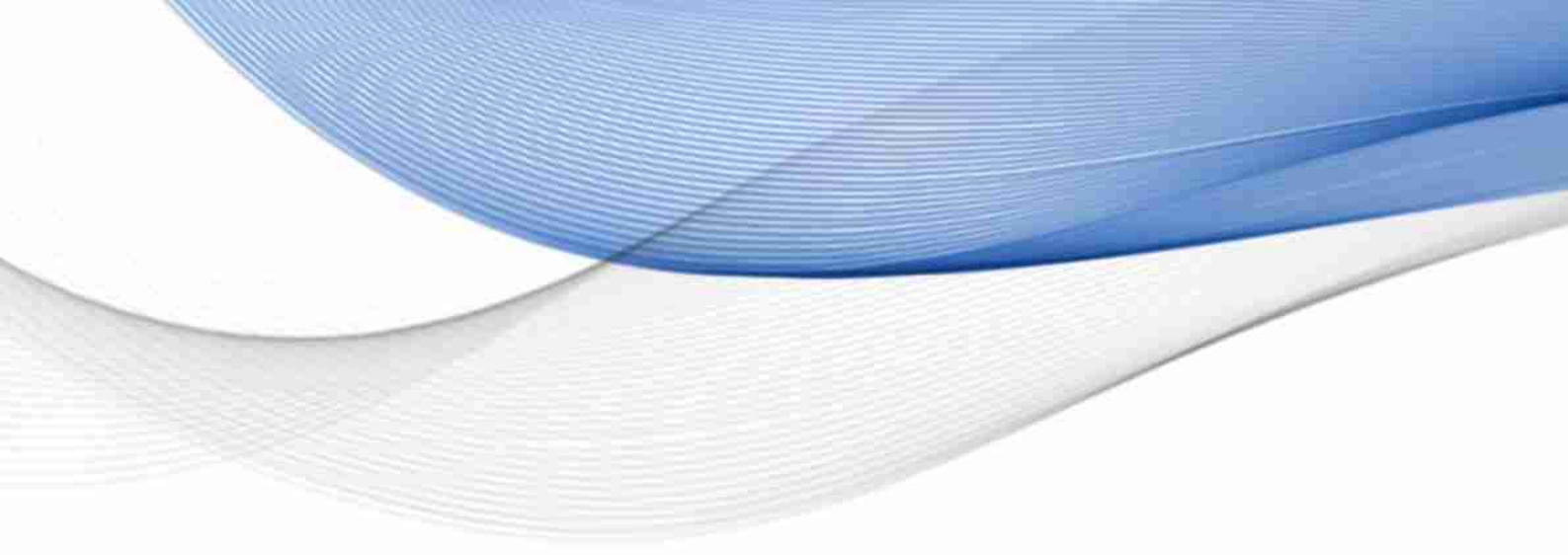




Epinefryna (EpiPen®) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji)

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Viatris Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Wstęp	5
1.1 Cel analizy.....	5
1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	6
2 Metody	8
2.1 Strategia i technika analityczna.....	8
2.2 Perspektywa analizy	8
2.3 Horyzont analizy.....	8
2.4 Populacja	9
2.5 Efekty zdrowotne	9
2.6 Analizowane koszty	10
2.6.1 Kosz EpiPen® Senior	10
2.6.2 Koszt preparatu Adrenalina WZF®	11
2.7 Dyskontowanie	13
2.8 Analiza wrażliwości	13
2.9 Analiza progowa	13
2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń	13
2.11 Walidacja	14
3 Wyniki	15
3.1 Analiza podstawowa	15
3.2 Analiza wrażliwości	15
4 Ograniczenia	17
5 Dyskusja	18
5.1 Metody	18
5.2 Wyniki.....	18
5.3 Wyniki innych analiz	18
6 Wnioski	19
7 Aneks numerowany	20
7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	20
7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu	26
7.3 Opis modelu	29
7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	29
Spis rysunków	32
Spis tabel	33
Bibliografia	34

Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PLN	Polski złoty
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania epinefryny (EpiPen® Senior; wstrzykiwacz automatyczny) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym, w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50%. Analizę kosztów leczenia preparatem EpiPen® Senior przeprowadzono na tle kosztów preparatu Adrenalina WZF, który refundowany był od 01.07.2015 do 31.12.2024 r. i został przyjęty w niniejszej analizie jako komparator pragmatyczny.

