



Rekomendacja nr 42/2015

z dnia 7 maja 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF,
adrenalinum, 300 mcg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-
strzyk. a 1 ml we wskazaniu: „leczenie doraźne w nagłych
przypadkach ostrej reakcji alergicznej (anafilaksji), wywołanych
przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne
alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adrenalina WZF, adrenalinum, 300 mcg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. a 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 z uwagi na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, brak wiarygodności przedstawionych oszacowań, wskazuje na niezasadność finansowania terapii przy uwzględnieniu proponowanych warunków.

W porównaniu do technologii opcjonalnej, jaką jest objęta refundacją adrenalina w ampułkach, adrenalina dostępna w formie ampułkostrzykawkki jest terapią o znacznie wyższym koszcie, co może nie zachęcać do porównania się z przedmiotowym komparatorem. Natomiast brak tego porównania stanowi istotne ograniczenie wiarygodności oszacowań, ogranicza ich użyteczność w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych i nie wspiera w rzetelnym zmierzeniu się z ocenianym tematem. Należało dążyć do poszukiwania dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wskazanie różnic między porównywanymi interwencjami, a w przypadku braku takich dowodów naukowych – na potwierdzenie tego faktu.

Nie kwestionuje się dziś zasadności zastosowania adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym i w stanach alergicznych, w których podanie adrenaliny może uchronić od zgonu i innych powikłań i nie jest to też celem Agencji. Dostępne dowody naukowe, eksperci kliniczni oraz rekomendacje kliniczne jednoznacznie wskazują na zasadność zastosowania epinefryny



we wnioskowanym wskazaniu w jak najkrótszym czasie od wystąpienia pierwszych objawów anafilaksji. Forma ampułkostrzykawki w porównaniu do obecnie refundowanej ampułki oferuje pacjentowi możliwość szybkiego podania leku bez konieczności udania się do lekarza bądź też samodzielnego odmierzenia leku i aplikacji za pośrednictwem igły i strzykawki.

W opinii Agencji, zmiana opakowania adrenaliny z ampułki na ampułkostrzykawkę, która wpływa na okoliczności przygotowania i podania leku, może mieć istotny wpływ na efekt terapeutyczny. Szczególnie dotyczy to sytuacji tak wyjątkowych, jak wstrząs anafilaktyczny, w których może nastąpić zgon z powodu opóźnienia podania terapii, co jest dalece poważniejszą konsekwencją niż hospitalizacja, której w części przypadków i tak nie da się uniknąć.

Objęcie refundacją adrenaliny w ampułkostrzykawkach jest istotne nie tylko ze względu na pacjentów, którzy zabezpieczają się terapeutycznie przed wstrząsem anafilaktycznym adrenaliną w ampułkach, ale też dla tych pacjentów, którzy ze względów finansowych zrezygnowali z zakupu adrenaliny i narażali się na ryzyko utraty życia. Jednocześnie jest to również możliwość zabezpieczenia dla pacjentów, którzy dotychczas nabywali ampułkostrzykawki i autowstrzykiwacze po cenach rynkowych.

W związku z powyższym, mając na względzie dobro pacjentów zagrożonych anafilaksją, ale też zachowanie dyscypliny budżetowej, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Adrenalina WZF pod warunkiem obniżenia ceny i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który pozostawi minimalną odpowiedzialność finansową pacjenta (odpłatność ryczałtowa), a pozostałe koszty terapii podzieli w znaczącym stopniu między płatnika a podmiot odpowiedzialny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adrenalina WZF, adrenalinum, 300 mcg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. a 1 ml kod EAN: 5909991069711 o proponowanej cenie zbytu netto [REDAKOWANE]. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Anafilaksja jest to poważna, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna na substancję chemiczną, która stała się alergenem. Reakcja ta ma miejsce w krótkim czasie po ekspozycji na alergen.

Na skutek uwolnienia histaminy z tkanek może dojść to zwężenia dróg oddechowych. Najczęstsze alergeny to leki, pożywienie oraz jad owadów błonkoskrzydłych. Najczęstsze objawy to: ból brzucha, niepokój, ucisk w klatce piersiowej, kaszel, biegunka, trudności w oddychaniu i połykaniu, zawroty głowy, pokrzywka, swędzenie, katar, nudności, wymioty, palpacje, zaczerwienienie skóry, utrata przytomności, świszczący oddech, opuchnięcie twarzy, oczu oraz języka.

