznym i owadach) przyjęto, że wskaźnik częstości nawrotu jest stały (założenie takie poczyniono z uwagi na brak dowodów przedstawianych w wytycznych oraz przeglądach systematycznych). W przypadku opieki specjalistycznej (SS) ryzyko nawrotu choroby ulega zmniejszeniu w zależności odpowiednio od rodzaju czynnika wyzwalającego. Wyjaśnienie przedstawiono poniżej [3].

Pokarmy i leki

Mając na uwadze wytyczne kliniczne i opinie ekspertów medycznych założono, iż ryzyko wystąpienia nawrotu zostaje zredukowane dzięki identyfikacji czynnika wyzwalającego oraz porad konsultacyjnych udzielanych w ramach opieki specjalistycznej (SS).

Idiopatyczne

Możliwość wystąpienia remisji choroby w przypadku anafilaksji wywołanej przez czynniki o podłożu idiopatycznym zaczerpnięto z dwóch międzynarodowych wytycznych [17, 25], w których zasugerowano, że występuje ona spontanicznie, chociaż u pacjentów, których sklasyfikowano do grupy „częstych” („frequent”) nawrotów (więcej niż dwa w ciągu 2 miesięcy lub więcej niż sześć w ciągu 1 roku), zaleca się przepisanie prednizonu oraz cetyryzyny [27]. Założono, że remisja u pacjentów poddanych opiece specjalistycznej (SS) może mieć miejsce zarówno u pacjentów z rzadkimi jak i częstymi nawrotami, natomiast w przypadku pacjentów leczonych standardowo remisja może mieć miejsce wyłącznie u pacjentów, u których nawroty nie są często obserwowane.

Owady

Założono, że ryzyko wystąpienia nawrotu, u pacjentów poddanych SS może podlegać modyfikacji poprzez zarówno identyfikację czynnika wyzwalającego jak i wdrożenie VIT (w oparciu o międzynarodowe wytyczne wsparte opinią

eksperta medycznego). Nie wszyscy pacjenci zostają poddani VIT, część z nich odmawia leczenia, część rezygnuje. Z tego względu wskaźnik częstości nawrotu jest wypadkową prawdopodobieństwa wystąpienia uczestnictwa w terapii oraz skuteczności.

- Przyjęto wyższy wskaźnik *compliance* (prawidłowe podanie, wstrzyknięcie leku) z uwagi na szkolenie pacjentów odnośnie podania adrenaliny zapewnione w ramach SS, co również zmniejsza śmiertelność.
- Skuteczność SS oraz AI ma również wpływ na zwiększenie użyteczności w stanie "at-risk" zgodnie z opinią ekspertów medycznych.

Założenia dotyczące kosztów:

- Opieka standardowa polega na skierowaniu pacjenta po epizodzie anafilaksji do lekarza POZ oraz braku późniejszego leczenia.

Opieka specjalistyczna składa się z:

- Wizyty u lekarza POZ, na której wydawane jest skierowanie do poradni specjalistycznej (świadczenia w zakresie alergologii).
- 2 wizyt w poradni alergologicznej, na których potwierdzona zostaje przyczyna anafilaksji, pacjent zostaje pouczony o konieczności unikania danego czynnika wyzwalającego, zostaje przepisana recepta lub nie (w wyniku zaniedbania) na adrenalinę do samodzielnego podania, oraz pacjent i rodzice w przypadku dzieci zostają przeszkoleni do samodzielnego podania adrenaliny w ampułkostrzykawce. W przypadku dzieci i młodzieży przyczyna anafilaksji zostaje najczęściej określana w szpitalu.
- W przypadku pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na pokarmy kolejne wizyty odbywają się, co 2 lata (u dzieci co rok). Ponieważ pacjent zgłasza się po receptę na adrenalinę co 6 miesięcy (w przypadku wszystkich rodzajów anafilaksji), koszt kolejnej wizyty będzie już uwzględniony.
- Osoby uczulone na jad owadów mogą zostać poddane immunoterapii swoistym jadem owadów (VIT, ang. *venom immunotherapy*). Około 60% chorych decyduje się na leczenie, 20% z nich przerywa terapię przed zakończeniem leczenia (założono, że przerwanie terapii następuje po 1 roku leczenia).
- W przypadku chorych z anafilaksją o podłożu idiopatycznym około 50% pacjentów przyjmuje prednizon oraz cetyryzynę przez około 2-3 miesięcy.
- Koszty leczenia nawrotu uwzględniają tylko hospitalizację, nie wliczono żadnych dodatkowych kosztów w okresie *follow-up*.

7.3. Parametry i dane wejściowe modelu

7.3.1. Parametry efektywności klinicznej

7.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów ≥ 6 roku życia, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja), wywołane przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również pacjenci z anafilaksją samoistną. Zgodnie z europejskimi i polskimi wytycznymi klinicznymi leczenia anafilaksji adrenalina stosowana domięśniowo w dawce 0,3 ml powinna być podawana od 6 roku życia [19, 30], natomiast wg ChPL adrenalinę w dawce 0,3 ml powinno się podawać u dzieci o masie ciała >30 kg [6]. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie założono, że pacjenci ≥ 6 r.ż. spełniają warunek masy ciała >30 kg. W związku z tym populację docelową będą stanowić dzieci od 6 r.ż. i dorośli, u których mogą wystąpić ostre reakcje alergiczne (anafilaksja).

Wiek wyjściowy, płeć

Rozkład populacji ze względu na płeć zaczerpnięto z danych Głównego Urzędu Statystycznego (Prognoza ludności na lata 2014-2050 [8], dane z 2014 roku). Ponieważ populację docelową stanowią pacjenci ≥ 6 roku życia w analizie przedstawiono wyniki osobno dla populacji dzieci oraz dorosłych. Założono, że wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla populacji osób dorosłych będzie wynosił 30 lat (przyjęto w oparciu o analizę *Armstrong 2013* [3]), natomiast wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla dzieci – 6 lat (wiek początkowy, dla którego zalecane jest podawanie adrenaliny w dawce 0,3 ml wg wytycznych [19, 30]).

Tabela 15 Wyjściowy wiek pacjentów oraz rozkład płci

Parametr	Mężczyźni	Kobiety	Źródła danych
Populacja osób ≥ 6 roku życia w Polsce	17 402 404	18 703 095	GUS, dane z 2014 roku [8]
Odsetek mężczyzn i kobiet	48%	52%	kalkulacja własna
Średni wiek	Dorośli	30 lat	na podstawie analizy <i>Armstrong 2013</i> [3]
	Dzieci	6 lat	[19, 30]

7.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Prawdopodobieństwo czynników wyzwalających anafilaksję

Prawdopodobieństwo wystąpienia czynników wyzwalających anafilaksję różni się pomiędzy populacją osób dorosłych a populacją dzieci. W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w modelu, które zostały zaczerpnięte i szczegółowo opisane w analizie *Armstrong 2013* [3].

Tabela 16 Prawdopodobieństwa wystąpienia czynników wyzwalających anafilaksję wykorzystane w modelu

Czynnik wyzwalający	Odsetek populacji		Źródła danych
	Dorośli	Dzieci	
Leki	44,1%	12,4%	wartości przyjęte na podstawie <i>Armstrong 2013</i> [3]
Pokarmy	12,5%	44,2%	
Owady	13,4%	13,4%	
O podłożu idiopatycznym	30,0%	30,0%	

Powyższe prawdopodobieństwo w modelu wprowadzone zostało za pomocą rozkładu prawdopodobieństwa, które wykorzystano do przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. W tabeli poniżej przedstawiono parametry na podstawie, których skalkulowano w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia czynników wyzwalających. Wszystkie prawdopodobieństwa zostały przekonwertowane z wielomianów na dwumiany. Takie podejście zastosowano w celu ułatwienia wprowadzenia danych do programu *TreeAge*. Oznacza to, że prawdopodobieństwo idiopatycznej anafilaksji jest obliczone najpierw zgodnie z zasadą r/n (103/434). Następnie prawdopodobieństwo anafilaksji wywołanej przez owady, która nie jest idiopatyczna wyliczono z wykluczeniem pacjentów z anafilaksją idiopatyczną z 46/240. Dalej, prawdopodobieństwo anafilaksji wywołanej przez leki niebędącej idiopatyczną lub na owady skalkulowano na podstawie 19/87 lub 236/303 w zależności czy modelowanie dotyczy populacji dzieci czy dorosłych. Prawdopodobieństwo wystąpienia anafilaksji wywołanej przez pokarmy (niebędącej idiopatyczną lub na owady lub na leki) jest dopełnieniem do 1 (tj. 1- prawdopodobieństwo wystąpienia anafilaksji na leki).

Tabela 17 Parametry prawdopodobieństwa wystąpienia czynników wyzwalających wykorzystane w modelu

Czynnik wyzwalający	Typ rozkładu	Dorośli		Dzieci		Źródła danych
		n	r	n	r	
O podłożu idiopatycznym	Beta	343	103	343	103	Armstrong 2013 [3]
Owady	Beta	240	46	240	46	
Leki	Beta	303	236	87	19	

Wskaźnik częstości nawrotu

Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w zależności od czynnika wyzwalającego zaczerpnięto z analizy *Armstrong 2013* [3]. Do modelu parametry dotyczące nawrotu zostały wprowadzone za pomocą rozkładu prawdopodobieństwa.

Tabela 18 Roczny wskaźnik częstości nawrotu choroby

Czynnik wyzwalający	Typ rozkładu w modelu	Roczny wskaźnik częstości nawrotu anafilaksji				Źródła danych
		Leczenie standardowe (SC)		Leczenie specjalistyczne (SS)		
		wartość podstawowa	min-max	wartość podstawowa	min-max	
Leki	Trójkątny	0,12	0,05-0,19	0,001	0-0,002	Armstrong 2013 [3]
Pokarmy	Trójkątny	0,11	0,05-0,16	0,01	0-0,02	
Owady	Trójkątny	0,1	0,05-0,15	0,1*	0,05-0,15	
O podłożu idiopatycznym	Trójkątny	0,28**	0,05-0,51	0,28**	0,05-0,51	

*w przypadku opieki specjalistycznej ryzyko nawrotu zmniejsza się w czasie, z uwagi na skuteczną immunoterapię; **brak różnic pomiędzy opieką specjalistyczną i standardową

Następnie roczne prawdopodobieństwa, zaczerpnięte z analizy *Armstrong 2013* [3] przeskalowano na prawdopodobieństwa trzymiesięczne, zgodnie ze wzorem:

$$1 - (1 - p_{\text{roczne}})^{3/12} \quad (1)$$

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19 Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w przeliczeniu na cykl modelu

Czynnik wyzwalający	Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu anafilaksji/cykl		Źródła danych
	Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	
Leki	0,0315	0,0003	Armstrong 2013 [3]
Pokarmy	0,0287	0,0025	
Owady	0,0260	0,0260	
O podłożu idiopatycznym	0,0788	0,0788	

Śmiertelność

U pacjentów w stanie „at risk” lub „remission” (tylko czynniki wyzwalające o podłożu idiopatycznym i owady) prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2013 roku [9], szczegóły przedstawiono w załączniku 14.1, Tabela 51).

W modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta (Tabela 15) przeliczone zostało na cykl (3 miesiące) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p = 1 - \left(1 - p_{\text{zgonu roczne GUS}}\right)^{\frac{\text{długość cyklu}}{12}} \quad (2)$$

Prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów w stanie „recurrence” zaczerpnięto z analizy Armstrong 2013 [3]. Prawdopodobieństwo zostało skalkulowane uwzględniając podanie adrenaliny bądź nie oraz w zależności od otrzymywanej opieki (specjalistycznej lub standardowej).

Tabela 20 Prawdopodobieństwo zgonu roczne w stanie „recurrence”

Parametr	Prawdopodobieństwo zgonu roczne w przypadku wystąpienia anafilaksji		Źródła danych
	Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	
Podanie adrenaliny (w ramieniu „incorrect”)	0,0057	0,0057	Armstrong 2013 [3], [20]
Prawidłowe podanie adrenaliny	0,0003	0,0003	
Brak podania adrenaliny	0,0084	0,0084	

Analogicznie jak w przypadku śmiertelności ogólnej powyższe prawdopodobieństwa zostały przeliczone na cykle 3-miesięczne wg formuły opisanej równaniem (2).

W grupie „SC plus AI” oraz „SS plus AI”, czyli w schematach terapeutycznych, w których przepisywana jest recepta na adrenalinę prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny zaczerpnięto z analizy *Armstrong 2013* [3]. Osobno rozważono populację dzieci i dorosłych w przypadku leczenia standardowego.

Tabela 21 Prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny

Parametr	Leczenie standardowe (SC)			Leczenie specjalistyczne (SS)				Źródła danych
	Typ rozkładu w modelu	n	r	Typ rozkładu w modelu	wartość podstawowa	min	max	
Prawidłowe podanie adrenaliny – dzieci	Beta	15	10	Trójkątny	0,9	0,8	1	Armstrong 2013 [3]
Prawidłowe podanie adrenaliny – dorośli	Beta	101	43	Trójkątny	0,9	0,8	1	

Remisja choroby (tylko w przypadku anafilaksji o podłożu idiopatycznym)

Prawdopodobieństwo remisji anafilaksji o podłożu idiopatycznym obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z analizy *Armstrong 2013* [3].

Tabela 22 Parametry wykorzystane w kalkulacji prawdopodobieństwa remisji choroby (idiopatyczna)

Parametr	Typ rozkładu w modelu	Wartość podstawowa	Min	Max	Źródła danych
Mediana czasu do remisji u pacjentów z częstymi epizodami anafilaksji idiopatycznej	Trójkątny	4	2	6	Armstrong 2013 [3]
Mediana czasu do remisji u pacjentów z nieczęstymi epizodami anafilaksji idiopatycznej	Trójkątny	1,5	1	2	

W oparciu o analizę *Armstrong 2013* [3] założono, że odsetek nawrotów, u pacjentów, którzy nie przechodzą do stanu remisja może pozostać taki sam, co w rzeczywistości może prowadzić do niedoszacowania, ponieważ mediana czasu do remisji jest dłuższa u pacjentów z częstymi nawrotami. W przypadku leczenia standardowego remisja choroby może wystąpić jedynie u pacjentów z nieczęstymi nawrotami („*infrequent*”). Natomiast w przypadku leczenia specjalistycznego remisja może wystąpić w obydwu grupach zarówno u pacjentów z częstymi jak i rzadkimi epizodami anafilaksji idiopatycznej.

Tabela 23 Odsetek pacjentów idiopatycznych, u których występują częste nawroty choroby

Parametr	Typ rozkładu w modelu	n	r	Źródła danych
Odsetek pacjentów idiopatycznych, u których występują częste nawroty choroby	Beta	56	28	Armstrong 2013 [3]

Następnie na podstawie powyższych danych skalkulowano prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby na cykl na podstawie mediany czasu do remisji oraz odsetka pacjentów z częstymi nawrotami według następującego wzoru:

$$p_{remisji} = 1 - (1 - 0,5)^{\frac{\text{długość cyklu}}{\text{mediana}}} \quad (3)$$

Tabela 24 Prawdopodobieństwo remisji choroby (idiopatyczna) na cykl

Parametr	Leczenie standardowe (LS)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych
Prawdopodobieństwo remisji choroby na cykl w przypadku anafilaksji idiopatycznej	0,75	0,53	Armstrong 2013 [3]

Immunoterapia swoistym jadem owadów (VIT)

Po opanowaniu ostrych objawów anafilaksji, chorzy, którzy mieli wskazania do wykonania badań diagnostycznych i spełniają kryteria kwalifikacji do immunoterapii swoistej, powinni być bezwzględnie objęci tą metodą leczenia. Skuteczność leczenia szacuje się na 75-95% [3, 14] pacjentów, którzy mieli w przeszłości epizody anafilaksji wywołane jadem owadów (wg amerykańskich wytycznych immunoterapia swoistym jadem owadów jest skuteczna nawet u 98% chorych [17]). W analizie wykorzystano wartości podane w *Armstrong 2013* [3]. Około 60% chorych decyduje się na leczenie, 20% z nich przerywa terapię przed zakończeniem leczenia [3].

Tabela 25 Parametry immunoterapii swoistym jadem owadów

Parametr	Leczenie specjalistyczne (SS)				Źródła danych
	Typ rozkładu w modelu	wartość podstawowa	min	max	
Skuteczność terapii VIT	Trójkątny	0,85	0,75	0,95	Armstrong 2013 [3]
Pacjenci rozpoczynający terapię VIT	Trójkątny	0,60	0,40	0,80	
Pacjenci przerywający terapię	Trójkątny	0,20	0,10	0,30	

7.3.1.3. Użyteczności

W celu oszacowania ilości lat życia skorygowanych o jakość (QALY) przy zastosowaniu porównywanych strategii leczenia w analizie uwzględniono użyteczności odpowiadające populacji ogólnej w podziale na płeć oraz wiek pacjentów. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*, CRD oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5]. Opis procesu wyszukiwania oraz diagram opisujący wyniki zamieszczono w rozdziale 10. Próbowano odnaleźć wartości użyteczności odpowiadające populacji ogólnej wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE oraz zgodną z wytycznymi AOTM [2]. Do analizy włączono dodatkowo 1 publikację zidentyfikowaną w trakcie wyszukiwania analiz ekonomicznych (*Armstrong 2013* [3]), na podstawie, której przeprowadzono modelowanie procesu chorobowego.