Metodyka

Ocena opłacalności stosowania epinefryny (EpiPen® Senior; wstrzykiwacz automatyczny) w porównaniu z komparatorem pragmatycznym - adrenaliną (Adrenalina WZF®) dostępną w ampułko-strzykawce została wykonana techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie tej techniki było uwarunkowane wynikami analizy klinicznej wskazującymi na brak istotnej statystycznie różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie obu porównywanych terapii.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. dostępność na receptę w aptece i wynikającą z kategorii refundacyjnej dopłatę świadczeniobiorców (poziom odpłatności 50%), w dokumencie przedstawiono wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. W ramach analizy uwzględniono koszty leków, ich dawkowanie, a także okres ważności preparatów. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz analizę progową.

Wyniki

Z perspektywy NFZ, całkowite koszty 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem EpiPen® Senior wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od całkowitych kosztów 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem Adrenalina WZF®. Wyniki z perspektywy wspólnej nie różniły się znacząco w porównaniu z wynikami z perspektywy NFZ.

Wnioski

Zastosowanie epinefryny (EpiPen® Senior) we wstrzykiwaczu automatycznym w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym wiąże się z [REDAKTOWANE] wydatkami płatnika publicznego w porównaniu z zastosowaniem adrenaliny (Adrenalina WZF®) w ampułko-strzykawce, ale równocześnie zapewnia nie mniejszą skuteczność leczenia i ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia chorych. Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden refundowany preparat zawierający adrenalinę do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), a dostępność apteczna preparatu Adrenalina WZF jest ograniczona i systematycznie spada.

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania epinefryny (EpiPen® Senior; wstrzykiwacz automatyczny) w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergen-y, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym, w ramach re-fundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50%.

Jako technologię opcjonalną (komparator pragmatyczny) dla ocenianej interwencji przyję-to refundowaną dotychczas adrenalinę (Adrenalina WZF®) dostępną w ampułko-strzykawce. Preparat Adrenalina WZF® podlegał finansowaniu w ramach refundacji aptecznej, z po-zio-mem odpłatności równym 50%, w okresie od lipca 2015 roku do grudnia 2024 roku (Ob-wieszczenie MZ). Przyjęty w analizie komparator pragmatyczny w postaci preparatu Adre-nalina WZF® odpowiada skłonności płatnika publicznego do finansowania preparatów za-wierających adrenalinę.

Wskazanie refundacyjne produktu Adrenalina WZF® obejmowało leczenie doraźne w na-głych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergen-y, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu EpiPen® Senior i Adrenalina WZF®, w przypadku dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg, dawka adre-naliny podawana domięśniowo wynosi 300 mikrogramów (ChPL EpiPen® Senior, ChPL Adre-nalina WZF®).

Terapia standardowa występująca w ramionach leczenia obejmuje standardowe postępo-wanie w przypadku wystąpienia anafilaksji tj. interwencję zespołu ratownictwa medyczne-go, wizytę na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), badania wykonane w trakcie wizyty na SOR oraz hospitalizację jednodniową.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyj-nego (APD 2025). Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergen-y, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
Interwencja	EpiPen® Senior (epinefryna) + standardowa terapia
Komparator	Adrenalina WZF® (adrenalina w ampułko-strzykawce) + standardowa terapia
Wyniki	- Bezpośrednie koszty medyczne - Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR)

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 50%.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia alternatywna dla adrenaliny stosowanej w autowstrzykiwaczu do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji). Preparat Adrenalina WZF w ampułkostrzykawce, stanowiący alternatywę dla preparatu EpiPen® w postaci autowstrzykiwacza, refundowany był w Polsce od 01.07.2015 do 31.12.2024 roku (Obwieszczenie MZ) w ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej „32.1, Leki stosowane doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego” z odpłatnością 50%.

Zgodnie z artykułem 15. Ustawy Refundacyjnej (Dz.U. 2024 poz. 930), do grupy limitowej kwalifikuje się:

- 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- 2) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
 - b) podobnej skuteczności.

Po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, której podstawą jest porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w danym stanie klinicznym, dopuszcza się w trakcie obowiązywania decyzji refundacyjnej tworzenie odrębnych lub wspólnych grup limitowych oraz dokonanie zmiany w grupach limitowych, która następuje przez zmianę z urzędu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.

Z racji tego, że obecnie nie jest refundowany żaden preparat adrenaliny w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) wnioskowana jest refundacja analizowanej technologii w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Zgodnie z Ustawą Refundacyjną (Dz.U. 2024 poz. 930) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji *do następujących odpłatności na dzień wydania decyzji*:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego: a) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30 % limitu finansowania przekraczałby 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo b) zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- 3) 50 % - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30 % - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonuje się przy założeniu stosowania jednej DDD dobowo. W przypadku braku DDD kwalifikacji dokonuje się w oparciu o koszt 30-dniowej terapii.