W wyniku szoku anafilaktycznego może nastąpić: zablokowanie dróg oddechowych i zatrzymanie akcji serca. Stanowią one główną przyczynę zgonów w wyniku anafilaksji.

Według dostępnych danych ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego wynosi około 1-3%, a śmiertelność 1%. Według brytyjskiego rejestru czas pomiędzy narażeniem na alergen oraz śmiercią z powodów krążeniowo-oddechowych wynosi:

- od 25 do 35 minut w przypadku alergii pokarmowych;
- od 10 do 15 minut w przypadku jadu owadów;
- średnio 5 minut w przypadku reakcji na lek podany w szpitalu;
- od 10 do 20 minut w przypadku leku podanego poza szpitalem.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych refundowany jest produkt leczniczy Adrenalina WZF 0,1%, którego jednym ze wskazań jest „wstrząs anafilaktyczny oraz inne ostre reakcje alergiczne”. Wskazanie to pokrywa się z wnioskowanym. Lek ten posiada tą samą postać farmaceutyczną, drogę podania, oraz stężenie co wnioskowany produkt leczniczy. Różnicę stanowi odmienna formacja. W przypadku aktualnie refundowanego jest to ampułka, a wnioskowanego ampułkostrzykawka. W ulotce dla pacjenta Adrenaliny WZF w formie ampułek napisane jest, że „Lek podaje lekarz w sytuacjach zagrożenia życia pacjenta w następujących przypadkach:

- w nagłym zatrzymaniu krążenia – resuscytacji krążeniowo-oddechowej (tj. przywracaniu do życia polegającym na przeprowadzeniu zabiegów, które okresowo zastępują czynność serca i płuc);
- we wstrząsie anafilaktycznym oraz innych reakcjach alergicznych o ciężkim przebiegu;
- w napadzie astmy oskrzelowej – w celu przerwania skurczu oskrzeli;
- w ciężkiej bradykardii (zwolnienie czynności serca);
- we wstrząsie kardiogenym – jako wazopresor (lek obkurczający naczynia krwionośne).”

Jednakże, w przypadku anafilaksji życie chorego jest zagrożone w związku z czym zachodzi stan wyższej konieczności i możliwe jest podanie epinefryny pobranej przy pomocy strzykawki z ampułki przez dowolną osobę (niekoniecznie lekarza).

Ceny epinefryną w ampułkostrzykawkach oraz autowstrzykiwaczach z znacznie przekraczają cenę ampułek. Prawdopodobnie w przypadku osób które nie mogą sobie pozwolić na zakup dogodniejszych formacji zdecydowali się na zakup ampułek. Zwłaszcza w przypadku pacjentów, którzy narażeni byli na kontakt z alergenami, a najbliższy lekarz (który mógłby podać adrenalinę) znajdował się w odległości niepozwalającym mu na dotarcie do chorego w czasie krótszym niż 30 min.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adrenalina jest to neuroprzekaźnik katecholaminowy, wydzielany przez rdzeń nadnerczy. Jej zwiększone stężenie występuje na skutek stresu oraz wysiłku. Poprzez pobudzenie receptorów alfa-adrenergicznych zwęża naczynia krwionośne natomiast poprzez pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych rozszerza oskrzela. W wyniku podania epinefryny obserwuje się efekt inotropowo dodatni.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wnioskowanego leku, jest przeznaczony do leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej. Wskazanie to pokrywa się z wnioskowanym.

Zalecane dawkowanie adrenaliny w anafilaksji wynosi 0,01 mg/kg m.c. W związku z tym, dostępna dawka leku w jednej ampułkostrzykawce, jest przewidziana dla osób o masie ciała wynoszącej 30 kg.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych. Analizę efektywności oparto na 3 badaniach retrospektywnych. Zgodnie z przedstawionymi danymi:

- u osób, u których została podana adrenalina przed dotarciem na oddział ratunkowy występuje istotnie statystycznie mniejsza o 75% szansa hospitalizacji w porównaniu do osób, które otrzymały epinefrynę na oddziale ratunkowym – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wyniósł 0,25 (95% CI; 0,12-0,49)
- osoby, które posiadały autowstrzykiwacz miały ponad 12 krotnie większą szansę wcześniejszego otrzymania adrenaliny w porównaniu do osób, które nie posiadały autowstrzykiwacza – OR wynosiło 12,67 (95% CI; 4,46-35,96)
- mediana czasu pobytu na oddziale ratunkowym była istotnie statystycznie krótsza u osób, które otrzymały epinefrynę przed przyjazdem – 3 godziny w porównaniu do 4 godzin
- na skutek podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu u osób z objawami anafilaksji odnotowano poprawę w zakresie: oddychania (u 40%), gardła (u 18%), objawów skórnych (u 16%), wstrząsu (u 8%) i jamy ustnej (u 6%).
- czas po którym nastąpiło zmniejszenie objawów anafilaksji, (mierzony od podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu) wynosił: poniżej 5 minut u 25%, 5-10 min u 23%, 11-30 min u 26%, 31-60 min u 7%, powyżej 60 min u 4%. Brak efektu zareportowano u 6% pacjentów
- na 45 przypadków anafilaksji 13 osób zastosowało autowstrzykiwacz z adrenaliną, wśród pozostałych 32 pacjentów 22 posiadało lek przy sobie jednak go nie zastosowało.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił również:

- 2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej przedstawiające częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana. W badaniach tych wykazano, że pomimo faktu, że pacjenci posiadają przy sobie adrenalinę w formie umożliwiającej samodzielne podanie w momencie wystąpienia anafilaksji, większość z nich nie stosuje jej.
- 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji
- 1 badanie obserwacyjne, kohortowe oceniające bezpieczeństwo (incydenty sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania – w obu przypadkach podanie domięśniowe wiązało się z lepszym wynikiem w porównaniu do podania dożylnego
- 2 dodatkowe badania RCT oceniające działania niepożądane adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu, dotyczące populacji z ryzykiem reakcji anafilaktycznej – nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, te które zareportowano pokrywały się z przedstawionymi w ChPL

Bezpieczeństwo

Wyniki przedstawione w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania adrenalinę w autowstrzykiwaczu w związku z wystąpieniem anafilaksji pokrywają się z przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego wnioskowanego leku. Do działań niepożądanych występujących często zalicza się: kołatanie serca, tachykardia, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, bladość, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny.

Ograniczeniami analizy klinicznej wnioskodawcy są:

- Brak randomizowanych badań potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanym komparatorem,
- Brak odniesienia w większości włączonych badań do zastosowania ampułkostrzykawkę, które przedstawiają ocenę autowstrzykiwacza wymienianego jako formuła najwygodniejsza w użyciu poprzez jej całkowitą automatyzację.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W dokumentach załączonych do wniosku, nie zostały przedstawione instrumenty dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę opłacalności wnioskowanej technologii przy pomocy analizy kosztów-użyteczności. Porównał zastosowanie adrenalinę w formie ampułkostrzykawkę z brakiem podania epinefryny w momencie wystąpienia anafilaksji (uwzględniono możliwość podania w późniejszym czasie przez lekarza). Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy ICUR oraz cena progowa (CP) wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- w populacji dorosłych
 - leczenie standardowe
 - odpłatność ryczałtowa: ICUR=1 383,21 PLN; CP=3 931,49 PLN
 - odpłatność na poziomie 50%: ICUR=734,63 PLN; CP=7 882,22 PLN
 - leczenie specjalistyczne
 - odpłatność ryczałtowa: ICUR=5 402,93 PLN; CP=991,19 PLN
 - odpłatność na poziomie 50%: ICUR=2 687,97 PLN; CP=1 998,23 PLN
- w populacji dzieci ≥ 6 r.z.
 - leczenie standardowe
 - odpłatność ryczałtowa: ICUR=2 097,26 PLN; CP=2 584,83 PLN
 - odpłatność na poziomie 50%: ICUR=1 113,63 PLN; CP=5 188,91 PLN
 - leczenie specjalistyczne
 - odpłatność ryczałtowa: ICUR=8 308,97 PLN; CP=641,58 PLN
 - odpłatność na poziomie 50%: ICUR=4 409,68 PLN; CP=1 290,37 PLN
- z perspektywy wspólnej:
 - w populacji dorosłych
 - leczenie standardowe – ICUR=1 467,51 PLN; CP=3 928,70 PLN
 - leczenie specjalistyczne – ICUR=5 732,40 PLN; CP=988,44 PLN
 - w populacji dzieci ≥ 6 r.z.
 - leczenie standardowe – ICUR=2 225,10 PLN; CP=2 582,04 PLN
 - leczenie specjalistyczne – ICUR=8 815,72 PLN; CP=638,82 PLN