Użyteczności dla populacji ogólnej zaczerpnięto z badania *Golicki 2010* [10], którego celem była ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji polskiej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D. W trakcie polskiego badania ewaluacyjnego kwestionariusza EQ-5D, przeprowadzono wywiady w 8 ośrodkach medycznych w Warszawie, Skierniewicach i Puławach. Wyboru próby dokonano metodą warstwowego doboru losowego. Respondenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariusza EQ-5D oraz udzielenie informacji dotyczących: wieku, płci, stanu cywilnego, wykształcenia, zatrudnienia, dochodu, warunków mieszkaniowych, wywiadu medycznego oraz uzależnienia od nikotyny. Wywiady przeprowadzono między lutym a majem 2008 roku.

Tabela 26 Wartości użyteczności w populacji ogólnej na podstawie *Golicki 2010* [10]

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,867	0,909
25-34	0,858	0,848
35-44	0,835	0,818
45-54	0,779	0,805
55-64	0,775	0,785
≥65	0,668	0,716

Ponieważ w badaniu *Golicki 2010* nie analizowano użyteczności dla osób poniżej 18 roku życia oraz biorąc pod uwagę fakt, iż dla tej grupy wiekowej nie odnaleziono polskich wartości użyteczności w podziale na płeć w analizie

przyjęto, że dla grupy od 6-17 lat użyteczność będzie taka jak dla przedziału wiekowego 18-24 lat.

Ocena użyteczności w modelu polega na uwzględnieniu użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej oraz jej obniżeniu w przypadku chorych znajdujących się w grupie ryzyka związanego z nawrotem anafilaksji. Redukcja użyteczności związana z ryzykiem nawrotu anafilaksji została zaczerpnięta z analizy *Armstrong 2013* [3]. Obniżenie użyteczności oszacowano na poziomie 0,08. W modelu wartość ta jest naliczana jednokrotnie w cyklu w każdym stanie za wyjątkiem stanu „*remission*”.

W analizie *Armstrong 2013* [3] na podstawie informacji dotyczących średniego czasu trwania nawrotu anafilaksji (od 1-9 dni) założono obniżenie użyteczności w stanie „*recurrence*”. Dodatkowo bazując na opinii ekspertów medycznych uwzględniono faktor, który koryguje obniżenie wartości użyteczności pacjentów w grupie ryzyka nawrotu biorąc pod uwagę przyjmowanie adrenaliny oraz objęcie leczeniem specjalistycznym (edukacja pacjentów przez alergologów).

Tabela 27 Parametry dotyczące kalkulacji użyteczności

Parametr	Typ rozkładu w modelu	Wartość minimalna	Wartość podstawowa	Wartość maksymalna	Źródła danych
Obniżenie użyteczności w grupie ryzyka (<i>disutility</i>)	Trójkątny	0	0,08	0,1	Armstrong 2013 [3]
Czas trwania nawrotu choroby	Uniform	1	4,5	9	
Faktor użyteczności dla SS	Trójkątny	0	0,25	0,5	
Faktor użyteczności dla AI	Trójkątny	0	0,25	0,5	

7.3.1.4. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 6 „Ocena kosztów i zużytych zasobów”. Zestawienie parametrów kosztowych wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 7.3.1.5

7.3.1.5. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia anafilaksji przedstawiono poniżej. Osobno zestawiono parametry modelu dla populacji osób dorosłych oraz dzieci. Długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 miesięcy.

Tabela 28 Zestawienie parametrów modelu – populacja osób dorosłych

Parametr	Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych/szczegóły	
Charakterystyka pacjentów				
Średni wiek (lata)	30		[3]/ Tabela 15	
Odsetek mężczyzn (%)	48		[8]/ Tabela 15	
Prawdopodobieństwa zdarzeń				
Prawdopodobieństwo wystąpienia czynników wyzwalających anafilaksje	Leki: 44,1% Pokarmy: 12,5% Owady: 13,4% O podłożu idiopatycznym: 30,0%		Armstrong 2013 [3]/ Tabela 16	
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w przeliczeniu na cykl modelu	Leki: 0,0315 Pokarmy: 0,0287 Owady: 0,0260 O podłożu idiopatycznym: 0,0788	Leki: 0,0003 Pokarmy: 0,0025 Owady: 0,0260 O podłożu idiopatycznym: 0,0788	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 19	
Śmiertelność ogólna	U pacjentów w stanie „at risk” lub „remission” (tylko czynniki wyzwalające o podłożu idiopatycznym i owady) prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji.		dane GUS z 2013 roku [9]/ Tabela 51, załącznik 14.1	
Prawdopodobieństwo zgonu roczne w stanie „recurrence”	Podanie adrenaliny (w ramieniu „incorrect”)	0,0057	0,0057	Armstrong 2013 [3], [20]/ Tabela 20
	Prawidłowe podanie adrenaliny	0,0003	0,0003	
	Brak podania adrenaliny	0,0084	0,0084	
Prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny	0,426	0,90	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 21	
Prawdopodobieństwo remisji choroby na cykl w przypadku anafilaksji idiopatycznej	0,75	0,53	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 24	
Terapia VIT	Skuteczność terapii VIT	nd	0,85	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 25
	Pacjenci rozpoczynający terapię VIT	nd	0,60	

Parametr		Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych/szczegóły
	Pacjenci przerywający terapię	nd	0,20	
Użyteczności stanów zdrowia				
Użyteczność ogólna	wiek	Mężczyźni	Kobiety	Golicki 2010 [11]/ Tabela 26
	18-24	0,867	0,909	
	25-34	0,858	0,848	
	35-44	0,835	0,818	
	45-54	0,779	0,805	
	55-64	0,775	0,785	
	≥65	0,668	0,716	
Obniżenie użyteczności w grupie ryzyka (disutility)		0,08	0,08	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 27
Czas trwania nawrotu choroby		4,5	4,5	
Faktor użyteczności dla SS		nd	0,25	
Faktor użyteczności dla AI		0,25	0,25	
Parametry kosztowe				
Koszt ampułkostrzykawki (0,3 mg) [PLN]	Perspektywa NFZ	■	■	[firma Zlecająca, 22, 31]/ Tabela 2
	Perspektywa wspólna	■	■	
Koszty wizyty u lekarza POZ [PLN]		0,00	0,00	rozdział 6.2
Liczba ampułkostrzykawek przypadająca na pacjenta rocznie		2	2	opinia eksperta medycznego (■), [6], Armstrong 2013 [3]/ Tabela 3
Koszt wizyty w poradni alergologicznej [PLN]		nd	71,82	[12, 35, 39]/ Tabela 4
Liczba wizyt w poradni alergologicznej		nd	Leki, pokarmy, owady, o podłożu idiopatycznym: 2 + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	opinia eksperta medycznego, Armstrong 2013 [3]/ Tabela 5

Parametr		Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych/szczegóły
Terapia VIT	Schemat leczenia	nd	faza wstępna immunoterapii trwa kilka dni (schemat szybki). Następnie w pierwszym roku leczenia dawkę podtrzymującą podaje się co 4 tygodnie (koszt hospitalizacji <2 dni), w okresie pomiędzy 2. a 5. rokiem leczenia – co 6 tygodni	Jutel [13]
	Długość leczenia podtrzymującego	nd	2-5 lat (średnio 3,5 roku)	
	Koszt pierwszy cykl [PLN]	nd	2 080,00 + 2 x 520,00	Armstrong 2013 [3, 13]/ Tabela 8
	Koszt drugi cykl (do końca pierwszego roku) [PLN]	nd	3 x 520,00	
	Koszt za cykl od drugiego roku [PLN]	nd	2 x 520,00	
Koszty leków stosowanych w przypadku anafilaksji o podłożu idiopatycznym z częstymi nawrotami przypadające na pacjenta [PLN]	Perspektywa NFZ	nd	282,58	[22, 3, 25]/ Tabela 13
	Perspektywa wspólna	nd	406,13	
	Odsetek częstych nawrotów	nd	0,50	
Koszty hospitalizacji (<2 dni) w przypadku wystąpienia nawrotu choroby [PLN]		520,00		[opinia eksperta medycznego. 12. 33]/ Tabela 14
Dyskontowanie				
Efekty		0,035		[2, 24]/ rozdział 4.5
Koszty		0,05		[2, 24]/ rozdział 4.5

nd – nie dotyczy

Tabela 29 Zestawienie parametrów modelu – populacja dzieci

Parametr	Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych/szczegóły	
Charakterystyka pacjentów				
Średni wiek (lata)	6		[3]/ Tabela 15	
Odsetek mężczyzn (%)	48		[8]/ Tabela 15	
Prawdopodobieństwa zdarzeń				
Prawdopodobieństwo wystąpienia czynników wywołujących anafilaksje	Leki: 12,4% Pokarmy: 44,2% Owady: 13,4% O podłożu idiopatycznym: 30,0%		Armstrong 2013 [3]/ Tabela 16	
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w przeliczeniu na cykl modelu	Leki: 0,0315 Pokarmy: 0,0287 Owady: 0,0260 O podłożu idiopatycznym: 0,0788	Leki: 0,0003 Pokarmy: 0,0025 Owady: 0,0260 O podłożu idiopatycznym: 0,0788	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 19	
Śmiertelność ogólna	U pacjentów w stanie „at risk” lub „remission” (tylko czynniki wywołujące o podłożu idiopatycznym i owady) prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji.		dane GUS z 2013 roku [9]/ Tabela 51, załącznik 14.1	
Prawdopodobieństwo zgonu roczne w stanie „recurrence”	Podanie adrenaliny (w ramieniu „incorrect”)	0,0057	0,0057	Armstrong 2013 [3], [20]/ Tabela 20
	Prawidłowe podanie adrenaliny	0,0003	0,0003	
	Brak podania adrenaliny	0,0084	0,0084	
Prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny	0,667	0,90	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 21	
Prawdopodobieństwo remisji choroby na cykl w przypadku anafilaksji idiopatycznej	0,75	0,53	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 24	
Terapia VIT	Skuteczność terapii VIT	nd	0,85	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 25
	Pacjenci rozpoczynający terapię VIT	nd	0,60	
	Pacjenci przerywający terapię	nd	0,20	

Parametr	Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych/szczegóły	
Użyteczności stanów zdrowia				
Użyteczność ogólna	wiek	Mężczyźni	Kobiety	Golicki 2010 [11]/ Tabela 26
	6-24	0,867	0,909	
	25-34	0,858	0,848	
	35-44	0,835	0,818	
	45-54	0,779	0,805	
	55-64	0,775	0,785	
	≥65	0,668	0,716	
Obniżenie użyteczności w grupie ryzyka (disutility)	0,08	0,08	Armstrong 2013 [3]/ Tabela 27	
Czas trwania nawrotu choroby	4,5	4,5		
Faktor użyteczności dla SS	nd	0,25		
Faktor użyteczności dla AI	0,25	0,25		
Parametry kosztowe				
Koszt ampułkostrzykawki (0,3 mg) [PLN]	Perspektywa NFZ	█	█	[firma Zlecająca, 22, 31]/ Tabela 2
	Perspektywa wspólna	█	█	
Koszty wizyty u lekarza POZ [PLN]	0,00	0,00	rozdział 6.2	
Liczba ampułkostrzykawek przypadająca na pacjenta rocznie (dorośli i dzieci, za wyjątkiem dzieci z anafilaksją na pokarmy)	2	2	opinia eksperta medycznego (█), (█), [6], Armstrong 2013 [3]/ Tabela 3	
Liczba ampułkostrzykawek przypadająca na pacjenta (<18 r. ż) z anafilaksją na pokarmy rocznie	4	4		
Koszt wizyty w poradni alergologicznej [PLN]	nd	67,83	[12, 35, 39]/ Tabela 4	
Liczba wizyt w poradni alergologicznej	nd	Leki, pokarmy, owady, o podłożu idiopatycznym: 0 + 1 co pół roku (wizyta w celu przepisania recepty na AI)	opinia eksperta medycznego, Armstrong 2013 [3]/ Tabela 5, Tabela 6	
Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży w celu potwierdzenia przyczyny anafilaksji	nd	2 704,00		
Terapia VIT	Schemat leczenia	nd	faza wstępna immunoterapii trwa kilka	Jutel [13]

Parametr		Leczenie standardowe (SC)	Leczenie specjalistyczne (SS)	Źródła danych/szczegóły
			dni (schemat szybki). Następnie w pierwszym roku leczenia dawkę podtrzymującą podaje się co 4 tygodnie (koszt hospitalizacji <2 dni), w okresie pomiędzy 2. a 5. rokiem leczenia – co 6 tygodni	
	Długość leczenia podtrzymującego	nd	2-5 lat (średnio 3,5 roku)	
	Koszt pierwszy cykl [PLN]	nd	2 704,00 + 2 x 520,00	Armstrong 2013 [3, 13]/ Tabela 8
	Koszt drugi cykl (do końca pierwszego roku) [PLN]	nd	3 x 520,00	
	Koszt za cykl od drugiego roku [PLN]	nd	2 x 520,00	
Koszty leków stosowanych w przypadku anafilaksji o podłożu idiopatycznym z częstymi nawrotami przypadające na pacjenta [PLN]	Perspektywa NFZ	nd	282,58	[22, 3, 25]/ Tabela 13
	Perspektywa wspólna	nd	406,13	
	Odsetek częstych nawrotów	nd	0,50	
Koszty hospitalizacji (<2 dni) w przypadku wystąpienia nawrotu choroby [PLN]		520,00		[opinia eksperta medycznego, 12, 33]/ Tabela 14
Dyskontowanie				
Efekty		0,035		[2, 24]/ rozdział 4.5
Koszty		0,05		[2, 24]/ rozdział 4.5

nd – nie dotyczy

7.4. Walidacja modeli

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur: sprawdzono, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyska się oczekiwane wyniki, analizowano kod programu pod kątem błędów składniowych oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak odnalezionych długoterminowych badań oceniających skuteczność leczenia przy użyciu epinefryny (adrenaliny podawanej samodzielnie) w ocenianej populacji pacjentów (w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej). Brak badań o długotrwałym horyzoncie czasowym wynika z samej specyfiki anafilaksji oraz stosowanej w jej leczeniu adrenaliny (celem jest osiągnięcie natychmiastowego efektu).

Walidacja konwergencji

W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących stosowania epinefryny (adrenaliny) podawanej domięśniowo 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 wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje (przegląd systematyczny *Armstrong 2013* [3] oraz wytyczne NICE [20], w których przedstawiono wyniki otrzymane w analizie *Armstrong 2013*, szczegóły patrz rozdział 10.3). Raport *Armstrong 2013* [3] stanowi podstawę wytycznych NICE [20]. Walidację konwergencji opisano w Rozdziale 12.

8. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

8.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu anafilaksji dla dożywotniego horyzontu czasowego. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce lub jej braku w analizowanym wskazaniu przepisywanej przez lekarza POZ (SC plus AI, SC no AI) lub alergologa (SS plus AI, SS no AI). Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci oraz dorosłych (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru populacji oraz perspektywy).

Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim

Efekt zdrowotny		SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Dorośli (wiek początkowy 30 lat)	17,89	16,96	18,11	17,87
	Dzieci – wiek początkowy 6 lat	21,94	20,84	22,20	21,92

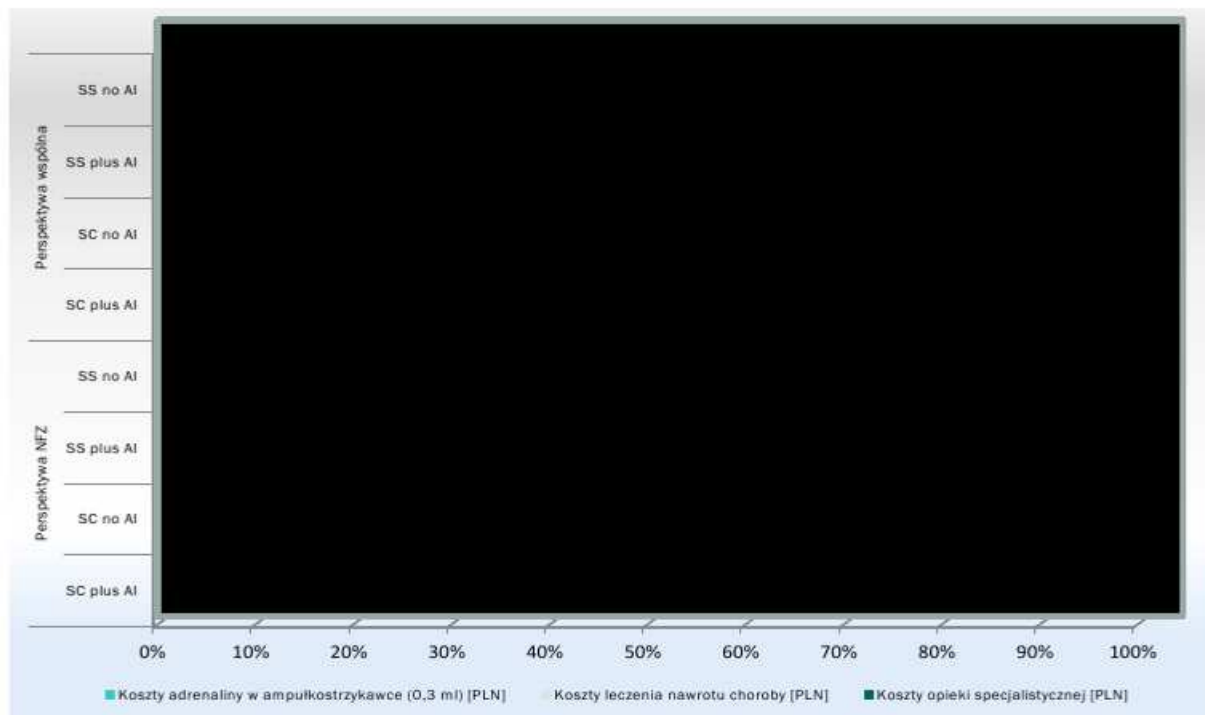
Tabela 31 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji osób dorosłych

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Koszty adrenaliny w ampułkach (0,3 ml) [PLN]	█	0,00	█	0,00	█	0,00	█	0,00
Koszty leczenia nawrotu choroby [PLN]	768,05	766,41	119,84	119,69	768,05	766,41	119,84	119,69
Koszty opieki specjalistycznej [PLN]	0,00	0,00	2 218,34	2 217,60	0,00	0,00	2 227,61	2 226,87
Łącznie (dożywnie) [PLN]	█	766,41	█	2 337,29	█	766,41	█	2 346,56

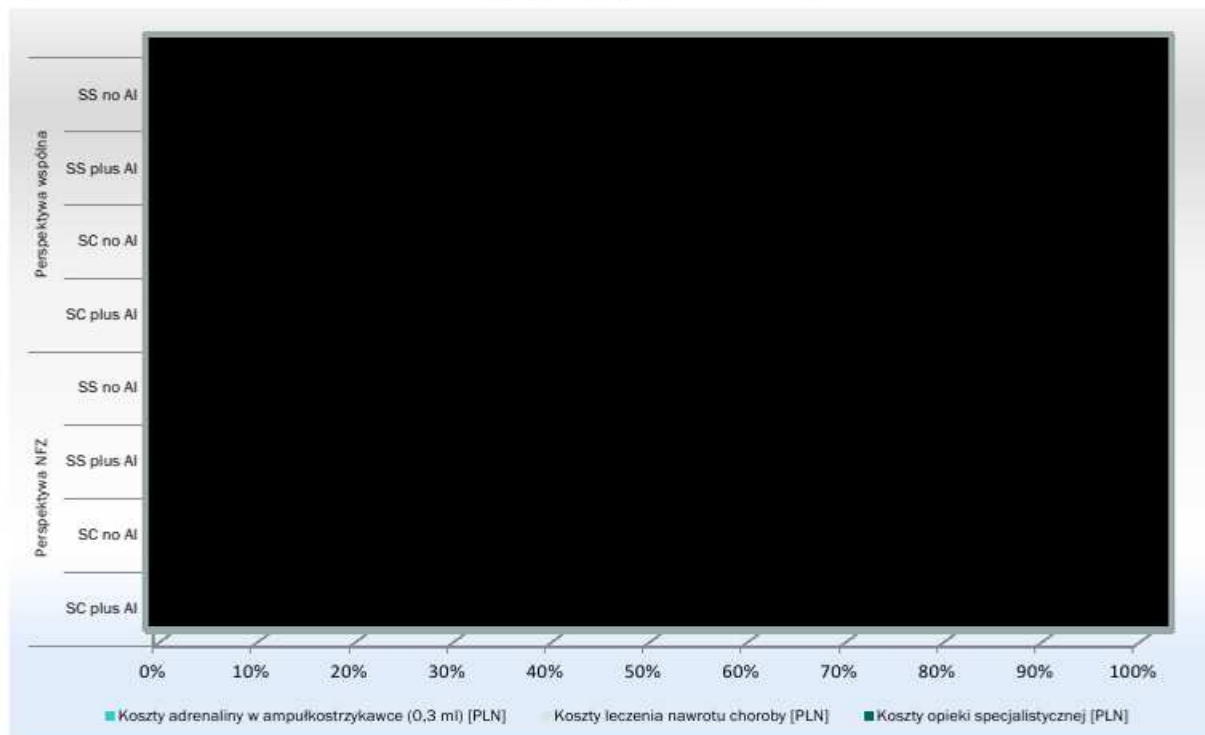
Tabela 32 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji dzieci

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Koszty adrenaliny w ampułkach (0,3 ml) [PLN]	█	0,00	█	0,00	█	0,00	█	0,00
Koszty leczenia nawrotu choroby [PLN]	792,86	790,49	156,88	156,70	792,86	790,49	156,88	156,70
Koszty opieki specjalistycznej [PLN]	0,00	0,00	3 581,84	3 581,00	0,00	0,00	3 591,11	3 590,27
Łącznie (dożywnie) [PLN]	█	790,49	█	3 737,69	█	790,49	█	3 746,97

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia z perspektywy NFZ oraz wspólnej w dożywotnym horyzoncie czasowym.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dorosłych



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji dzieci

8.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu adrenaliny w ampułkostrzykawce obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \text{Koszt}_{AI} - \text{Koszt}_{no AI} / \text{Efekt}_{AI} - \text{Efekt}_{no AI}$$

8.2.1. Populacja osób dorosłych

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta) dla populacji osób dorosłych (wyjściowy wiek w modelu – 30 lat).

Tabela 33 Wyniki analizy ekonomicznej – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywotniego horyzontu czasowego – populacja osób dorosłych

Parametr	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Perspektywa NFZ				
Koszty leczenia [PLN]	████████	766,41	████████	2 337,29
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Zyskane lata życia [QALY]	17,89	16,96	18,11	17,87
Efekt inkrementalny [QALY]		0,93		0,25
Współczynnik koszty- użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	45,19	████████	130,82
ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	
Cena zbytu netto adrenaliny za ampułkostrzykawkę 0,3 ml, przy której ICUR = 119 577 PLN	████████ za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml		████████ za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml	
Perspektywa wspólna				
Koszty leczenia [PLN]	████████	766,41	████████	2 346,56
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Zyskane lata życia [QALY]	17,89	16,96	18,11	17,87

Parametr	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Perspektywa NFZ				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,93		0,25	
Współczynnik koszty- użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	45,19	████████	131,34
ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	
Cena zbytu netto adrenaliny za ampułkostrzykawkę 0,3 ml, przy której ICUR = 119 577 PLN	████████ za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml		████████ za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml	

W dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji osób dorosłych w przypadku zastosowania „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI” uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 17,89; 16,96; 18,11 i 17,87 QALY (różnica „SC plus AI” versus „SC no AI” wynosi 0,93 QALY; natomiast różnica „SS plus AI” versus „SS no AI” wynosi 0,25 QALY).

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Całkowite koszty leczenia standardowego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia standardowego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (766,41 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z anafilaksją pokazują, że leczenie standardowe obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia standardowego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez lekarza POZ. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SC no AI” schematem „SC plus AI” wynosi odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SC plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Całkowite koszty leczenia specjalistycznego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia specjalistycznego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (2 337,29 PLN/ 2 346,56 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej). Wyniki analizy koszty-

użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z anafilaksją pokazują, że leczenie specjalistyczne obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce przez alergologa, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia specjalistycznego nieobejmującego przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SS no AI” schematem „SS plus AI” wynosi odpowiednio [redacted] [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SS plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

8.2.1. Populacja dzieci

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta) dla populacji dzieci (wyjściowy wiek w modelu – 6 lat).

Tabela 34 Wyniki analizy ekonomicznej – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywotniego horyzontu czasowego – populacja dzieci

Parametr	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Perspektywa NFZ				
Koszty leczenia [PLN]	[redacted]	790,49	[redacted]	3 737,69
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Zyskane lata życia [QALY]	21,94	20,84	22,20	21,92
Efekt inkrementalny [QALY]	1,10		0,28	
Współczynnik koszty-użyteczność CUR [PLN/QALY]	[redacted]	37,93	[redacted]	170,52
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	
Cena zbytu netto adrenaliny za ampułkostrzykawkę 0,3 ml, przy której ICUR = 119 577 PLN	[redacted] za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml		[redacted] za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml	
Perspektywa wspólna				
Koszty leczenia [PLN]	[redacted]	790,49	[redacted]	3 746,97
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Zyskane lata życia [QALY]	21,94	20,84	22,20	21,92

Parametr	Leczenie standardowe		Leczenie specjalistyczne	
	SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Perspektywa NFZ				
Efekt inkrementalny [QALY]	1,10		0,28	
Współczynnik koszty- użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	37,93	██████████	170,94
ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto adrenaliny za ampułkostrzykawkę 0,3 ml, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████████ za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml		██████████ za opakowanie Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml	

W dożywnym horyzoncie czasowym w populacji dzieci w przypadku zastosowania „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI” uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 21,94; 20,84; 22,20 i 21,92 QALY (różnica „SC plus AI” versus „SC no AI” wynosi 1,10 QALY; natomiast różnica „SS plus AI” versus „SS no AI” wynosi 0,28 QALY).

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Całkowite koszty leczenia standardowego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia standardowego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (790,49 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci z anafilaksją pokazują, że leczenie standardowe obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia standardowego nieobejmującego przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez lekarza POZ. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SC no AI” schematem „SC plus AI” wynosi odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SC plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Całkowite koszty leczenia specjalistycznego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia specjalistycznego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (3 737,69 PLN/ 3 746,97 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej). Wyniki analizy koszty-

użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci z anafilaksją pokazują, że leczenie specjalistyczne obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce przez alergologa, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia specjalistycznego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SS no AI” schematem „SS plus AI” wynosi odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SS plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

9. Analiza wrażliwości

9.1. Jednokierunkowa i wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy koszty-użyteczność w związku ze zmianami parametrów kosztowych, oraz wartości dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu.

9.1.1. Założenia

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby skalkulowane na podstawie rocznego wskaźnika częstości nawrotu (Tabela 18);
- minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym (Tabela 21);
- minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby skalkulowane na podstawie mediany czasu do remisji (Tabela 22);
- minimalna i maksymalna efektywność terapii VIT (parametr wykorzystany do obniżenia częstości nawrotu choroby u pacjentów z anafilaksją na owady, Tabela 25);
- minimalny i maksymalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT (Tabela 25);
- minimalny i maksymalny odsetek pacjentów przerywających terapię VIT (Tabela 25);
- minimalne oraz maksymalne koszty wizyty w poradni alergologicznej (Tabela 4);
- minimalne oraz maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk” na podstawie analizy *Armstrong* [3] (Tabela 27);
- minimalny i maksymalny czas trwania nawrotu choroby na podstawie analizy *Armstrong* [3] (Tabela 27);
- minimalny i maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI na podstawie analizy *Armstrong* [3] (Tabela 27);

- dyskontowanie zgodnie z wytycznymi AOTM [2];
- horyzont czasowy 1 rok, 2 lata oraz 10 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 35 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/zakładzenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby	Tabela 18	Tabela 18	Skalkulowane na podstawie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby w zależności od czynnika wywołającego zaczerpniętego z analizy <i>Armstrong 2013</i> [3]./ W oparciu o zakres podany w analizie <i>Armstrong 2013</i> [3].
Prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	0,9	min: 0,8 max: 1,0	W oparciu o analizę <i>Armstrong 2013</i> [3]./ W oparciu o zakres podany w analizie <i>Armstrong 2013</i> [3].
Prawdopodobieństwo remisji choroby	Tabela 22	Tabela 22	Prawdopodobieństwo remisji anafilaksji o podłożu idiopatycznym obliczono na podstawie mediany czasu do remisji choroby w oparciu o analizę <i>Armstrong 2013</i> [3]./ W oparciu o zakres podany w analizie <i>Armstrong 2013</i> [3].
Efektywność terapii VIT	0,85	min: 0,75 max: 0,95	W oparciu o analizę <i>Armstrong 2013</i> [3]. Parametr wykorzystany do obniżenia częstości nawrotu choroby u pacjentów z anafilaksją na owady./ W oparciu o zakres podany w analizie <i>Armstrong 2013</i> [3].
Odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	0,60	min: 0,40 max: 0,80	W oparciu o analizę <i>Armstrong 2013</i> [3]./ W oparciu o zakres podany w analizie <i>Armstrong 2013</i> [3].
Odsetek pacjentów przerywających terapię VIT	0,20	min: 0,10 max: 0,30	W oparciu o analizę <i>Armstrong 2013</i> [3]./ W oparciu o zakres podany w analizie <i>Armstrong 2013</i> [3].
Koszty wizyty w poradni alergologicznej [PLN]	dorośli: 71,82 dzieci: 67,83	dorośli: 53,76; 88,20 dzieci: 53,76; 86,8	Koszt wizyty w poradni ambulatoryjnej skalkulowano na podstawie średniej wartości punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej./ Do obliczeń wykorzystano minimalną oraz maksymalną wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej.

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	0,08	min: 0,00 max: 0,10	Redukcja użyteczności związana z ryzykiem nawrotu anafilaksji została zaczerpnięta z analizy <i>Armstrong 2013</i> [3]./ W oparciu o zakres zmienności parametru podany w analizie <i>Armstrong</i> [3].
Czas trwania nawrotu choroby	4,5 dni	min: 1 dzień max: 9 dni	W analizie <i>Armstrong 2013</i> [3] na podstawie informacji dotyczących średniego czasu trwania nawrotu anafilaksji (od 1-9 dni) założono obniżenia użyteczności w stanie „recurrence”./ W oparciu o zakres zmienności parametru podany w analizie <i>Armstrong</i> [3].
Faktor użyteczności dla SS i AI	SS: 0,25 AI: 0,25	min: SS: 0,0; AI: 0,0 max: SS: 0,5; AI: 0,5	Bazując na opinii ekspertów medycznych w analizie <i>Armstrong</i> [3] uwzględniono faktor, który koryguje obniżenie wartości użyteczności pacjentów w grupie ryzyka nawrotu biorąc pod uwagę przyjmowanie adrenaliny oraz objęcie leczeniem specjalistycznym (edukacja pacjentów przez alergologów)./ W oparciu o zakres zmienności parametru podany w analizie <i>Armstrong</i> [3].
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ koszty 0%, wyniki 0% ▪ koszty 5%, wyniki 0% ▪ koszty 5%, wyniki 5% 	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [24] i Wytycznych AOTM [2]/ Wytyczne AOTM [2]
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 rok ▪ 2 lata ▪ 10 lat 	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [24] i Wytycznymi AOTM [2]./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

Powyższe parametry wykorzystano zarówno w analizie wrażliwości przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych jak i dla populacji dzieci.

9.1.2. Wyniki wraz z analizą progową

9.1.2.1. Populacja osób dorosłych

Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów i efektów oraz zmianę procentową współczynnika użyteczności kosztów dla porównania

„SC plus AI” versus „SC no AI” oraz „SS plus AI” versus „SS no AI” w populacji osób dorosłych zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 36 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SC plus AI” vs „SC no AI” – populacja osób dorosłych

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF®: dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	█	766,41	17,89	16,96	█	0,93	█	-	█
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	329,51	17,88	16,93	█	0,95	█	-0,07%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	1 211,20	17,91	16,99	█	0,92	█	0,17%	█
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	768,99	17,89	16,96	█	0,94	█	-0,03%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	764,09	17,89	16,96	█	0,93	█	0,06%	█
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	766,41	18,19	18,16	█	0,03	█	2801,92%	█
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	766,41	17,82	16,66	█	1,16	█	-19,44%	█
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	█	766,41	17,90	16,96	█	0,93	█	0,00%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	█	766,41	17,89	16,95	█	0,93	█	0,00%	█
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	766,41	18,19	16,96	█	1,24	█	-24,41%	█
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	766,41	17,59	16,96	█	0,63	█	47,70%	█
Stopa dyskontowana 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	2 030,31	36,37	34,39	█	1,98	█	25,57%	█
Stopa dyskontowana 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	766,41	36,37	34,39	█	1,98	█	-52,78%	█
Stopa dyskontowana 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	766,41	14,27	13,53	█	0,74	█	26,98%	█
Horizont czasowy 1 rok	█	62,98	1,04	0,99	█	0,05	█	39,90%	█
Horizont czasowy 2 lata	█	101,70	1,83	1,74	█	0,09	█	33,97%	█
Horizont czasowy 10 lat	█	349,64	7,12	6,77	█	0,35	█	21,69%	█
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	█	766,41	17,89	16,96	█	0,93	█	-	█
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	329,51	17,88	16,93	█	0,95	█	-0,06%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	■	1 211,20	17,91	16,99	■	0,92	■	0,16%	■
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	768,99	17,89	16,96	■	0,94	■	-0,03%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	764,09	17,89	16,96	■	0,93	■	0,06%	■
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	■	766,41	18,19	18,16	■	0,03	■	2801,92%	■
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	■	766,41	17,82	16,66	■	1,16	■	-19,44%	■
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	■	766,41	17,90	16,96	■	0,93	■	0,00%	■
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	■	766,41	17,89	16,95	■	0,93	■	0,00%	■
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	766,41	18,19	16,96	■	1,24	■	-24,41%	■
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	766,41	17,59	16,96	■	0,63	■	47,70%	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	■	2 030,31	36,37	34,39	■	1,98	■	25,56%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	766,41	36,37	34,39	█	1,98	█	-52,78%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	766,41	14,27	13,53	█	0,74	█	26,98%	█
Horizont czasowy 1 rok	█	62,98	1,04	0,99	█	0,05	█	39,91%	█
Horizont czasowy 2 lata	█	101,70	1,83	1,74	█	0,09	█	33,98%	█
Horizont czasowy 10 lat	█	349,64	7,12	6,77	█	0,35	█	21,70%	█

* Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampulkostrzykawką 1 ml

Tabela 37 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SS plus AI” vs „SS no AI” – populacja osób dorosłych

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF®: dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	█	2 337,29	18,11	17,87	█	0,25	█	-	█
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	2 267,86	18,11	17,87	█	0,24	█	1,37%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	2 412,75	18,11	17,86	█	0,25	█	-1,45%	█
Minimalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	█	2 337,28	18,11	17,87	█	0,25	█	0,15%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	█	2 337,30	18,11	17,87	█	0,25	█	-0,15%	█
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	2 349,47	18,11	17,87	█	0,25	█	-0,15%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	2 326,47	18,11	17,87	█	0,24	█	0,20%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Minimalna efektywność terapii VIT	█	2 354,96	18,11	17,87	█	0,25	█	-0,38%	█
Maksymalna efektywność terapii VIT	█	2 374,33	18,11	17,87	█	0,25	█	-0,78%	█
Minimalny odsetek pacjentów rozpoznających terapię VIT	█	2 222,04	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Maksymalny odsetek pacjentów rozpoznających terapię VIT	█	2 452,54	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Minimalny odsetek pacjentów przerywających terapię VIT	█	2 227,18	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Maksymalny odsetek pacjentów przerywających terapię VIT	█	2 447,40	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Minimalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	█	1 871,93	18,11	17,87	█	0,25	█	-0,01%	█
Maksymalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	█	2 759,36	18,11	17,87	█	0,25	█	0,01%	█
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	2 337,29	18,19	18,18	█	0,01	█	3406,36%	█
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	2 337,29	18,09	17,79	█	0,31	█	-19,54%	█
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	█	2 337,29	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	█	2 337,29	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	2 337,29	18,19	18,18	█	0,01	█	3406,36%	█
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	2 337,29	17,87	17,55	█	0,32	█	-24,44%	█
Stopa dyskontowana 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	5 486,88	36,77	36,25	█	0,52	█	25,98%	█
Stopa dyskontowana 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	2 337,29	36,77	36,25	█	0,52	█	-52,41%	█
Stopa dyskontowana 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	2 337,29	14,45	14,25	█	0,19	█	26,68%	█
Horizont czasowy 1 rok	█	449,55	1,05	1,04	█	0,01	█	37,40%	█
Horizont czasowy 2 lata	█	609,94	1,85	1,82	█	0,02	█	32,36%	█
Horizont czasowy 10 lat	█	1 297,09	7,20	7,11	█	0,09	█	20,68%	█
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	█	2 346,56	18,11	17,87	█	0,25	█	-	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	■	2 277,14	18,11	17,87	■	0,24	■	-1,37%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	■	2 422,02	18,11	17,86	■	0,25	■	-1,45%	■
Minimalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	■	2 346,56	18,11	17,87	■	0,25	■	0,15%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	■	2 346,57	18,11	17,87	■	0,25	■	-0,15%	■
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	2 358,75	18,11	17,87	■	0,25	■	-0,15%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	2 335,75	18,11	17,87	■	0,24	■	0,20%	■
Minimalna efektywność terapii VIT	■	2 364,23	18,11	17,87	■	0,25	■	-0,38%	■
Maksymalna efektywność terapii VIT	■	2 383,61	18,11	17,87	■	0,25	■	-0,78%	■
Minimalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	■	2 231,31	18,11	17,87	■	0,25	■	0,00%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Maksymalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	█	2 461,82	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Minimalny odsetek przerywających terapię VIT	█	2 236,45	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Maksymalny odsetek przerywających terapię VIT	█	2 456,68	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Minimalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	█	1 881,20	18,11	17,87	█	0,25	█	-0,01%	█
Maksymalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	█	2 768,64	18,11	17,87	█	0,25	█	0,01%	█
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	2 346,56	18,19	18,18	█	0,01	█	3406,36%	█
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	2 346,56	18,09	17,79	█	0,31	█	-19,54%	█
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	█	2 346,56	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	█	2 346,56	18,11	17,87	█	0,25	█	0,00%	█
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	2 346,56	18,19	18,18	█	0,01	█	3406,36%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	2 346,56	17,87	17,55	■	0,32	■	-24,44%	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	■	5 496,16	36,77	36,25	■	0,52	■	25,98%	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	2 346,56	36,77	36,25	■	0,52	■	-52,41%	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	2 346,56	14,45	14,25	■	0,19	■	26,68%	■
Horizont czasowy 1 rok	■	458,83	1,05	1,04	■	0,01	■	37,39%	■
Horizont czasowy 2 lata	■	619,22	1,85	1,82	■	0,02	■	32,36%	■
Horizont czasowy 10 lat	■	1 306,36	7,20	7,11	■	0,09	■	20,68%	■

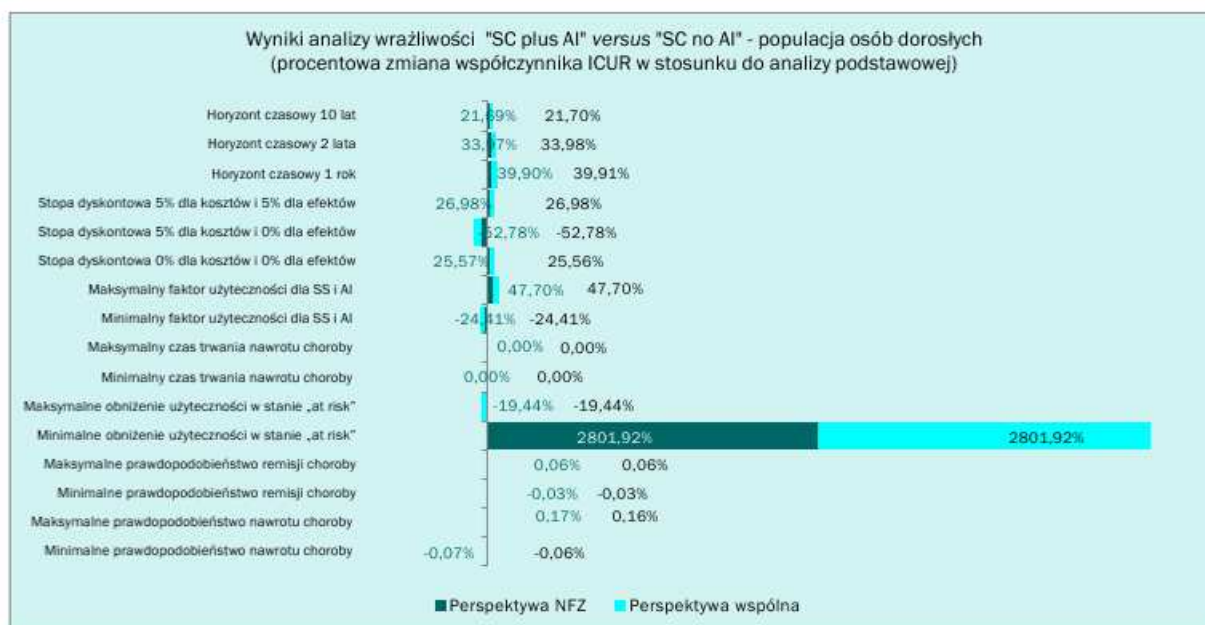
* Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampulkostrzykawkka 1 ml

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości leczenie „SC plus AI” pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN) w porównaniu do „SC no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę obserwowano przy założeniu minimalnego obniżenie użyteczności w stanie „at risk” (tzn. w przypadku braku obniżenia użyteczności).

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych (tj. procentową zmianę współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej) z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



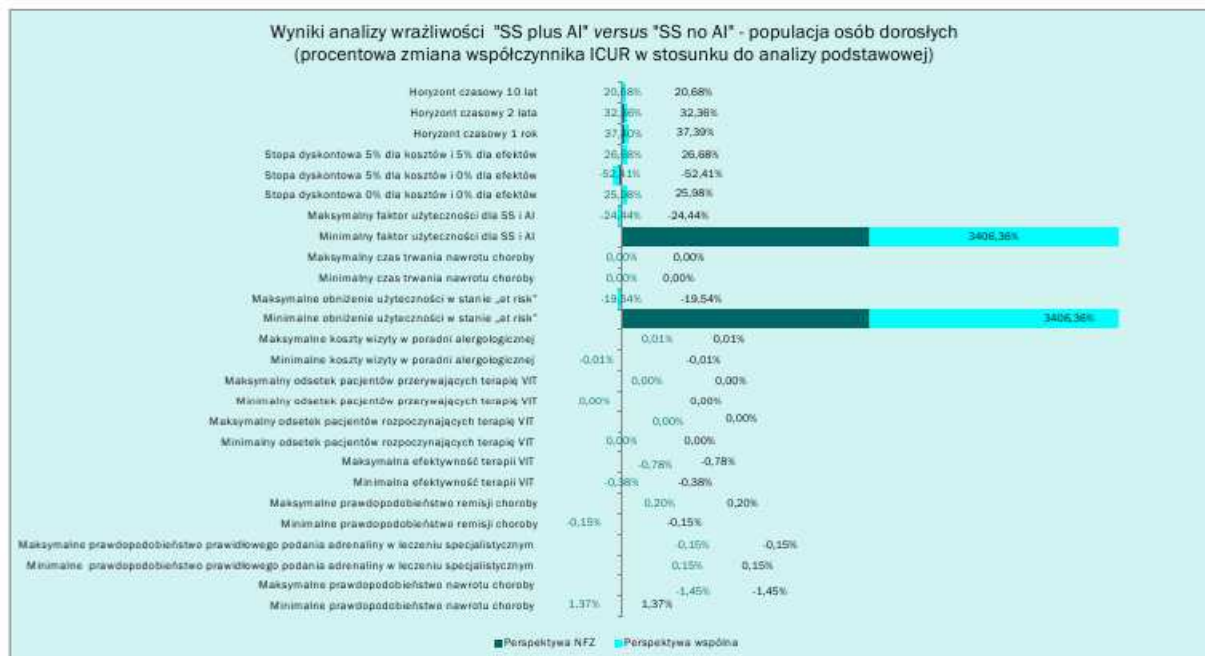
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości „SC plus AI” vs „SC no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja osób dorosłych

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości leczenie „SS plus AI” pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN) w porównaniu do „SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę obserwowano przy założeniu minimalnego obniżenie użyteczności w stanie „at risk” (tzn. w przypadku braku obniżenia użyteczności) oraz minimalnego faktora użyteczności dla SS i AI.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych (tj. procentową zmianę współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej) z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości „SS plus AI” vs „SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja osób dorosłych

9.1.2.2. Populacja dzieci

Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów i efektów oraz zmianę procentową współczynnika użyteczności kosztów dla porównania „SC plus AI” versus „SC no AI” oraz „SS plus AI” versus „SS no AI” w populacji dzieci zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 38 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SC plus AI” vs „SC no AI” – populacja dzieci

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF®: dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	█	790,49	21,94	20,84	█	1,10	█	-	█
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	359,58	21,93	20,83	█	1,10	█	1,01%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	1 215,88	21,94	20,85	█	1,09	█	-0,94%	█
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	793,07	21,94	20,84	█	1,10	█	-0,06%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	788,17	21,94	20,84	█	1,10	█	0,07%	█
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	790,49	22,28	22,23	█	0,06	█	1800,40%	█
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	790,49	21,85	20,49	█	1,36	█	-19,15%	█
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	█	790,49	21,94	20,85	█	1,10	█	0,00%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	█	790,49	21,93	20,83	█	1,10	█	0,00%	█
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	790,49	22,28	20,84	█	1,44	█	-24,09%	█
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	790,49	21,59	20,84	█	0,75	█	46,50%	█
Stopa dyskontowana 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	2 842,88	56,76	53,71	█	3,05	█	30,32%	█
Stopa dyskontowana 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	790,49	56,76	53,71	█	3,05	█	-64,09%	█
Stopa dyskontowana 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	790,49	16,67	15,85	█	0,82	█	34,11%	█
Horizont czasowy 1 rok	█	60,45	1,08	1,03	█	0,05	█	44,50%	█
Horizont czasowy 2 lata	█	97,13	1,91	1,82	█	0,09	█	40,55%	█
Horizont czasowy 10 lat	█	332,77	7,57	7,22	█	0,35	█	29,55%	█
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	█	790,49	21,94	20,84	█	1,10	█	-	█
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	359,58	21,93	20,83	█	1,10	█	1,02%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	■	1 215,88	21,94	20,85	■	1,09	■	-0,95%	■
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	793,07	21,94	20,84	■	1,10	■	-0,06%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	788,17	21,94	20,84	■	1,10	■	0,07%	■
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	■	790,49	22,28	22,23	■	0,06	■	1800,40%	■
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	■	790,49	21,85	20,49	■	1,36	■	-19,15%	■
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	■	790,49	21,94	20,85	■	1,10	■	0,00%	■
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	■	790,49	21,93	20,83	■	1,10	■	0,00%	■
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	790,49	22,28	20,84	■	1,44	■	-24,09%	■
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	790,49	21,59	20,84	■	0,75	■	46,50%	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	■	2 842,88	56,76	53,71	■	3,05	■	30,31%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI					
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	790,49	56,76	53,71	█	3,05	█	-64,09%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	790,49	16,67	15,85	█	0,82	█	34,11%	█
Horizont czasowy 1 rok	█	60,45	1,08	1,03	█	0,05	█	44,52%	█
Horizont czasowy 2 lata	█	97,13	1,91	1,82	█	0,09	█	40,56%	█
Horizont czasowy 10 lat	█	332,77	7,57	7,22	█	0,35	█	29,55%	█

* Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampulkostrzykawką 1 ml

Tabela 39 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SS plus AI” vs „SS no AI” – populacja dzieci

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF®; dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	█	3 737,69	22,20	21,92	█	0,28	█	-	█
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	3 636,76	22,20	21,92	█	0,28	█	1,56%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	█	3 844,70	22,20	21,92	█	0,29	█	-1,66%	█
Minimalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	█	3 737,67	22,20	21,92	█	0,28	█	0,19%	█
Maksymalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	█	3 737,72	22,20	21,92	█	0,28	█	-0,19%	█
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	3 749,59	22,20	21,92	█	0,28	█	-0,26%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	█	3 727,10	22,20	21,92	█	0,28	█	0,28%	█
Minimalna efektywność terapii VIT	█	3 757,28	22,20	21,92	█	0,28	█	-0,52%	█
Maksymalna efektywność terapii VIT	█	3 778,75	22,20	21,92	█	0,29	█	-1,09%	█
Minimalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	█	3 614,00	22,20	21,92	█	0,28	█	0,00%	█
Maksymalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	█	3 861,39	22,20	21,92	█	0,28	█	0,00%	█
Minimalny odsetek pacjentów przerywających terapię VIT	█	3 627,47	22,20	21,92	█	0,28	█	0,00%	█
Maksymalny odsetek pacjentów przerywających terapię VIT	█	3 847,92	22,20	21,92	█	0,28	█	0,00%	█
Minimalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	█	3 354,27	22,20	21,92	█	0,28	█	-0,01%	█
Maksymalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	█	4 251,36	22,20	21,92	█	0,28	█	0,01%	█
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	3 737,69	22,29	22,28	█	0,01	█	2816,69%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	█	3 737,69	22,18	21,83	█	0,35	█	-19,45%	█
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	█	3 737,69	22,20	21,92	█	0,28	█	0,00%	█
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	█	3 737,69	22,20	21,92	█	0,28	█	0,00%	█
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	3 737,69	22,29	22,28	█	0,01	█	2816,69%	█
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	█	3 737,69	21,93	21,55	█	0,37	█	-24,33%	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	8 958,73	57,42	56,64	█	0,78	█	31,94%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	3 737,69	57,42	56,64	█	0,78	█	-63,52%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	3 737,69	16,87	16,66	█	0,21	█	33,49%	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	1 750,71	1,09	1,08	█	0,01	█	39,46%	█
Horyzont czasowy 2 lata	█	1 907,43	1,93	1,90	█	0,02	█	36,76%	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	2 572,97	7,65	7,56	█	0,09	█	27,16%	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	■	3 746,97	22,20	21,92	■	0,28	■	-	■
Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	■	3 646,03	22,20	21,92	■	0,28	■	1,56%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu choroby	■	3 853,98	22,20	21,92	■	0,29	■	-1,66%	■
Minimalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	■	3 746,94	22,20	21,92	■	0,28	■	0,19%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny w leczeniu specjalistycznym	■	3 747,00	22,20	21,92	■	0,28	■	-0,19%	■
Minimalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	3 758,87	22,20	21,92	■	0,28	■	-0,26%	■
Maksymalne prawdopodobieństwo remisji choroby	■	3 736,38	22,20	21,92	■	0,28	■	0,28%	■
Minimalna efektywność terapii VIT	■	3 766,56	22,20	21,92	■	0,28	■	-0,52%	■
Maksymalna efektywność terapii VIT	■	3 788,02	22,20	21,92	■	0,29	■	-1,09%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Minimalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	■	3 623,27	22,20	21,92	■	0,28	■	0,00%	■
Maksymalny odsetek pacjentów rozpoczynających terapię VIT	■	3 870,66	22,20	21,92	■	0,28	■	0,00%	■
Minimalny odsetek przerywających terapię VIT	■	3 636,74	22,20	21,92	■	0,28	■	0,00%	■
Maksymalny odsetek przerywających terapię VIT	■	3 857,20	22,20	21,92	■	0,28	■	0,00%	■
Minimalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	■	3 363,55	22,20	21,92	■	0,28	■	-0,01%	■
Maksymalne koszty wizyty w poradni alergologicznej	■	4 260,64	22,20	21,92	■	0,28	■	0,01%	■
Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	■	3 746,97	22,29	22,28	■	0,01	■	2816,69%	■
Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”	■	3 746,97	22,18	21,83	■	0,35	■	-19,45%	■
Minimalny czas trwania nawrotu choroby	■	3 746,97	22,20	21,92	■	0,28	■	0,00%	■
Maksymalny czas trwania nawrotu choroby	■	3 746,97	22,20	21,92	■	0,28	■	0,00%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI					
Minimalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	3 746,97	22,29	22,28	■	0,01	■	2816,69%	■
Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI	■	3 746,97	21,93	21,55	■	0,37	■	-24,33%	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	■	8 968,00	57,42	56,64	■	0,78	■	31,93%	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	3 746,97	57,42	56,64	■	0,78	■	-63,52%	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	3 746,97	16,87	16,66	■	0,21	■	33,49%	■
Horizont czasowy 1 rok	■	1 759,99	1,09	1,08	■	0,01	■	39,46%	■
Horizont czasowy 2 lata	■	1 916,71	1,93	1,90	■	0,02	■	36,76%	■
Horizont czasowy 10 lat	■	2 582,24	7,65	7,56	■	0,09	■	27,16%	■