Zgodnie z art. 14 pkt. 3. ustawy refundacyjnej preparaty EpiPen® Junior i EpiPen® Senior, stosowane doraźnie, z datą ważności odpowiednio 19 miesięcy i 2 lata, będą zakwalifikowane do kategorii odpłatności „za odpłatnością 50%”.

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA) w oparciu o dowody przytoczone w analizie klinicznej (AK 2025), wskazujące na równoważność epinefryny w autowstrzykiwacz w porównaniu z adrenaliną w ampułko-strzykawce w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazano, że dotychczas nie przeprowadzono żadnego randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie epinefryny z użyciem innego, podobnie działającego leku. W przypadku braku badania randomizowanego mającego na celu porównanie bezpośrednio z przyjętymi komparatorami, porównanie skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny (EpiPen®) w automatycznym wstrzykiwaczu względem komparatorów zostało oparte na opublikowanych wynikach przeglądów systematycznych (poziom doniesień naukowych: IA) i badań RWE (poziom doniesień naukowych: IIIA) (AK 2025).

Szczegółowe informacje odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa zamieszczono w analizie klinicznej dołączonej do wniosku (AK 2025).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. dostępność na receptę w aptece i wynikającą z kategorii refundacyjnej dopłatę świadczeniobiorców (poziom odpłatności 50%), w dokumencie przedstawiono wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

Okres ważności zarówno produktu EpiPen® Senior, jak i produktu Adrenalina WZF® wynosi 2 lata (ChPL EpiPen Senior®, ChPL Adrenalina WZF®). Zgodnie z zapisami wynikającymi z ChPL Adrenalina WZF®, w obowiązującym terminie ważności produktu, dopuszcza się jego przechowywanie przez okres 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C (ChPL Adrenalina WZF®).

Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno EpiPen Senior®, jak i Adrenalina WZF®, stosowane są w sytuacji zagrożenia życia, w ramach analizy minimalizacji kosztów postulowano się parametrem 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę (pacjent o wysokim ryzyku anafilaksji powinien nosić adrenalinę stale przy sobie).

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.

W ramach analizy minimalizacji kosztów, populację docelową stanowią dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg. Populacja ta jest tożsama z populacją, dla której w okresie od lipca 2015 roku do grudnia 2024 roku finansowany był preparat Adrenalina WZF®.

2.5 Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej przyjęto technikę minimalizacji kosztów w związku z czym w ramach tej analizy nie szacowano efektów zdrowotnych. Wybór tej techniki analitycznej wynikał z braku istotnych statystycznie różnic skuteczności i bezpieczeństwa adrenaliny we wstrzykiwaczu automatycznym (EpiPen® Senior) względem komparatora - adrenaliny w ampułko-strzykawce (Adrenalina WZF®, AK 2025). Szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ), brak randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad komparatorem obliguje do oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla technologii wnioskowanej. Podjęto decyzję o oszacowaniu efektów zdrowotnych pod postacią QALY, tj. wykorzystano preferowaną miarę efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci QALY wymaga określenia użyteczności stanu zdrowia populacji docelowej. Założono brak różnicy użyteczności między pacjentami leczonymi adrenaliną we wstrzykiwaczu automatycznym (EpiPen® Senior) i adrenaliną w ampułko-strzykawce (Adrenalina WZF®). Ze względu na fakt, że anafilaksja jest stanem nagłym, a nie chorobą przewlekłą, nie ma przewlekłego wpływu na obniżenie jakości życia. W analizie przyjęto użyteczność stanu zdrowia na podstawie norm populacyjnych dla EQ-5D-5L indeks.

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono średnią wartość dla osób dorosłych (18 do 75+ lat) obu płci, która wynosi 0,922 (Golicki 2021). W ramach analizy wrażliwości testowano wartość wyrażoną w postaci mediany - 0,97. W modelu testowano powyższe dane ze względu na fakt, że były one oparte na metodzie TTO (ang. *time trade-off*) i DCE (ang. *discrete choice experiment*).

Pozostałe odnalezione normy populacyjne dla populacji polskiej zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2 Normy populacyjne EQ-5D dla populacji polskiej.

Publikacja	Wartość
Golicki 2021	0,922

Publikacja	Wartość
Golicki 2017*	0,888
Golicki 2015**	0,893
Golicki 2010***	0,910
*dane oszacowane w oparciu o metodę <i>crosswalk</i> ; **oszacowania dla kwestionariusza EQ-5D-3L; ***wykorzystano metodę TTO (ang. <i>time trade-off</i>);	

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych:

- kosztów adrenaliny (we wstrzykiwaczu automatycznym i ampułko-strzykawce),
- kosztów terapii standardowej:
 - kosztów interwencji zespołu ratownictwa medycznego,
 - kosztów wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR),
 - kosztów badań wykonywanych podczas wizyty na SOR,
 - kosztów jednodniowej hospitalizacji.