Wątpliwości co do wyników analizy ekonomicznej budzą założenia na podstawie, których wnioskodawca dokonał oszacowań:

- w przedstawionym modelu nie została uwzględniona możliwość podania przez pacjenta aktualnie refundowanej adrenalinie w formie ampułek
- dożywotni horyzont czasowy nie odpowiada rzeczywistości płatnika publicznego

Wskazanie czy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi 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 o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie odnaleziono badań dowodzących wyższości leku nad aktualnie refundowanymi w związku z tym zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

W związku z powyższym dokonano oszacowań, według których urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku wyliczona zgodnie z wyżej wymienionym artykułem wynosi 1,51 PLN. Wartość tę wyliczono na podstawie założeń, że:

- technologią aktualnie refundowaną w danym wskazaniu jest Adrenalina WZF 0,1% roztwór do wstrzykiwań w formie ampułek (opakowanie 10 amp. po 1 ml);
- porównano podanie jednej ampułkostrzykawką z podaniem takiej samej ilości adrenaliny z ampułki przy pomocy strzykawką;
- założono, że pozostała ilość roztworu adrenaliny w ampułce jest wyrzucana;
- uwzględniono koszt leków, a w przypadku komparatora także koszt igły i strzykawką.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją Adrenaliny WZF w formie ampułkostrzykawkę wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji określono na podstawie danych sprzedażowych uzyskanych od IMS, wynosiła ona 20 042 oraz 21 584.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Adrenalina WZF w formie ampułkostrzykawką, stosowanej w populacji docelowej określonej przez wnioskodawcę, łączne wydatki:

- płatnika publicznego wzrosną w wariancie prawdopodobnym o:
 - 1 972 562 zł w 2016 r oraz 2 124 315 zł w 2017 r – przy odpłatności ryczałtowej
 - 985 621 zł w 2016 r oraz 1 061 447 zł w 2017 r – przy odpłatności na poziomie 50%
- Pacjenta zmaleją w wariancie prawdopodobnym o:
 - 1 386 707 zł w 2016 r oraz 1 493 390 zł w 2017 r – przy odpłatności ryczałtowej
 - 399 766 zł w 2016 r oraz 430 521 zł w 2017 r – przy odpłatności na poziomie 50%

Wątpliwości co do wyników analizy budzą założenia przyjęte przez wnioskodawcę, które mogą nie odpowiadać realiom płatnika publicznego:

- model wnioskodawcy nie przewiduje zużycia przez pacjenta wnioskowanego leku w wyniku ataku anafilaksji. Założono, że pojedynczy pacjent w ciągu roku wykupi 2 opakowania co zgodnie z ChPL jest wartością minimalną, zabezpieczającą chorego tylko na okoliczność wystąpienia anafilaksji. Wystąpienie 1 wstrząsu anafilaktycznego w ciągu roku wymaga zakupienia min. 3 ampułkostrzykawk. W związku z czym można uznać, że założenia wnioskodawcy wskazują, że przez 2 lata refundacji, u żadnego z pacjentów, który wykupił omawiany lek, nie wystąpiła anafilaksja.
- Koszty hospitalizacji niekoniecznie powinny być brane pod uwagę z uwagi na fakt, że w przypadku części osób koszty hospitalizacji nie będą kosztem różniącym, tylko kosztem wspólnym. Wytyczne wskazują, że hospitalizacja może być konieczna niezależnie od tego, czy pacjent otrzymał adrenalinę czy nie.
- W chwili obecnej jest bardzo trudno oszacować rzeczywiste zapotrzebowanie na adrenalinę w ampułkostrzykawkach. Co może wynikać z faktu, że aktualne ceny adrenaliny w ampułkostrzykawkach i autowstrzykiwaczu przekraczają możliwości finansowe części społeczeństwa, przez co jednocześnie mogą oni nie być w stanie zapewnić sobie właściwego leczenia doraźnego w przypadku wstrząsu.
- Zgodnie z opinią eksperta klinicznego dane obrotu hurtowego w 2014 roku, uzyskane w URPLWMIpB wskazują, że sprzedaż ampułkostrzykawk o mocy 300 mcg/0,3 ml (Adrenalina WZF, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.) wynosiła w roku 2014: 50 570 ampułkostrzykawk, a epinefryny o mocy 0,3 mg/dawkę (EpiPen Senior, Meda Pharma GmbH&CoKG) 4 547 ampułkostrzykawk. W dawce odpowiedniej dla małych dzieci, to jest 0,15 mg/dawkę (EpiPen Jr, Meda Pharma GmbH&CoKG) pokazano obrót w liczbie opakowań 3 146. Istnieje znacząca dysproporcja w porównaniu do przekazanych przez wnioskodawcę wartości dla lat 2012-2013: [redacted]. Wnioskodawca w swoich analizach zakłada, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej roczna sprzedaż omawianego leku wzrośnie o [redacted]. Korzystając z danych eksperta klinicznego oraz założeń firmy roczna sprzedaż będzie wynosić [redacted]. Koszt refundacji (w nawiasie podano koszt inkrementalny w porównaniu z refundacją takiej samej ilości dawek Adrenaliny w formie ampułek) takiej ilości ampułkostrzykawk wynosi (przy założeniu zgodnym z założeniem wnioskodawcy odnośnie utworzenia odrębnej grupy limitowej):
 - ok 4,61 mln PLN przy odpłatności ryczałtowej (koszt inkrementalny 4,58 mln PLN),
 - ok 2,45 mln PLN przy odpłatności na poziomie 50% (koszt inkrementalny 2,41 mln PLN).
- Jak zostało wcześniej wyjaśnione prawdopodobnie osoby, których nie stać na wykupienie adrenaliny w formie ampułkostrzykawki bądź autowstrzykiwacza wykupują refundowaną w omawianym wskazaniu Adrenalinę WZF w formie ampułek. Według komunikatu NFZ w okresie od stycznia do grudnia 2014 r sprzedano 3 816 opakowań Adrenaliny WZF w ampułkach. Pod względem zawartości substancji czynnej odpowiada to 38 160 opakowaniom wnioskowanego leku. Jednakże zgodnie z ChPL omawianego produktu leczniczego z obecnego w ampułkostrzykawce 1 ml roztworu do wstrzykiwań, dostępne jest 0,3 ml roztworu. Mając to na uwadze, to taka samą ilość dawek co w 3 816 opakowaniach Adrenaliny w formie ampułek, występuje w 127 200 ampułkostrzykawkach. Koszt refundacji (w nawiasie podano koszt inkrementalny w porównaniu z refundacją takiej samej ilości

dawek Adrenaliny w formie ampułek) takiej ilości wnioskowanego leku wynosi (przy założeniu zgodnym z założeniem wnioskodawcy odnośnie utworzenia odrębnej grupy limitowej):

- o ok 6,67 mln PLN przy odpłatności ryczałtowej (koszt inkrementalny 6,61 mln PLN),
- o ok 3,54 mln PLN przy odpłatności na poziomie 50% (koszt inkrementalny 3,48 mln PLN).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W załączonej do wniosku analizie racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązania polegające na przeprowadzeniu kampanii społecznych i edukacji pacjentów i lekarzy w zakresie konieczności unikania czynników ryzyka, co miałyby na celu zmniejszenie odsetków nawrotu anafilaksji i generowanie oszczędności z tytułu mniejszych odsetków pacjentów hospitalizowanych.

W opinii Prezesa Agencji nie jest to zgodne z zapisami zawartymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do zastosowania adrenaliny w anafilaksji, wszystkie były pozytywne: South African Food Allergy Working Group 2015 r., European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014 r., The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology i the American College of Allergy, Asthma and Immunology 2014 r., Public Health Agency of Canada 2014 r., World Allergy Organization 2013 r., Australian Society of Clinical Immunology and Allergy 2013 r., Resuscitation Council 2012 r., National Institute for Health and Care Excellence 2011 r., wytyczne Polskiej Rady Resuscytacyjnej z 2010 r. pochodzące z implementowanych wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji European Resuscitation Council z 2010 r.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania wnioskowanego produktu leczniczego w anafilaksji.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.318.2015.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Adrenalina WZF, adrenalinum, 300 mcg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. a 1 ml kod EAN: 5909991069711, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Adrenalina WZF (adrenalina), EAN 5909991069711, we wskazaniu: „leczenie

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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Adrenalina WZF (adrenalina), EAN 5909991069711, we wskazaniu: „leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-11/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Adrenalina WZF (adrenalina) we wskazaniu: Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej. Analiza weryfikacyjna.