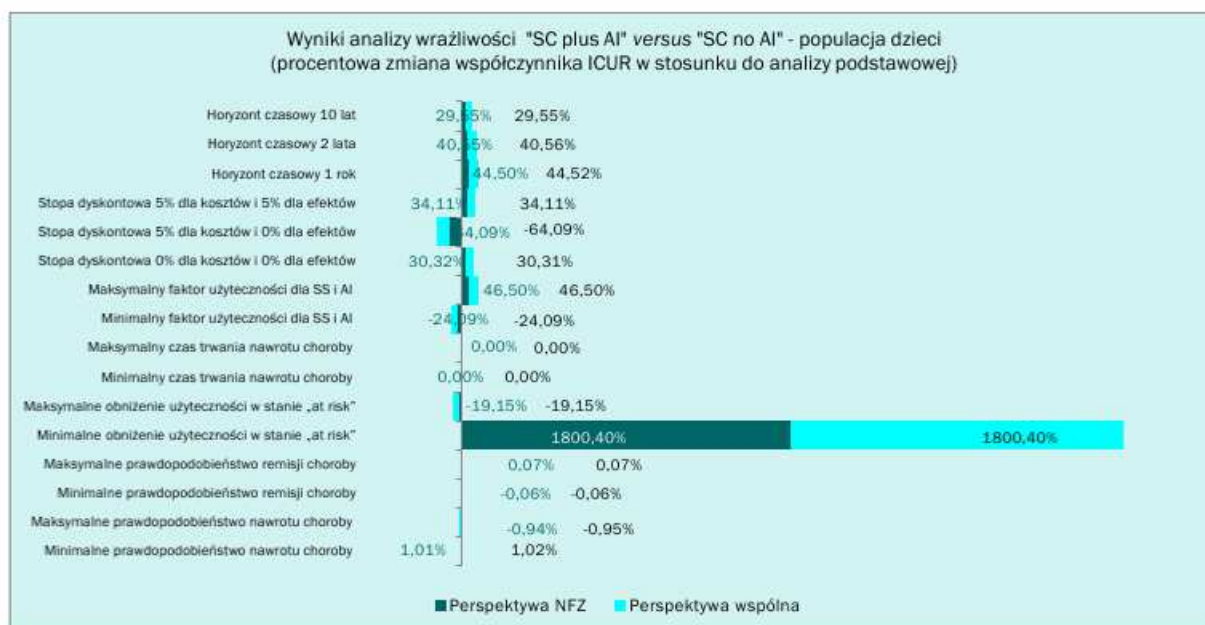
* Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości leczenie „SC plus AI” pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN) w porównaniu do „SC no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę obserwowano przy założeniu minimalnego obniżenie użyteczności w stanie „at risk” (tzn. w przypadku braku obniżenia użyteczności).

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji dzieci (tj. procentową zmianę współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej) z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



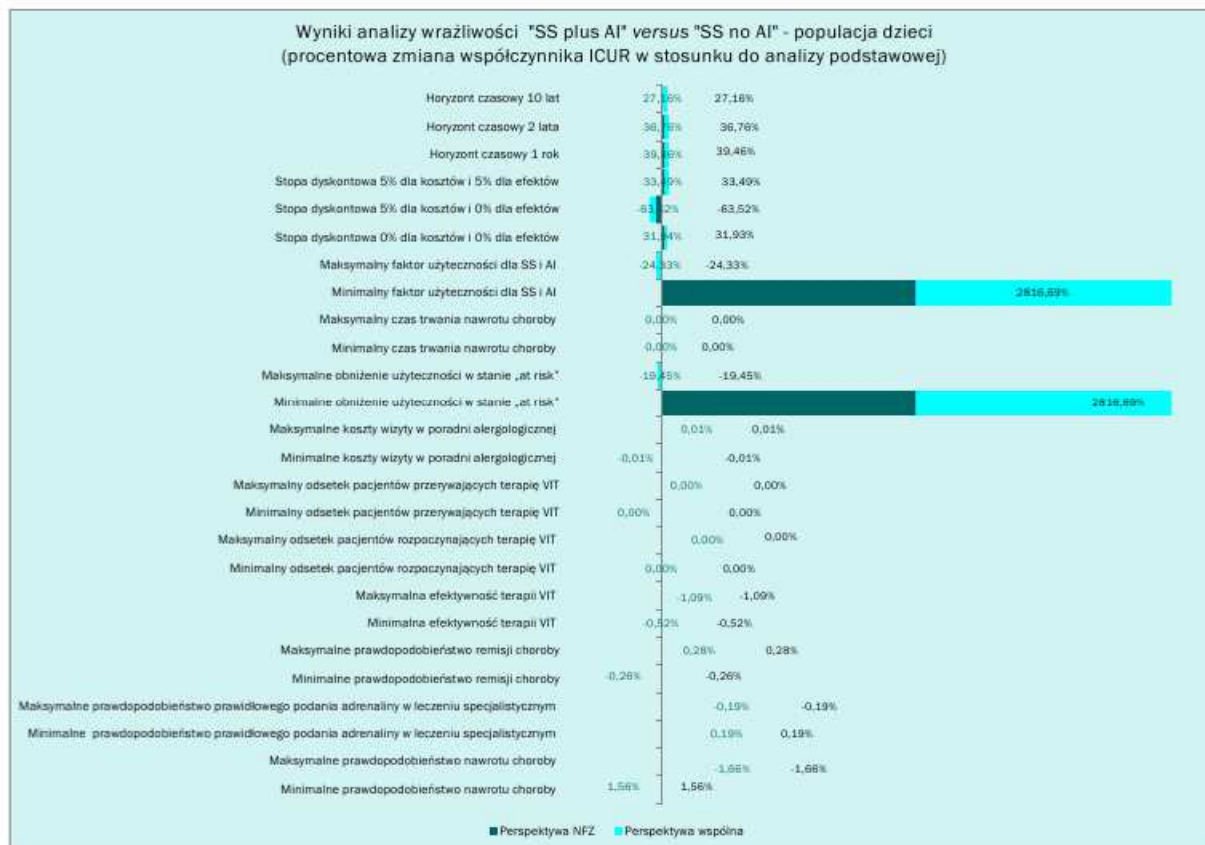
Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości „SC plus AI” vs „SC no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja dzieci

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości leczenie „SS plus AI” pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN) w porównaniu z „SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę obserwowano przy założeniu minimalnego obniżenie użyteczności w stanie „at risk” (tzn. w przypadku braku obniżenia użyteczności) oraz minimalnego fatora użyteczności dla SS i AI.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji dzieci (tj. procentową zmianę współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej) z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości „SS plus AI” vs „SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja dzieci

9.2. Analiza scenariuszy skrajnych

9.2.1. Założenia

Analiza scenariuszy skrajnych miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz znaczne zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości współczynnika koszty-użyteczność (CUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były dla każdego z analizowanych porównań:

- W scenariuszu optymistycznym:
 - Maksymalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk”;
 - Minimalny faktor użyteczności dla AI dla porównania SC;

- Maksymalny faktor użyteczności dla SS i AI dla porównania SS;
 - Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.
- W scenariuszu pesymistycznym:
- Minimalne obniżenie użyteczności w stanie „at risk” (tzn. brak obniżenia użyteczności);
 - Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów.

9.2.2. Wyniki

9.2.2.1. Populacja osób dorosłych

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównań „SC plus AI” versus „SC no AI”, „SS plus AI” versus „SS no AI” dla populacji osób dorosłych z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Analiza wartości skrajnych dla populacji osób dorosłych wykazała, że leczenie „SC plus AI” przy założeniach scenariusza optymistycznego pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN/QALY) w porównaniu z leczeniem „SC no AI” zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Przy założeniach scenariusza pesymistycznego „SC plus AI” jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu do „SC no AI” (ICUR<119 577 PLN/QALY).

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Analiza wartości skrajnych dla populacji osób dorosłych wykazała, że leczenie „SS plus AI” przy założeniach scenariusza optymistycznego pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN/QALY) w porównaniu z leczeniem „SS no AI” zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Przy założeniach scenariusza pesymistycznego „SS plus AI” jest strategią nieefektywną kosztowo w porównaniu do „SS no AI” (ICUR>119 577 PLN/QALY).

Tabela 40 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych: „SC plus AI” versus „SC no AI”

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF®; dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	██████████	766,41	17,89	16,96	██████████	0,93	██████████	██████████
Scenariusz optymistyczny	██████████	766,41	37,00	33,76	██████████	3,24	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	766,41	14,51	14,49	██████████	0,02	██████████	██████████
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	██████████	766,41	17,89	16,96	██████████	0,93	██████████	██████████
Scenariusz optymistyczny	██████████	766,41	37,00	33,76	██████████	3,24	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	766,41	14,51	14,49	██████████	0,02	██████████	██████████

* Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampulkostrzykawkka 1 ml

Tabela 41 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych: „SS plus AI” versus „SS no AI”

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® ¹ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	■	2 337,29	18,11	17,87	■	0,25	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	2 337,29	36,10	35,26	■	0,85	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	2 337,29	14,51	14,50	■	0,01	■	■
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	■	2 346,56	18,11	17,87	■	0,25	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	2 346,56	36,10	35,26	■	0,85	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	2 346,56	14,51	14,50	■	0,01	■	■

¹ Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml

9.2.2.2. Populacja dzieci

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównań „SC plus AI” versus „SC no AI”, „SS plus AI” versus „SS no AI” dla populacji dzieci z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Analiza wartości skrajnych dla populacji dzieci wykazała, że leczenie „SC plus AI” przy założeniach scenariusza optymistycznego pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN/QALY) w porównaniu z leczeniem „SC no AI” zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Przy założeniach scenariusza pesymistycznego „SC plus AI” jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu do „SC no AI” (ICUR<119 577 PLN/QALY).

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Analiza wartości skrajnych dla populacji dzieci wykazała, że leczenie „SS plus AI” przy założeniach scenariusza optymistycznego pozostaje terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<39 859 PLN/QALY) w porównaniu z leczeniem „SS no AI” zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Przy założeniach scenariusza pesymistycznego „SS plus AI” jest strategią nieefektywną kosztowo w porównaniu do „SS no AI” (ICUR>119 577 PLN/QALY).

Tabela 42 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji dzieci: „SC plus AI” versus „SC no AI”

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® : dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SC plus AI	SC no AI	SC plus AI	SC no AI				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	██████████	790,49	21,94	20,84	██████████	1,10	██████████	██████████
Scenariusz optymistyczny	██████████	790,49	57,70	52,77	██████████	4,93	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	790,49	16,93	16,90	██████████	0,04	██████████	██████████
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	██████████	790,49	21,94	20,84	██████████	1,10	██████████	██████████
Scenariusz optymistyczny	██████████	790,49	57,70	52,77	██████████	4,93	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	790,49	16,93	16,90	██████████	0,04	██████████	██████████

* Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml

Tabela 43 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji dzieci: „SS plus AI” versus „SS no AI”

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto leku Adrenalina WZF® ¹ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	SS plus AI	SS no AI	SS plus AI	SS no AI				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	■	3 737,69	22,20	21,92	■	0,28	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	3 737,69	56,43	55,16	■	1,27	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	3 737,69	16,94	16,94	■	0,01	■	■
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	■	3 746,97	22,20	21,92	■	0,28	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	3 746,97	56,43	55,16	■	1,27	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	3 746,97	16,94	16,94	■	0,01	■	■

¹ Adrenalina WZF®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampulkostrzykawka 1 ml

9.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*) jest ocena wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki analizy (tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR poszczególnych strategii leczenia). Specyfika analizy probabilistycznej polega na tym, że „niepewne” parametry modelu (np. ekonomiczne), w odróżnieniu od analizy deterministycznej, są opisywane nie poprzez pojedynczą wartość (np. estymator średnich kosztów terapii), lecz z góry założony rozkład prawdopodobieństwa. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu, model generuje wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-użyteczność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – ang. *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – ang. *1st order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się najczęściej metodą symulacji *Monte Carlo*. W niniejszej analizie PSA wykonano przy użyciu symulacji *Monte Carlo* dla 1 000 kroków.

9.3.1. Założenia

W tabelach poniżej przedstawiono „niepewne” parametry wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa (trójkątny lub beta), które zostały ocenione w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Zakres zmienności parametrów oraz typ rozkładu prawdopodobieństwa zaczerpnięto z analizy *Armstrong 2013* [3].

Tabela 44 „Niepewne” parametry wraz z założonym trójkątnym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA

Czynnik wywołający	Typ rozkładu w modelu	Leczenie standardowe (SC)		Leczenie specjalistyczne (SS)		Źródła danych	
		wartość podstawowa	min-max	wartość podstawowa	min-max		
Roczny wskaźnik częstości nawrotu choroby	Leki	Trójkątny	0,12	0,05-0,19	0,001	0-0,002	<i>Armstrong 2013</i> [3]
	Pokarmy	Trójkątny	0,11	0,05-0,16	0,01	0-0,02	
	Owady	Trójkątny	0,1	0,05-0,15	0,1*	0,05-0,15	
	O podłożu idiopatycznym	Trójkątny	0,28**	0,05,-0,51	0,28**	0,05-0,51	

Czynnik wywołający		Typ rozkładu w modelu	Leczenie standardowe (SC)		Leczenie specjalistyczne (SS)		Źródła danych
			wartość podstawowa	min-max	wartość podstawowa	min-max	
Parametry wykorzystane w kalkulacji prawdopodobieństwa remisji choroby (idiopatyczna)	Mediana czasu do remisji u pacjentów z częstymi epizodami anafilaksji idiopatycznej	Trójkątny	4	2-6	4	2-6	
	Mediana czasu do remisji u pacjentów z nieczęstymi epizodami anafilaksji idiopatycznej	Trójkątny	1,5	1-2	1,5	1-2	
Parametry immunoterapii swoistym jadem owadów	Skuteczność terapii VIT	Trójkątny	-	-	0,85	0,75-0,95	
	Pacjenci rozpoczynający terapię VIT	Trójkątny	-	-	0,60	0,40-0,80	
	Pacjenci przerywający terapię	Trójkątny	-	-	0,20	0,10-0,30	
Parametry dotyczące kalkulacji użyteczności	Obniżenie użyteczności w grupie ryzyka (<i>disutility</i>)	Trójkątny	0	0,08	0,1		
	Czas trwania nawrotu choroby	Uniform	4,5	1-9	4,5	1-9	
	Faktor użyteczności dla SS	Trójkątny	-	-	0,25	0-0,5	
	Faktor użyteczności dla AI	Trójkątny	0,25	0-0,5	0,25	0-0,5	
Prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny	Prawidłowe podanie adrenaliny – dzieci	Trójkątny	-	-	0,9	0,8-1	
	Prawidłowe podanie adrenaliny – dorośli	Trójkątny	-	-	0,9	0,8-1	

* w przypadku opieki specjalistycznej ryzyko nawrotu zmniejsza się w czasie, z uwagi na skuteczną immunoterapię

Tabela 45 „Niepewne” parametry wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa beta wykorzystane w PSA

Parametr		Typ rozkładu w modelu	n	r	Źródła danych
Prawdopodobieństwo wystąpienia czynników wyzwalających - dorośli	O podłożu idiopatycznym	Beta	343	103	Armstrong 2013 [3]
	Owady	Beta	240	46	
	Leki	Beta	303	236	
Prawdopodobieństwo wystąpienia czynników wyzwalających - dzieci	O podłożu idiopatycznym	Beta	343	103	
	Owady	Beta	240	46	
	Leki	Beta	87	19	
Odsetek pacjentów idiopatycznych, u których występują częste nawroty choroby		Beta	56	28	
Prawidłowe podanie adrenaliny - dzieci		Beta	15	10	
Prawidłowe podanie adrenaliny - dorośli		Beta	101	43	