Pacjenci, którzy posiadają przy sobie preparat zawierający adrenalinę, zarówno w ampułko-strzykawce, jak i wstrzykiwaczu automatycznym, i dokonają samodzielnego podania, korzystają następnie z profesjonalnej pomocy medycznej. Pomoc ta może odbywać się w ramach interwencji zespołu ratownictwa medycznego i przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym lub w ramach samej wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym. Pacjenci w ramach wizyty na SOR mają wykonywane badania oraz poddawani są jednodniowej hospitalizacji. Koszty terapii standardowej rozliczane są w ramach ryczałtu rocznego oraz zależą od indywidualnego kontraktu szpitala.

Z uwagi na fakt, że koszty związane z terapią standardową występują w obu ramionach leczenia i nie są kosztami różnicującymi, nie zostały uwzględnione ilościowo w ramach niniejszej analizy.

2.6.1 Kosz EpiPen® Senior

Koszt preparatu EpiPen® przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę. Wnioskodawca ubiega się o refundację preparatu EpiPen® Senior w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach refundacji aptecznej zgodnie z ustawą refundacyjną za odpłatnością 50% w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Zgodnie z zapisem w ChPL, preparat EpiPen® Senior zawierający 300 mikrogramów epinefryny w jednej dawce zalecany jest u dzieci i dorosłych o masie ciała powyżej 30 kg (ChPL EpiPen Senior).

[REDACTED] (Tab. 3).

Preparat EpiPen® Senior przeznaczony jest do samodzielnego podania, tym samym założono, że nie będzie to generowało dodatkowych kosztów.

Zgodnie z danymi zawartymi w ChPL, termin ważności preparatu EpiPen® Senior wynosi odpowiednio 24 miesiące (ChPL EpiPen Senior). Liczba wystawionych recept w perspektywie 2 lat w przypadku EpiPen® Senior wynosi 1. W związku z powyższym oraz faktem, że w niniejszej analizie posługiwano się pojęciem osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę, oszacowano koszt preparatu EpiPen® Senior w perspektywie 2 lat, tak by dalej wyznaczyć koszt dla 1 roku. Szczegóły zamieszczono w Tab. 4.

2.6.2 Koszt preparatu Adrenalina WZF®

Koszt preparatu Adrenalina WZF uzyskano na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, które obejmowało wskazany lek tj. z dnia 18 września 2024 r (Tab. 5; Obwieszczenie MZ).

Biorąc pod uwagę fakt, że termin ważności preparatu Adrenalina WZF, przechowywanego w temperaturze poniżej 25°C, wynosi 6 miesięcy, przyjęto że w ciągu jednego roku pacjent powinien mieć przepisane przez lekarza 2 ampułko-strzykawki (ChPL Adrenalina WZF). W związku z powyższym oraz faktem, że w niniejszej analizie posługiwano się pojęciem osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę, oszacowano koszt preparatu Adrenalina WZF w perspektywie 1 roku. Szczegóły zamieszczono w Tab. 6.

Tab. 3 Koszt preparatu EpiPen® na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena urzędowa [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Poziom odpłatności	Koszt NFZ [PLN]	Koszt z p. wspólnej [PLN]
Epipen Senior, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 µg/0,3 ml, 1 wstrz. 2 ml	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 4 Koszt EpiPen® Senior w perspektywie 1 roku i 2 lat.

Preparat	Perspektywa 2 lat				Perspektywa 1 roku	
	Okres ważności z ChPL	Liczba wystawionych recept	Koszt NFZ [PLN]	Koszt z p. wspólnej [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Koszt z p. wspólnej [PLN]
Epipen Senior	■	1	■	■	■	■
Epipen Junior	■	1,26	■	■	■	■

Tab. 5 Koszt preparatu Adrenalina WZF® na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 września 2024 r.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena urzędowa [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Poziom odpłatności	Koszt NFZ [PLN]	Koszt z p. wspólnej [PLN]
Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/0,3 ml, 1 amp.-strz. po 1 ml	41,00	44,28	46,94	56,98	56,98	50%	28,49	56,98

Tab. 6 Koszt preparatu Adrenalina WZF w perspektywie 1 roku.

Preparat	Perspektywa 1 roku			
	Okres ważności z ChPL	Liczba wystawionych recept	Koszt NFZ [PLN]	Koszt z p. wspólnej [PLN]
Adrenalina WZF	6 miesięcy	2	56,98	113,96

2.7 Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie było konieczne z uwagi na przyjęty roczny horyzont czasowy analizy (AOTMiT 2016).

2.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz związany z innymi danymi o użyteczności stanów zdrowia. W przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tab. 7 Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Scenariusz	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Inne dane o użyteczności stanów zdrowia	0,922 (średnia)	0,97 (mediana)	Ocena wpływu zmiany założeń o użyteczności stanu zdrowia

2.9 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ) w ramach analizy ekonomicznej, w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.

Ponadto zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ) w przypadku spełnienia art. 13. ust. 3 Ustawy refundacyjnej konieczne jest oszacowanie ceny zbytu netto, dla której wartości CUR się zrównują. Z uwagi na wykazaną i omówioną szerzej w analizie klinicznej (AK 2025) porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 (Rozporządzenie MZ).

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto preparatu EpiPen® Senior, przy której koszty całkowite leczenia preparatem EpiPen® Senior będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. preparatem Adrenalizan WZF®.

2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej (Tab. 8) zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 8 Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ Wspólna	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	Brak dyskontowania (horyzont <1 rok)	Rozdział 2.7
Efekt kliniczny		
Skuteczność	Brak różnic między porównywanymi lekami. Na podstawie wyników analizy klinicznej (AK 2025).	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo		
Koszty		
Koszt z p. NFZ za wstrzykiwacz au- tomatyczny EpiPen Senior® [zł]		Rozdział 2.6
Koszt z p. wspólnej za wstrzykiwacz automatyczny EpiPen Senior® [zł]		
Koszt z p. NFZ za ampulko- strzykawkę Adrenalina WZF® [zł]	28,49	
Koszt z p. wspólnej za ampulko- strzykawkę Adrenalina WZF® [zł]	56,98	
Dawkowanie EpiPen Senior®	300 mikrogramów podawane domię- śniowo możliwie najszybciej po rozpo- znaniu objawów anafilaksji	Rozdział 2.6.1
Dawkowanie Adrenalina WZF®	300 mikrogramów podawane domię- śniowo natychmiast po rozpoznaniu objawów anafilaksji	Rozdział 2.6.2
Użyteczności		
Norma populacyjna EQ-5D-5L indeks dla Polski (średnia wartość dla obu płci)	0,922	Rozdział 2.5

2.11 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne. Nie odnaleziono błędów.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Z perspektywy NFZ, całkowite koszty 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem EpiPen® Senior wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem Adrenalina WZF® (Tab. 9).

Wyniki z perspektywy wspólnej nie różniły się znacząco w porównaniu z wynikami z perspektywy NFZ (Tab. 9).

W Tab. 10 oszacowano cenę progową dla preparatu EpiPen® Senior, natomiast w Tab. 11 przedstawiono wyniki parametrów CUR.

Tab. 9 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.

Koszt	Wynik
Perspektywa NFZ	
Koszt leczenia preparatem EpiPen® Senior	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adrenalina WZF®	56,98 zł
Analiza inkrementalna	[REDACTED]
Perspektywa wspólna	
Koszt leczenia preparatem EpiPen® Senior	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adrenalina WZF®	113,96 zł
Analiza inkrementalna	[REDACTED]

Tab. 10 Oszacowanie ceny progowej preparatu EpiPen® Senior: scenariusz podstawowy.

Progowa cena zbytu netto [zł]	Wnioskowana cena zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 11 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
EpiPen® Senior	[REDACTED]	0,922	[REDACTED]
Adrenalina WZF®	56,98	0,922	61,80
Perspektywa wspólna			
EpiPen® Senior	[REDACTED]	0,922	[REDACTED]
Adrenalina WZF®	113,96	0,922	123,60

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń nie wpłynęła na wnioski z analizy.

Z perspektywy NFZ, całkowite koszty 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem EpiPen® Senior wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od całkowitych kosztów 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem Adrenalina WZF® (Tab. 9).

Wyniki z perspektywy wspólnej nie różniły się znacząco w porównaniu z wynikami z perspektywy NFZ (Tab. 9).

W Tab. 10 oszacowano cenę progową dla preparatem EpiPen® Senior, natomiast w Tab. 11 przedstawiono wyniki parametrów CUR.

Tab. 12 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.

Koszt	Wynik
Perspektywa NFZ	
Koszt leczenia preparatem EpiPen® Senior	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adrenalina WZF®	56,98 zł
Analiza inkrementalna	[REDACTED]
Perspektywa wspólna	
Koszt leczenia preparatem EpiPen® Senior	[REDACTED]
Koszt leczenia preparatem Adrenalina WZF®	113,96 zł
Analiza inkrementalna	[REDACTED]

Tab. 13 Oszacowanie ceny progowej preparatu EpiPen® Senior: scenariusz podstawowy.