9.3.2. Wyniki

9.3.2.1. Populacja osób dorosłych

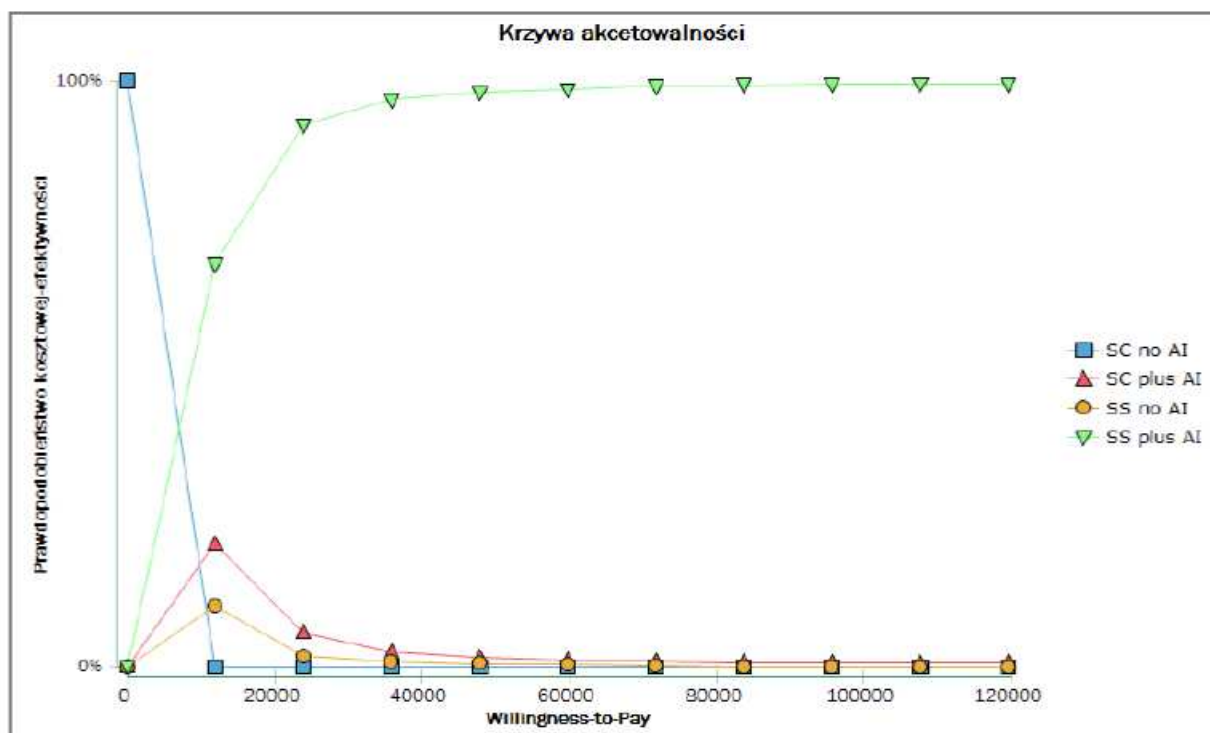
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych dla porównań „SC plus AI” vs „SC no AI” oraz „SS plus AI” vs „SS no AI” w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 1 000 kroków).

Tabela 46 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – populacja osób dorosłych

Parametr		SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Koszt (perspektywa NFZ) [PLN]	Średnia	██████	762,47	██████	2 345,75
	Odchylenie standardowe (SD)	██████	130,43	██████	120,97
	Wartość minimalna	██████	426,14	██████	2 026,61
	Mediana	██████	763,71	██████	2 344,49

Parametr		SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Koszt (perspektywa wspólna) [PLN]	Wartość maksymalna	██████	1 108,35	██████	2 745,90
	Średnia	██████	767,41	██████	2 361,10
	Odchylenie standardowe (SD)	██████	132,12	██████	122,01
	Wartość minimalna	██████	431,58	██████	2 035,48
	Mediana	██████	771,97	██████	2 356,81
	Wartość maksymalna	██████	1 122,29	██████	2 759,61
Efekt [QALY]	Średnia	17,93	16,98	18,15	17,90
	Odchylenie standardowe (SD)	0,71	0,67	0,71	0,72
	Wartość minimalna	16,87	16,03	17,24	16,83
	Mediana	18,19	17,20	18,68	18,19
	Wartość maksymalna	18,94	17,98	18,94	18,92

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*[®]), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia skorygowane o jakość (oś odciętych).



Wykres 7 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia anafilaksji (jednostka efektywności: QALY) – populacja osób dorosłych

Krzywa akceptowalności wskazuje, że przy założeniu WTP=119 577 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. 100% prawdopodobieństwo, że strategia „SS plus AI” jest kosztowo-efektywna względem pozostałych strategii leczenia.

9.3.2.2. Populacja dzieci

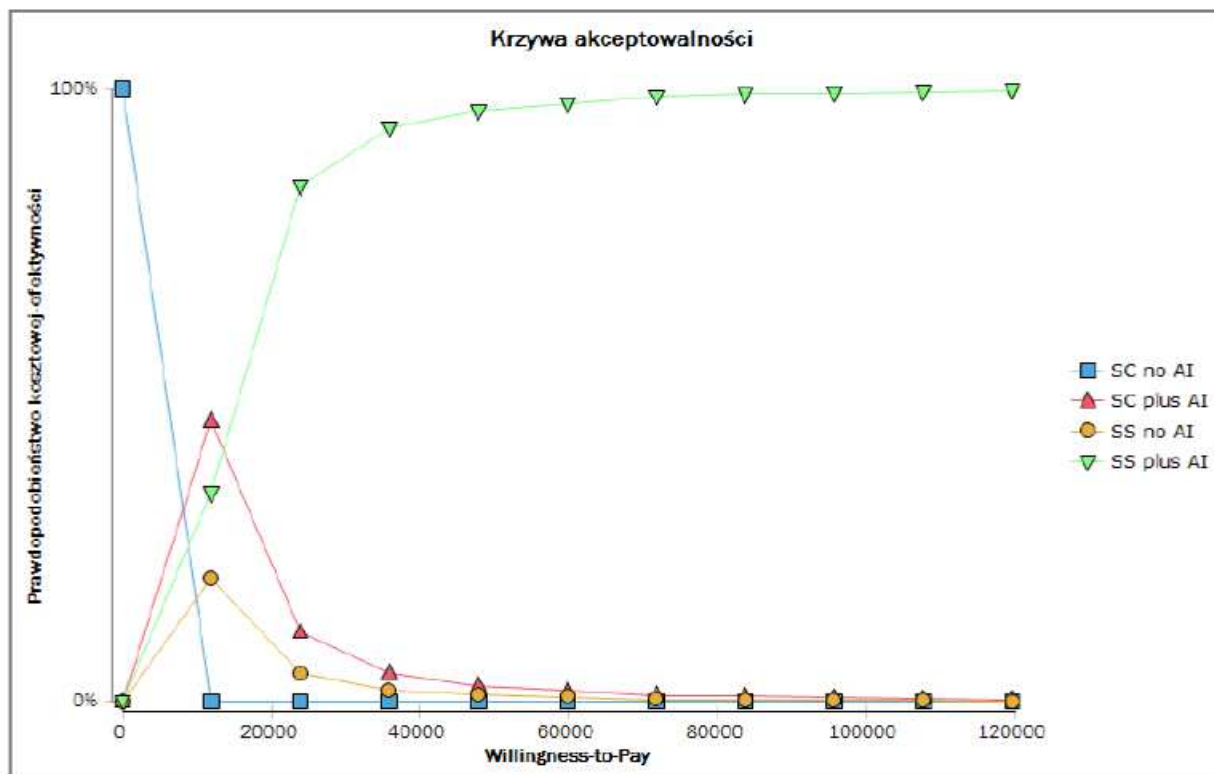
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla populacji dzieci dla porównań „SC plus AI” vs „SC no AI” oraz „SS plus AI” vs „SS no AI” w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 1 000 kroków).

Tabela 47 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – populacja dzieci

Parametr		SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
Koszt (perspektywa NFZ) [PLN]	Średnia	██████	789,16	██████	3 747,65
	Odchylenie standardowe (SD)	██████	121,81	██████	117,76
	Wartość minimalna	██████	423,10	██████	3 371,14

Parametr		SC plus AI	SC no AI	SS plus AI	SS no AI
	Mediana	██████	789,05	██████	3 741,48
	Wartość maksymalna	██████	1 127,89	██████	4 135,15
Koszt (perspektywa wspólna) [PLN]	Średnia	██████	794,33	██████	3 763,63
	Odchylenie standardowe (SD)	██████	119,82	██████	117,22
	Wartość minimalna	██████	453,95	██████	3 415,01
	Mediana	██████	795,57	██████	3 763,22
	Wartość maksymalna	██████	1 131,63	██████	4 186,66
Efekt [QALY]	Średnia	21,94	20,85	22,21	21,92
	Odchylenie standardowe (SD)	0,65	0,62	0,64	0,65
	Wartość minimalna	20,87	19,83	21,38	20,93
	Mediana	21,65	20,63	21,65	21,62
	Wartość maksymalna	22,92	21,88	22,94	22,90

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą akceptowalności typu „net benefits” (terminologia używana w programie *TreeAge*®), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia skorygowane o jakość (oś odciętych).



Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia anafilaksji (jednostka efektywności: QALY) – populacja dzieci

Krzywa akceptowalności wskazuje, że przy założeniu WTP=119 577 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. 100% prawdopodobieństwo, że strategia „SS plus AI” jest kosztowo-efektywna względem pozostałych strategii leczenia.

10. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

10.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

10.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 14.5.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE (przez PubMed),
- Cochrane Library,
- Embase,
- Center for Review and Dissemination (CRD).

Przeszukano również medyczne serwisy internetowe tj. NICE (National Institute for Clinical Excellence) oraz bazę Cost-Effectiveness Analysis Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 05.01.2015 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Pacjenci z ostrymi reakcjami alergicznymi (anafilaksją), wywołanymi przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również z anafilaksją samoistną.
	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Epinefryna podawana domięśniowo w dawce 300 mikrogramów (0,3 ml) [6] w formie ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza do samodzielnego podania.
	<p><u>Komparator:</u></p> <p>Nie zastosowano ograniczeń.</p>

Parametr	Analizy ekonomiczne
	<u>Rodzaj badania:</u> ❖ analizy koszty-żyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA), analizy minimalizacji kosztów (CMA) Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.
	<u>Filtry:</u> Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski
	<u>Punkty końcowe:</u> ❖ LYG, LDG ❖ QALY
Kryteria wykluczenia	<u>Populacja:</u> ❖ populacja pacjentów nie zgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację
	<u>Interwencja:</u> ❖ epinefryna podawana w innej dawce niż zalecanej (niezgodnej z praktyką kliniczną)
	<u>Rodzaj badania:</u> ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane ❖ publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze

10.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 14.6.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination* (CRD).

Wyszukiwanie zakończono dnia 08.01.2015 r.

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności dla populacji polskiej w zależności od wieku oraz płci.

10.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

10.3. Zidentyfikowane publikacje

10.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 7 942 abstraktów, wśród których 4 publikacje analizowano w postaci pełnych tekstów. Ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje, które spełniały kryteria włączenia do analizy (jedna z nich to przegląd systematyczny *Armstrong 2013* [3] wykonany dla *National Institute for Health Research*, raport ten stanowi podstawę wytycznych NICE [20], druga publikacja to wytyczne NICE, w których przedstawiono wyniki otrzymane w analizie *Armstrong 2013*). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

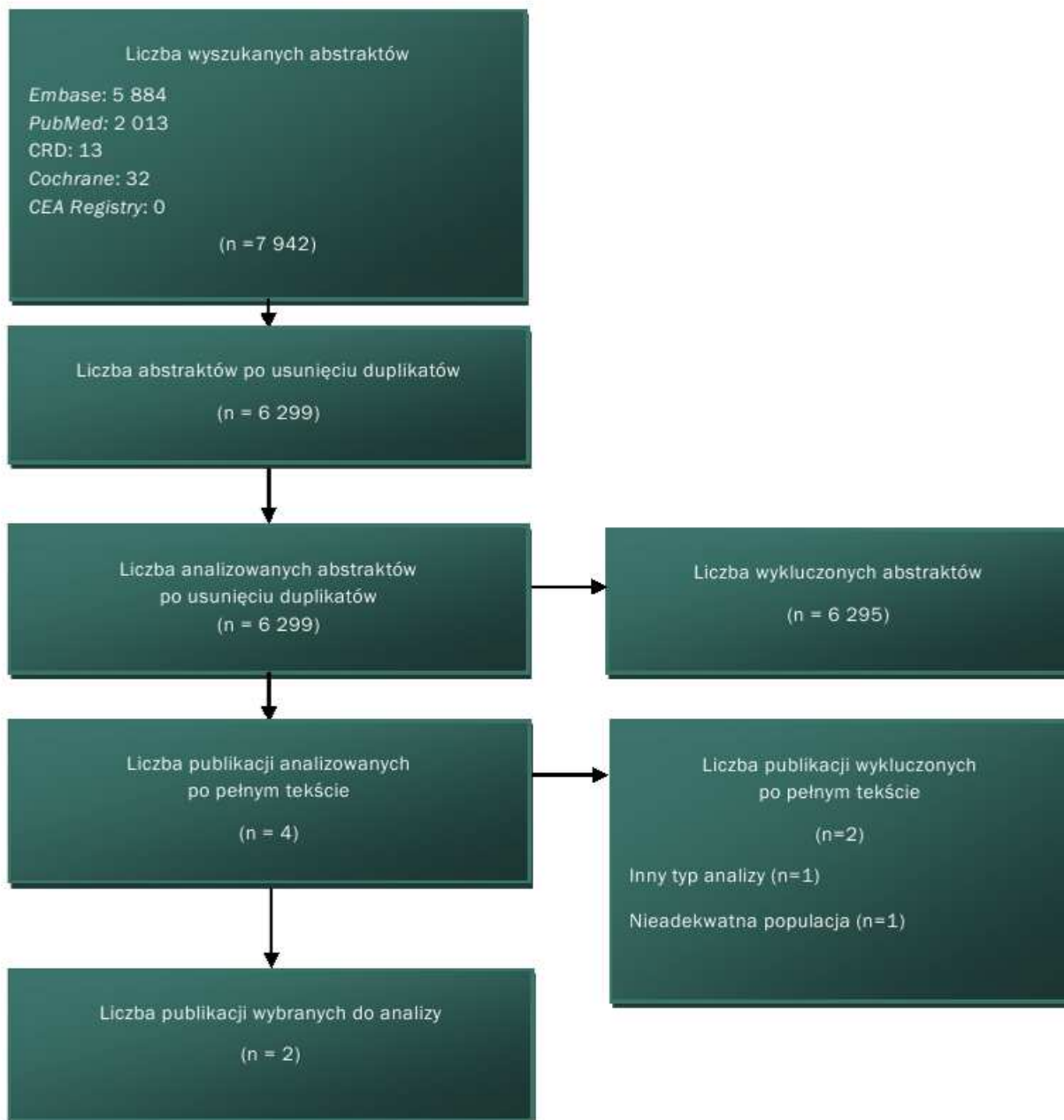


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]

Zidentyfikowano 2 publikacje, w których oceniano efektywność kosztową epinefryny podawanej domięśniowo w ampułkostrzykawce lub autowstrzykiwaczu do samodzielnego podania w leczeniu anafilaksji. W obydwu publikacjach (jedna z nich to wytyczne NICE) przedstawiono wyniki tej samej analizy ekonomicznej.