Progowa cena zbytu netto [zł]	Wnioskowana cena zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 14 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
EpiPen® Senior	[REDACTED]	0,97	[REDACTED]
Adrenalina WZF®	56,98	0,97	58,74
Perspektywa wspólna			
EpiPen® Senior	[REDACTED]	0,97	[REDACTED]
Adrenalina WZF®	113,96	0,97	117,48

4 Ograniczenia

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r., obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia lekowa alternatywna dla adrenaliny stosowanej w autowstrzykiwaczu do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji). Preparat Adrenalina WZF w ampułkostrzykawce, stanowiący alternatywę dla preparatu EpiPen® w postaci autowstrzykiwacza, refundowany był w Polsce przez blisko 10 lat od 01.07.2015 do 31.12.2024 roku. W związku z powyższym preparat Adrenalina WZF został przyjęty jako komparator pragmatyczny dla produktu EpiPen®. Założono, że gdyby Adrenalina WZF wróciła do refundacji to prawdopodobnie odbyłoby się to na tych samych warunkach, zgodnie z ostatnim Obwieszczeniem MZ, które obejmowało wskazany lek tj. z dnia 18 września 2024 roku. Przyjęty w analizie komparator pragmatyczny w postaci preparatu Adrenalina WZF® wskazuje na skłonność płatnika publicznego do dalszego finansowania preparatów zawierających adrenalinę.

W analizie, ze względu na fakt, że anafilaksja jest stanem nagłym i krótkotrwałym, jako źródło danych o jakości życia przyjęto normy populacyjne EQ-5D-5L indeks. W ramach analizy uwzględniono średnią wartość EQ-5D-5L indeks dla osób dorosłych, w wieku od 18 do 75+ lat, obu płci. W analizie wrażliwości testowano medianę.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów związanych z terapią standardową występująca w analizowanych ramionach leczenia, która obejmuje standardowe postępowanie w przypadku wystąpienia anafilaksji tj. interwencję zespołu ratownictwa medycznego, wizytę na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), badania wykonane w trakcie wizyty na SOR oraz hospitalizację jednodniową. Przyczyną powyższego jest brak kosztów różnicujących w zakresie terapii standardowej w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora.

5 Dyskusja

5.1 Metody

Optymalność stosowania epinefryny (EpiPen® Senior; wstrzykiwacz automatyczny) porównano z komparatorem pragmatycznym - adrenaliną (Adrenalina WZF®) dostępna w ampułko-strzykawce. Wyniki analizy klinicznej wskazują na równoważność epinefryny w autowstrzykiwaczu w porównaniu z adrenaliną w ampułko-strzykawce w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. dostępność na receptę w aptece i wynikającą z kategorii refundacyjnej dopłatę świadczeniobiorców (poziom odpłatności 50%), w dokumencie przedstawiono wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

W ramach analizy uwzględniono koszty leków oraz ich dawkowanie, a także okres ważności preparatów, który miał bezpośredni wpływ na oszacowanie kosztów 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę. Z uwagi na fakt, że koszty związane z terapią standardową występują w obu ramionach leczenia i nie są kosztami różnicującymi, nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

5.2 Wyniki

Z perspektywy NFZ, całkowite koszty 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem EpiPen® Senior wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od całkowitych kosztów 12 osobo-miesięcy zaopatrzenia w adrenalinę preparatem Adrenalina WZF®. Wyniki z perspektywy wspólnej nie różniły się znacząco w porównaniu z wynikami z perspektywy NFZ. Koszty leków, ich dawkowanie oraz okres ważności stanowią o wielkości obliczonych kosztów całkowitych obu terapii. Oszacowana w analizie cena progowa jest niższa od wnioskowanej ceny preparatu EpiPen® Senior.

5.3 Wyniki innych analiz

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie 7.1.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

6 Wnioski

Zastosowanie epinefryny (EpiPen® Senior) we wstrzykiwaczu automatycznym w leczeniu doraźnym w nagłych przypadkach ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w porównaniu z zastosowaniem adrenaliny (Adrenalina WZF®) w ampułkostrzykawce, ale równocześnie zapewnia nie mniejszą skuteczność leczenia i ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia chorych. Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden refundowany preparat zawierający adrenalinę do samodzielnego podawania w przypadku leczenia doraźnego w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), a dostępność apteczna preparatu Adrenalina WZF jest ograniczona i systematycznie spada.

7 Aneks numerowany

7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania golimumabu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 19.02.2025;
- Embase (embase.com): 19.02.2025.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://legemiddelverket.no/>

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (A.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 15, Tab. 16). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (A.D., D.G.). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
<i>Populacja:</i>	Pacjenci z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergeny, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
<i>Rodzaj interwencji:</i>	EpiPen® Senior (epinefryna) + standardowa terapia
<i>Komparator</i>	Adrenalina WZF® (adrenalina w ampułko-strzykawce) + standardowa terapia
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	polski, angielski

W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu (rozdział 5.3). Listy badań odrzuconych zamieszczono w Tab. 17.

Tab. 15 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych epinefryny (EpiPen® Senior) w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 19.02.2025.

1.	epinephrine [MeSH Terms]	57 973
2.	epinephrine [Text Word]	74 051
3.	epinephrine acetate [tw]	156
4.	epinephrine chloride [tw]	487
5.	epinephrine hydrochloride [tw]	112
6.	epinephrin [tw]	82
7.	epifrin [tw]	5
8.	lyophrin [tw]	1
9.	adrenaline [tw]	21 503
10.	adrenaline bitartrate [tw]	21
11.	adrenaline chloride [tw]	3
12.	adrenaline hydrochloride [tw]	47
13.	adrenaline acid tartrate [tw]	2
14.	adrenaline tartrate [tw]	7
15.	adrenalin chloride [tw]	14
16.	adrenalin hydrochloride [tw]	8
17.	adrenal hydrochloride [tw]	420
18.	adnephtrin [tw]	4
19.	adrenaline injection [tw]	221
20.	epinephrine injection [tw]	514
21.	adrenaline autoinjection [tw]	0
22.	epinephrine autoinjection [tw]	19
23.	adrenaline auto-injector* [tw]	164

24.	epinephrine auto-injector* [tw]	236
25.	autoinjection [tw]	175
26.	auto injector* [tw]	634
27.	auto-injector* [tw]	634
28.	AAI [tw]	2 652
29.	EAI [tw]	897
30.	anapen [tw]	16
31.	epipen [tw]	191
32.	epipen senior [tw]	49
33.	#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	87 984
34.	anaphylaxis [MeSH Terms]	23 582
35.	anaphylaxis [Text Word]	35 220
36.	anaphylactic [tw]	10
37.	anaphylaxia [tw]	27
38.	anaphylaxy [tw]	9
39.	shock, anaphylactic [tw]	13
40.	anaphylactic shock [tw]	4 034
41.	reaction, anaphylactic [tw]	15
42.	reactions, anaphylactic [tw]	19
43.	anaphylactic reaction* [tw]	5 568
44.	anaphylactic hypersensitivity [tw]	40
45.	anaphylactic mediation [tw]	15
46.	anaphylactic response [tw]	260
47.	anaphylactoid reaction* [tw]	1 914
48.	anaphylactoid response* [tw]	65
49.	anaphylaxis inhibition [tw]	11
50.	hypersensitization [tw]	316
51.	#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 OR #50	38 959
52.	„Economics, Pharmaceutical” [Mesh]	3 156
53.	„Quality of Life” [Mesh]	301 234
54.	„Value of Life” [Mesh]	5 834
55.	“Quality-Adjusted Life Years” [Mesh]	17 446
56.	„Models, Economic” [Mesh]	16 733
57.	„Markov Chains” [Mesh]	16 830
58.	„Monte Carlo Method” [Mesh]	33 830
59.	„Decision Trees” [Mesh]	13 137
60.	economic* [tw]	855 731
61.	cost* [tw]	994 324
62.	costing* [tw]	7 448
63.	costly [tw]	51 313
64.	costed [tw]	555
65.	price* [tw]	54 947
66.	pricing* [tw]	8 467
67.	pharmacoeconomic* [tw]	5 281

68.	„quality of life” [tw]	495 166
69.	qol* [tw]	60 903
70.	hrqol* [tw]	27 403
71.	“Quality adjusted life year*” [tw]	26 964
72.	qaly* [tw]	16 401
73.	cba [tw]	28 427
74.	cea [tw]	29 160
75.	cua [tw]	1 811
76.	utilit* [tw]	305 049
77.	markov* [tw]	40 086
78.	„monte carlo” [tw]	74 440
79.	„decision tree” [tw]	15 843
80.	„decision model” [tw]	2 469
81.	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80	2 446 788
82.	#33 AND #51 AND #81	268
83.	#82 AND y_10[Filter]	188