Tabela 49 Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy

Publikacja	Kraj/waluta/ perspektywa	Populacja	Interwencje	Technika analityczna/ horizont czasowy/ dyskontowanie	Modelowanie/ źródła danych	Wyniki	Wnioski
Armstrong 2013 (3) (wytyczne NICE (20))	Wielka Brytania/ £ Płatnika (system ochrony zdrowia)	Pacjenci ≥6 r. z. z anafilałkją (nieależnie od przyczyny) wymagający leczenia w sytuacjach nagłych	<p>Cztery schematy leczenia porównujące leczenie standardowe versus leczenie specjalistyczne wraz z wydaniem lub nie recepty na adrenalinę:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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” 	<p>Analiza koszty- użyteczność (CUA) Dożywni 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p>	<p>Model farmakoeconomiczny Markowa (deterministyczny i probabilistyczny) z dożywnim horizontem czasowym (średnia wiek: 30 lat).</p> <p>Źródła danych o efektywności: na podstawie przeglądu literatury, opinie ekspertów.</p> <p>Źródła danych kosztowych: taryfikator cen leków oraz wyceny świadczzeń z roku 2011 (GB pounds (£)).</p>	Tabela 50	<p>Wyniki analizy wykazały, że w przypadku dożywniego horyontu czasowego, oraz stopy dyskontowej na poziomie 3,5%, inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla strategii „SS plus AI” wyniósł 1 800 £ (model probabilistyczny lub deterministyczny, tzn. wszystkie parametry ustawione na wartości oczekiwane), a zatem, jest strategią kosztowo-efektywną zgodnie z progiem opłacalności. Każda strategia SC (z lub bez AI) była strategią zdominowaną przez SS, czyli mniej skuteczną oraz bardziej kosztowną niż inne strategie. „SS no AI” będzie strategią opłacalną tylko poniżej progu około 740 £.</p>

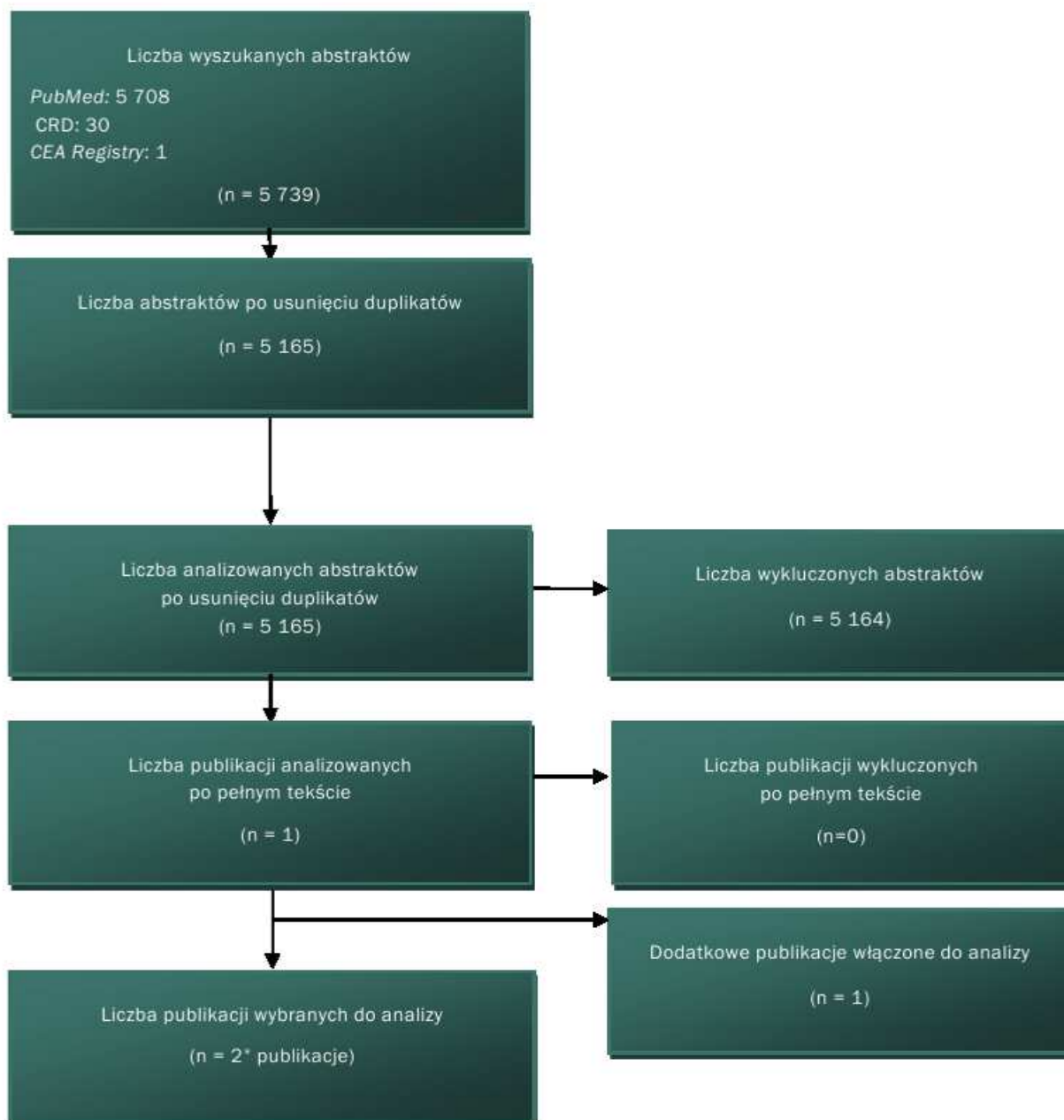
SC – leczenie standardowe (ang. *standard care*); SS – leczenie specjalistyczne w poradni alergologicznej (ang. *specialist services*); AI – adrenalina we wstrzykiwaczu (ang. *adrenaline injector*)

Tabela 50 Wyniki analizy ekonomicznej *Armstrong 2013* [3]

Strategia leczenia	Koszty [£]	Δ koszty [£]	Efekty [QALY]	ΔEfekty [QALY]	CUR [£/QALY]	ICUR [Δ£/ΔQALY]
Wyniki analizy deterministycznej						
SC no AI	978,26	-	39,25	-	24,93	-
SS no AI	1 745,19	766,93	40,25	1,00	43,36	763,45
SC plus AI	1 875,83	130,64	39,79	-0,46	47,14	zdominowana
SS plus AI	2 668,59	923,40	40,76	0,51	65,47	1 808,13
Wyniki analizy probabilistycznej						
SC no AI	981,13	-	39,22	-	25,02	-
SS no AI	1744,40	763,27	40,25	1,03	43,34	742,01
SC plus AI	1879,96	135,56	39,76	-0,48	47,28	zdominowana
SS plus AI	2668,52	924,12	40,76	0,51	65,47	1 819,82

10.3.1. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 5 739 abstraktów, wśród których 1 publikacja spełniała kryteria włączenia do analizy (*Golicki 2010* [10]). Do analizy włączono dodatkowo 1 publikację zidentyfikowaną w trakcie wyszukiwania analiz ekonomicznych (*Armstrong 2013* [3]). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia pozostałych, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.



*włączono dodatkowo 1 publikację zidentyfikowaną w trakcie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]

11. Ograniczenia

Niniejsza analiza wiąże się z jednym ogólnym ograniczeniem.

- ❖ W analizie *Armstrong 2013* [3] (na podstawie, której przeprowadzono modelowanie w niniejszej 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 ampułkostrzykawce.

12. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny 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. W tym celu skonstruowano model decyzyjny Markowa przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci oraz dorosłych (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru populacji oraz perspektywy). Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność (CUA). Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były uzyskane lata życia skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Podsumowanie wyników

Populacja osób dorosłych

W dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji osób dorosłych w przypadku zastosowania „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI” uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 17,89; 16,96; 18,11 i 17,87 QALY (różnica „SC plus AI” versus „SC no AI” wynosi 0,93 QALY; natomiast różnica „SS plus AI” versus „SS no AI” wynosi 0,25 QALY).

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Całkowite koszty leczenia standardowego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [REDACTED] od kosztów leczenia standardowego nieobejmującego adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (766,41 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z anafilaksją pokazują, że leczenie standardowe obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia standardowego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez lekarza POZ.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SC no AI” schematem „SC plus AI” wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SC plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

„SS plus AI” versus „SS no AI”

Całkowite koszty leczenia specjalistycznego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [REDACTED] od kosztów leczenia specjalistycznego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (2 337,29 PLN/ 2 346,56 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej). Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z anafilaksją pokazują, że leczenie specjalistyczne obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce przez alergologa, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia specjalistycznego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SS no AI” schematem „SS plus AI” wynosi odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SS plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

Populacja dzieci

W dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji dzieci w przypadku zastosowania „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI” uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 21,94; 20,84; 22,20 i 21,92 QALY (różnica „SC plus AI” versus „SC no AI” wynosi 1,10 QALY; natomiast różnica „SS plus AI” versus „SS no AI” wynosi 0,28 QALY).

„SC plus AI” versus „SC no AI”

Całkowite koszty leczenia standardowego wraz z adrenaliną w ampułkostrzykawce wynoszą [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej i są wyższe odpowiednio o [REDACTED] od kosztów leczenia standardowego nieobejmującego adrenaliny w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania (790,49 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej). Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci z anafilaksją pokazują, że leczenie standardowe obejmujące przepisanie recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do leczenia standardowego nieobejmującego przepisania recepty na adrenalinę w ampułkostrzykawce do samodzielnego podania przez lekarza POZ. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu „SC no AI” schematem „SC plus AI” wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem „SC plus AI” jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących oceny efektywności kosztowej epinefryny 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 odnaleziono 2 publikacje, (które dotyczą tej samej analizy ekonomicznej) spełniające kryteria włączenia (Tabela 48). Szczegółowy opis uwzględnionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 10.3.

W przeglądzie systematycznym *Armstrong 2013* [3] wykonanym dla *National Institute for Health Research*, który stanowi podstawę wytycznych NICE [20] (druga zidentyfikowana publikacja to wytyczne NICE, w których przedstawiono wyniki otrzymane w analizie *Armstrong 2013*) porównywano 4 schematy terapeutyczne leczenia anafilaksji: „SC plus AI”, „SC no AI”, „SS plus AI” oraz „SS no AI”. Zastosowaną techniką była analiza koszty-żyteczność, a ocenianym punktem końcowym były zyskane lata życia skorygowane o jakość. Przygotowano model decyzyjny Markowa w programie *TreeAge* w dożywotnym horyzoncie czasowym. Długość cyklu modelu ustalono na poziomie 3 miesiące. Parametry wykorzystane w modelu zostały skalkulowane na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz były weryfikowane przez ekspertów medycznych. Taki sam schemat modelu został zastosowany w niniejszej analizie (wraz z niektórymi prawdopodobieństwami). Wnioski wypływające z analizy *Armstrong 2013* [3] są identyczne z wnioskami z niniejszej analizy ekonomicznej, tj. leczenie „SC plus AI”/„SS plus AI” jest droższe, ale przynosi lepsze efekty w porównaniu do „SC no AI”/„SS no AI”. Skalkulowane wyniki zdrowotne (QALY) różnią się od tych otrzymanych w analizie *Armstrong 2013* [3]. Może to być spowodowane odmiennymi prawdopodobieństwami zgonu w ogólnej populacji oraz użytecznościami dla populacji ogólnej. W niniejszej analizie wykorzystano polskie dane dotyczące śmiertelności oraz użyteczności. Wynik przedstawiający efekty bez dyskontowania jest natomiast zbliżony do wyników uwzględniających dyskontowanie otrzymanych w analizie *Armstrong 2013* [3] (dyskontowanie efektów na poziomie 3,5%). Patrząc na wielkość otrzymanych efektów zdrowotnych (QALY) bez dyskontowania można stwierdzić, iż wyniki otrzymane w niniejszej analizie są poprawne. Bardziej szczegółowe porównanie nie jest wykonalne ze względu na nie przedstawienie w analizie *Armstrong 2013* [3], szczegółowego schematu modelu.

13. Wnioski

W wyniku leczenia doraźnego ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) z udziałem adrenaliny w ampułkostrzykawkach do samodzielnego podania wydawanej na receptę (produktu leczniczego *Adrenalina WZF®*, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml), 1 ampułkostrzykawka 1 ml) w porównaniu do braku samodzielnego zastosowania adrenaliny (braku wypisanej recepty) uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w dożywotnim horyzoncie czasowym zarówno, gdy pacjent jest objęty leczeniem standardowym (lekarz POZ) jak i specjalistycznym (lekarz alergolog).

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce (119 577 PLN/QALY) należy uznać, że leczenie „SC plus AI” oraz „SS plus AI” stanowi strategię wysoce efektywną kosztowo w porównaniu do „SC no AI” oraz „SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej, gdy miarą efektu jest QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym (ICUR < 39 859 PLN).

Adrenalina powinna być podana wszystkim pacjentom z objawami zagrożenia życia. Podanie domięśniowe adrenaliny jest najlepsze dla większości osób, które używają adrenaliny w leczeniu anafilaksji.

Objęcie refundacją zwiększyłoby szansę na skuteczne 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.

Adrenalina jest najważniejszym lekiem w wyprowadzeniu chorego z reakcji anafilaktycznej, brak bezwzględnych przeciwwskazań do jej zastosowania.

14. Załączniki

14.1. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

Tabela 51 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2013 r. [9]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
0	0,00496	0,00418	51	0,00805	0,00304
1	0,00027	0,00026	52	0,00887	0,00337
2	0,00022	0,00019	53	0,00976	0,00374
3	0,00017	0,00013	54	0,01070	0,00415
4	0,00014	0,0001	55	0,01170	0,00458
5	0,00012	0,00009	56	0,01277	0,00505
6	0,00011	0,00008	57	0,01390	0,00556
7	0,00011	0,00008	58	0,01509	0,0061
8	0,00011	0,00008	59	0,01635	0,00668
9	0,00011	0,00009	60	0,01768	0,00729
10	0,00012	0,0001	61	0,01906	0,00794
11	0,00013	0,00011	62	0,02050	0,00863
12	0,00015	0,00013	63	0,02200	0,00935
13	0,00018	0,00015	64	0,02355	0,01011
14	0,00024	0,00018	65	0,02517	0,01091
15	0,00033	0,00021	66	0,02686	0,01176
16	0,00047	0,00023	67	0,02865	0,01267
17	0,00065	0,00025	68	0,03056	0,01365
18	0,00080	0,00026	69	0,03262	0,01473
19	0,00091	0,00025	70	0,03489	0,01595
20	0,00097	0,00024	71	0,03741	0,01735

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
21	0,00099	0,00023	72	0,04022	0,01899
22	0,00100	0,00022	73	0,04337	0,02094
23	0,00101	0,00022	74	0,04689	0,02327
24	0,00101	0,00022	75	0,05084	0,02604
25	0,00102	0,00023	76	0,05523	0,02933
26	0,00103	0,00024	77	0,06008	0,03317
27	0,00105	0,00026	78	0,06542	0,0376
28	0,00108	0,00027	79	0,07124	0,04266
29	0,00113	0,0003	80	0,07755	0,04833
30	0,00118	0,00032	81	0,08436	0,05462
31	0,00124	0,00034	82	0,09166	0,06154
32	0,00132	0,00037	83	0,09949	0,06908
33	0,00142	0,00041	84	0,10785	0,07725
34	0,00154	0,00045	85	0,11678	0,08607
35	0,00168	0,0005	86	0,12633	0,0956
36	0,00185	0,00055	87	0,13650	0,10585
37	0,00203	0,00061	88	0,14737	0,1169
38	0,00224	0,00069	89	0,15899	0,12883
39	0,00247	0,00077	90	0,17131	0,14157
40	0,00272	0,00086	91	0,18456	0,15545
41	0,00299	0,00097	92	0,19857	0,17024
42	0,00329	0,00109	93	0,21336	0,18597
43	0,00362	0,00122	94	0,22890	0,20262
44	0,00399	0,00138	95	0,24522	0,22019
45	0,00440	0,00155	96	0,26228	0,23868
46	0,00486	0,00174	97	0,28008	0,25805

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
47	0,00537	0,00195	98	0,29860	0,27829
48	0,00595	0,00219	99	0,31781	0,29936
49	0,00659	0,00244	100	0,33768	0,3212
50	0,00729	0,00273	-	-	-

14.2. Refundowane preparaty zawierające prednizon oraz cetyryzynę

Prednizon znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 82.5 „Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon” i jest finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach pozarejestacyjnych (eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu *Guillaina-Barrego*); obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku) na dzień wydania decyzji.

Cetyryzyna znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grup limitowych 207.1 „Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne” oraz 207.2 „Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne” i jest finansowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach poza rejestracyjnych (atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym *Quinckego* – u pacjentów od 6 miesiąca życia) na dzień wydania decyzji.

Tabela 52 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających prednizon oraz cetyryzynę

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]
Preparaty zawierające prednizon					
Encorton, tabl., 1 mg; 20 tabl.; 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon	8,32	1,18	0,00	8,32
Encorton, tabl., 5 mg; 20 tabl.; 5909990297016	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon	12,10	5,92	2,72	9,38
Encorton, tabl., 5 mg; 100 tabl.; 5909990297023	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon	29,62	29,62	24,29	5,33
Encorton, tabl., 10 mg; 20 szt.; 5909990405329	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon	20,34	11,85	8,65	11,69
Encorton, tabl., 20 mg; 20 szt.; 5909990405428	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon	27,95	23,70	-19,43 (19,433 =23,7- 3,2x(40/30))	8,52
Preparaty zawierające cetyryzynę (stałe postacie farmaceutyczne)					

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]
Alermed, tabl. Powl., 10 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	15,11	15,11	10,58	4,53
Allertec, tabl. Powl., 10 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909990569441	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	15,11	15,11	10,58	4,53
Amertil, tabl. Powl., 10 mg; 20 tabl.; 5909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	9,57	9,57	6,70	2,87
Amertil, tabl. Powl., 10 mg; 30 tabl.; 5909990410736	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	14,54	14,54	10,18	4,36
CetAlergin, tabl. powl., 10 mg; 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.); 5909990872626	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	10,71	10,07	7,05	3,66
Cetigran, tabl. Powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990044559	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	13,83	13,83	9,68	4,15
Cetirizine Genoptim, tabl. powl., 10 mg; 30 szt.; 5909990969739	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	14,26	14,26	9,98	4,28
Letizen, tabl. Powl., 10 mg; 20 tabl.; 5909990869725	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	10,48	10,07	7,05	3,43

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]
Zyrtec, tabl. powł., 10 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990184637	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	20,66	15,11	10,58	10,08

14.3. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24].

Tabela 53 Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.3, Rozdział 8
▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.3, Rozdział 8
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9

Parametr		Komentarz
3)	<p>przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12) ; ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 14.5 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.3 (Diagram 2)
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)		
1.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; ▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.1 <input checked="" type="checkbox"/>
2.	Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2
3.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2
4.	Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3.1.5
5.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.1 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3
6.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Pliki Adrenalina_WZF.trex
	W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5):	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	

Parametr		Komentarz
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6):		
1)	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	<input type="checkbox"/>
2)	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<input type="checkbox"/>
3)	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	<input type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.5
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się:		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10;
<ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 14.6 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):		
7.	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1.1
8.	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1.1
9.	Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1.2
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 4.4
Analiza musi zawierać:		
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 17
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 17 Rozdział 18

14.4. Urzędowa marża detaliczna [31]

Ustala się urzędową marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej w wysokości:

Tabela 54 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x - 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x - 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x - 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x - 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% x (x - 80,00 PLN)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% x (x - 160,00 PLN)
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% x (x - 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% x (x - 640,00 PLN)
1 280,01 PLN	-	44,50 PLN + 1,25% x (x - 1 280,00 PLN)

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [31].

14.5. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data 02.01.2015)

Lp	Hasło	Liczba rekordów
1	"Epinephrine"[Mesh]	112 386
2	Epinephrine	112 686
3	4-(1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl)-1,2-benzenediol	1
4	epinephrine acetate	112 686
5	epitrate	112 686

Lp	Hasło	Liczba rekordów
6	epifrin	112 686
7	adrenaline bitartrate	125 690
8	Allergan Brand of Adrenaline Hydrochloride	112 686
9	Adrenaline Acid Tartrate	112 387
10	adnephrin	4
11	adrenal hydrochloride	1 242
12	adrenalin chloride	4 135
13	adrenalin hydrochloride	1 038
14	adrenalina	9
15	adrenaline chloride	4 250
16	adrenaline hydrochloride	125 760
17	adrenaline injection	14 324
18	adrenaline tartrate	213
19	adrenaline	131 785
20	anapen	10
21	epinefrina	1
22	epinephrin	66
23	epinephrine chloride	4 105
24	epinephrine hydrochloride	112 686
25	epipen	98
26	epipen auto injector	10
27	epipen jr auto injector	1
28	epipen jr	7
29	epipen junior	2
30	twinject	4
31	adrenaline wzf	1
32	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	131 891

Lp	Hasło	Liczba rekordów
	OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	
33	"Anaphylaxis"[Mesh]	16 759
34	Anaphylaxis	9 213
34	Shock, Anaphylactic	25 669
35	Anaphylactic Shock	25 669
36	Anaphylactic Reaction	25 497
37	Anaphylactic Reactions	25 869
38	Reaction, Anaphylactic	25 497
39	Reactions, Anaphylactic	25 869
40	anaphylactic hypersensitivity	6 753
41	anaphylactic mediation	13
42	anaphylactic response	1 351
43	anaphylactoid reaction	1 058
44	anaphylactoid response	263
45	anaphylaxia	23
46	anaphylaxis inhibition	1 357
47	anaphylaxy	9
48	hypersensitization	193
49	reverse passive cutaneous anaphylaxis	59
50	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	28 377
51	#32 AND #50	2 013

Tabela 56 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 05.01.2015)

Lp	Hasło	Liczba rekordów
1	MeSH DESCRIPTOR Anaphylaxis EXPLODE ALL TREES	23
2	Anaphylaxis	82
3	#1 OR #2	82

4	MeSH DESCRIPTOR Epinephrine EXPLODE ALL TREES	54
5	Epinephrine	98
6	#4 OR #5	115
7	#3 AND #6	13

Tabela 57 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (data 05.01.2015)

Lp	Hasło	Liczba rekordów
1	Epinephrine"[Mesh]	4 216
2	Epinephrine	5 004
3	epinephrine acetate	12
4	adrenaline bitartrate	2
5	Adrenaline Acid Tartrate	1
6	adnephtrin	2
7	adrenaclick	1
8	adrenal hydrochloride	22
9	adrenalin chloride	87
10	adrenalin hydrochloride	21
11	adrenalina	3
12	adrenaline chloride	50
13	adrenaline hydrochloride	23
14	adrenaline injection	384
15	adrenaline tartrate	2
16	adrenaline	1 766
17	anapen	5
18	epimephrine	1
19	epinephrin	7
20	epinephrine chloride	151
21	epinephrine hydrochloride	124

Lp	Hasło	Liczba rekordów
22	epipen	20
23	epipen auto injector	5
24	epipen jr auto injector	1
25	epipen jr	2
26	twinject	2
27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	242
28	"Anaphylaxis"[Mesh]	161
29	Anaphylactic	60
30	Shock, Anaphylactic	60
31	Anaphylactic Shock	60
32	Anaphylactic Reaction	200
33	Anaphylactic Reactions	200
34	Reaction, Anaphylactic	200
34	Reactions, Anaphylactic	200
35	anaphylactic hypersensitivity	67
36	anaphylactic response	58
37	anaphylactoid reaction	110
38	anaphylactoid response	26
39	anaphylaxia	1
40	anaphylaxis inhibition	25
41	hypersensitization	5
42	reverse passive cutaneous anaphylaxis	1
43	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	62
44	#27 AND #43	32

Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (data 02.01.2015)

Lp	Hasło	Liczba rekordów
1	'adrenalin'/exp	97 830
2	adrenaline	19 852
3	epinephrine AND acetate	406
4	epitrate	11
5	epifrin	71
6	adrenaline AND bitartrate	28
7	adrenaline AND acid AND tartrate	18
8	epinephrine AND hydrogen AND tartrate	66
9	1 AND 3, AND 4 AND dihydroxyphenyl AND 2 AND methylamino AND ethanol	1
10	adnephtrin	11
11	adrenaclick	14
12	adrenal AND hydrochloride	255
13	adrenalin AND chloride	5 563
14	adrenalina	802
15	adrenaline AND chloride	896
16	adrenaline AND hydrochloride	185
17	adrenaline AND injection	1 886
18	adrenaline AND tartrate	97
19	anapen	85
20	epimephrine	2
21	epinefrina	60
22	epinephrin	136
23	epinephrine	37 157
24	epinephrine AND hydrochloride	481
25	epipen	571
26	epipen AND 2 AND pak	1

Lp	Hasło	Liczba rekordów
27	pipen AND auto AND injector	60
28	'epipen'/exp OR epipen AND jr AND auto AND injector	9
29	epipen AND jr AND 'auto injector'	8
30	epipen AND jr	55
31	epipen AND junior	11
32	twinject	39
33	twinject AND 0.15	1
34	twinject AND 0.30	3
34	'adrenalina'/exp OR adrenalina AND wzf	2
35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	111 162
36	'anaphylaxis'/exp	35 743
37	anaphylactic	14 356
38	shock, AND anaphylactic	6 686
39	anaphylactic AND shock	6 686
40	anaphylactic AND reaction	9 011
41	anaphylactic AND reactions	5 963
42	reaction, AND anaphylactic	9 011
43	reactions, AND anaphylactic	5 963
44	anaphylactic AND hypersensitivity	3 806
45	anaphylactic AND mediation	17
46	anaphylactic AND response	2 427
47	anaphylactoid AND reaction	2 945
48	anaphylactoid AND response	705
49	anaphylaxia	49
50	anaphylaxis AND inhibition	2 250

Lp	Hasło	Liczba rekordów
51	anaphylaxy	19
52	hypersensitization	234
53	reverse AND passive AND cutaneous AND anaphylaxis	50
54	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	44 013
55	#35 OR #54	5 884

Tabela 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *CEA Registry* (data 05.01.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Epinephrine	7
#2	Anaphylaxis	4
#3	#1 OR #2	0

14.6. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 60 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *PubMed* (data 8.01.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	((EQ-5D) or EQ5D or utility OR utilities)) OR (((Quality of Life) Or (Health Status)))	631 954
#2	(polish) OR poland	273 067
#3	#1 AND #2	5 708

Tabela 61 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (data 8.01.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	((EQ-5D) or EQ5D or utility OR utilities)) OR (((Quality of Life) Or (Health Status)))	11 270
#2	(polish) OR poland	90
#3	#1 AND #2	30

Tabela 62 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 08.01.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (<i>utility weight</i>)
#1	polish	10
#2	Poland	12
#3	General population utility	7
#4	#1 AND #2 AND #3	1

15. Spis tabel

Tabela 1 Kalkulacja ceny hurtowej preparatu <i>Adrenalina WZF</i> [®]	23
Tabela 2 Cena detaliczna oraz koszt jednostkowy preparatu <i>Adrenalina WZF</i> [®]	23
Tabela 3 Zużycie ampułkostrzykawkę zawierających epinefrynę	23
Tabela 4 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni alergologicznej	25
Tabela 5 Liczba wizyt ambulatoryjnych w poradni alergologicznej.....	26
Tabela 6 Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży w celu potwierdzenia przyczyny anafilaksji.....	26
Tabela 7 Hospitalizacja związana z immunoterapią.....	28
Tabela 8 Koszty hospitalizacji związanej z immunoterapią	28
Tabela 9 Koszty prednizonu.....	29
Tabela 10 Zużycie oraz średni koszt prednizonu przypadający na pacjenta	29
Tabela 11 Koszty cetyryzyny	30
Tabela 12 Zużycie oraz średni koszt cetyryzyny przypadający na pacjenta	30
Tabela 13 Zestawienie kosztów leków stosowanych w przypadku anafilaksji idiopatycznej przypadających na pacjenta	31
Tabela 14 Hospitalizacja w przypadku wystąpienia nawrotu anafilaksji.....	32
Tabela 15 Wyjściowy wiek pacjentów oraz rozkład płci.....	39
Tabela 16 Prawdopodobieństwa wystąpienia czynników wyzwalających anafilaksje wykorzystane w modelu	40
Tabela 17 Parametry prawdopodobieństwa wystąpienia czynników wyzwalających wykorzystane w modelu	41
Tabela 18 Roczny wskaźnik częstości nawrotu choroby.....	41
Tabela 19 Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w przeliczeniu na cykl modelu.....	42
Tabela 20 Prawdopodobieństwo zgonu roczne w stanie „recurrence”	42
Tabela 21 Prawdopodobieństwo prawidłowego podania adrenaliny	43
Tabela 22 Parametry wykorzystane w kalkulacji prawdopodobieństwa remisji choroby (idiopatyczna).....	43
Tabela 23 Odsetek pacjentów idiopatycznych, u których występują częste nawroty choroby	44
Tabela 24 Prawdopodobieństwo remisji choroby (idiopatyczna) na cykl	44
Tabela 25 Parametry immunoterapii swoistym jadem owadów	44
Tabela 26 Wartości użyteczności w populacji ogólnej na podstawie <i>Golicki 2010</i> [10].....	45
Tabela 27 Parametry dotyczące kalkulacji użyteczności	46
Tabela 28 Zestawienie parametrów modelu – populacja osób dorosłych	47
Tabela 29 Zestawienie parametrów modelu – populacja dzieci	50
Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim	54
Tabela 31 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji osób dorosłych	55
Tabela 32 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji dzieci.....	55
Tabela 33 Wyniki analizy ekonomicznej – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywotniego horyzontu czasowego – populacja osób dorosłych.....	57

Tabela 34 Wyniki analizy ekonomicznej – analiza podstawowa oraz analiza progowa dla dożywnego horyzontu czasowego – populacja dzieci	59
Tabela 35 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	63
Tabela 36 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SC plus AI” vs „SC no AI” – populacja osób dorosłych.....	66
Tabela 37 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SS plus AI” vs „SS no AI” – populacja osób dorosłych.....	70
Tabela 38 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SC plus AI” vs „SC no AI” – populacja dzieci	78
Tabela 39 Wyniki jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości wraz z analizą progową w dożywnym horyzoncie czasowym – „SS plus AI” vs „SS no AI” – populacja dzieci	82
Tabela 40 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych: „SC plus AI” versus „SC no AI”.....	91
Tabela 41 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych: „SS plus AI” versus „SS no AI”.....	92
Tabela 42 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji dzieci: „SC plus AI” versus „SC no AI”	94
Tabela 43 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji dzieci: „SS plus AI” versus „SS no AI”	95
Tabela 44 „Niepewne” parametry wraz z założonym trójkątnym rozkładem prawdopodobieństwa wykorzystane w PSA	96
Tabela 45 „Niepewne” parametry wraz z założonym rozkładem prawdopodobieństwa beta wykorzystane w PSA	98
Tabela 46 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – populacja osób dorosłych.....	98
Tabela 47 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – populacja dzieci.....	100
Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	103
Tabela 49 Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do analizy	107
Tabela 50 Wyniki analizy ekonomicznej <i>Armstrong 2013</i> [3]	108
Tabela 51 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2013 r. [9].....	115
Tabela 52 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających prednizon oraz cetyryzynę.....	118
Tabela 53 Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań.....	120
Tabela 54 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	123
Tabela 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 02.01.2015).....	123
Tabela 56 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 05.01.2015).....	125
Tabela 57 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (data 05.01.2015).....	126
Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (data 02.01.2015)	128
Tabela 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 05.01.2015 r.)	130
Tabela 60 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 8.01.2015 r.)	130
Tabela 61 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 8.01.2015 r.).....	130
Tabela 62 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 08.01.2015 r.).....	131

16. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego	35
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]...	106
Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]	109
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dorosłych	56
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji dzieci	56
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości „SC plus AI” vs “SC no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja osób dorosłych.....	76
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości „SS plus AI” vs “SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja osób dorosłych.....	77
Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości „SC plus AI” vs “SC no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja dzieci	88
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości „SS plus AI” vs “SS no AI” z perspektywy NFZ oraz wspólnej – populacja dzieci	89
Wykres 7 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia anafilaksji (jednostka efektywności: QALY) – populacja osób dorosłych	100
Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia anafilaksji (jednostka efektywności: QALY) – populacja dzieci.....	102

17. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
3. Armstrong N., Wolff R., van Mastrigt G., Martinez N., Hernandez A.V., Misso K., Kleijnen J. A systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis. *Health Technol Assess.* 2013 Apr; 17(17):1-117, v-vi. Doi: 10.3310/hta17170.
4. ATC/DDD Index 2015 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp 13.01.2015 r.)
5. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 8.01.2015 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
6. Charakterystyka produktu leczniczego *Adrenalina WZF®*, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml (300 µg/0,3 ml) 1 ampułkostrzykawka 1 ml (epinefryna).
7. Cichocka-Jarosz E., Samoliński B. Anafilaksja jako ogólnospołeczny problem społeczny – wskazówki dla lekarzy POZ i pacjentów. *Alergologia Polska* 2014, s11–s18.
8. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.): <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/135udność/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html>
9. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Tablice trwania życia 2013 rok: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html>
10. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.
11. Indeks Leków Medycyny Praktycznej (cetyryzyna): <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=154>
12. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (ostatni dostęp: 9.01.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
13. Jutel M., Cichocka-Jarosz E. Alergia na jad owadów. *Medycyna Praktyczna*, <http://alergie.mp.pl/chorobyalergiczne/choroby/59841,alergia-na-jad-owadow>
14. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Experimental Immunology* 2011; 163:131–46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04296.x>
15. Kucharczyk A. Leczenie anafilaksji w świetle medycyny opartej na dowodach naukowych. *Alergologia Współczesna* nr 20: http://nexter.pl/alergologia_wspolczesna/index.php?action=20_1&rco=20
16. Lachowska-Kotowska P, Grzywa-Celińska A, Prystupa A, Kotowski M, Celiński R. Anafilaksja- rozpoznawanie i leczenie w praktyce lekarskiej. *Med Og Nauk Zdr.* 2013; 19(2): 99–102.

17. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:477–80.
18. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=i&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIOFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.002147.s001&ei=mySOUqH3GdCVhOeAm4CwBA&usq=AFOjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&bvm=bv.58187178.d.ZG4
19. Muraro A, G. Roberts G, Worm M. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug; 69(8):1026-45.
20. NICE clinical guideline. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode.
21. NUEVOHTA. Przegląd systematyczny epinefryny (*Adrenaliny WZF®*) w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Kraków 2015 (praca niepublikowana).
22. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r3>.
24. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
25. Simons FER, Arduzzo LR, Bilñ MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:13–37.
26. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162:193–204.
27. Simons F. E.R. Anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161-81.
28. Simons F. Estelle R. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010, 10:384–393.
29. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008; 77:157–69.
30. Soar J, Perkins GD, Abbasc G. Zatrzymanie krążenia – postępowanie w sytuacjach szczególnych: zaburzenia elektrolitowe, zatrucia, tonięcie, przypadkowa hipotermia, hipertermia, astma, anafilaksja, zabiegi kardiochirurgiczne, urazy, ciąża, porażenie prądem. Wytyczne resuscytacji 2010. www.prc.krakow.pl.

31. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
32. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 3/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna („Wartości stawek kapitaacyjnych, porad i ryczałtów w POZ”).
33. Załącznik nr 1 do Zarządzenia 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
34. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych”).
35. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
36. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
37. Zarządzenie Nr 3/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
38. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
39. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

18. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania

[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia ciężkich reakcji alergicznych w Polsce

Data zakończenia analizy: 30.01.2015 r.