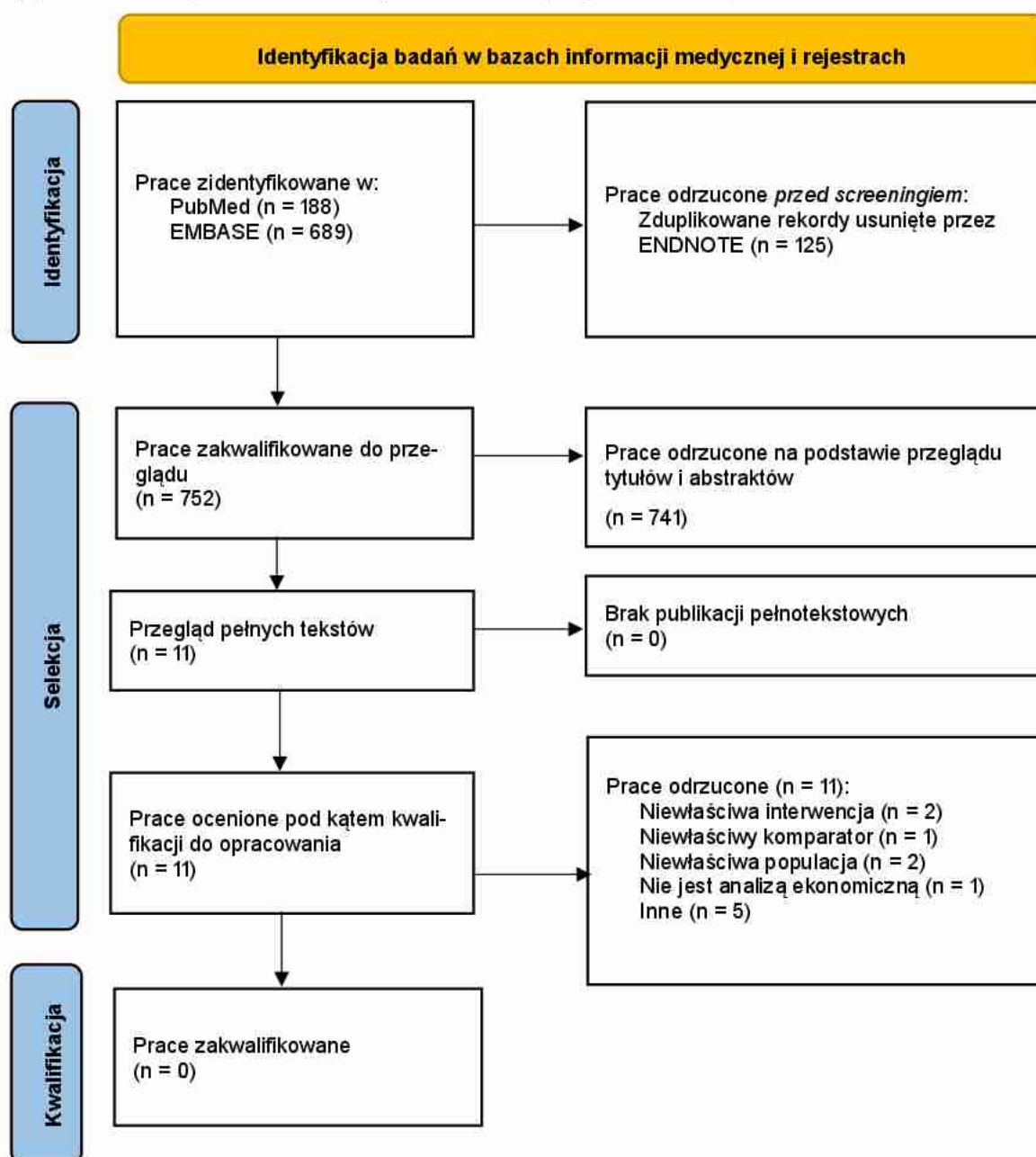
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych epinefryny (EpiPen® Senior) w bazie EM-BASE (embase.com) na dzień 19.02.2025.

1.	'epinephrine' /exp	142 239
2.	'epinephrine':ab,ti,kw	53 345
3.	'epinephrine acetate':ab,ti,kw	1
4.	'epinephrine chloride':ab,ti,kw	4
5.	'epinephrine hydrochloride':ab,ti,kw	132
6.	'epinephrin':ab,ti,kw	167
7.	'epifrin':ab,ti,kw	3
8.	'lyophrin':ab,ti,kw	0
9.	'adrenaline':ab,ti,kw	27 002
10.	'adrenaline bitartrate':ab,ti,kw	21
11.	'adrenaline chloride':ab,ti,kw	3
12.	'adrenaline hydrochloride':ab,ti,kw	72
13.	'adrenaline acid tartrate':ab,ti,kw	3
14.	'adrenaline tartrate':ab,ti,kw	9
15.	'adrenalin chloride':ab,ti,kw	2
16.	'adrenalin hydrochloride':ab,ti,kw	11
17.	'adrenal hydrochloride':ab,ti,kw	0
18.	'adnephtrin':ab,ti,kw	11
19.	'adrenaline injection':ab,ti,kw	408
20.	'epinephrine injection':ab,ti,kw	1 064
21.	'adrenaline autoinjection':ab,ti,kw	7
22.	'epinephrine autoinjection':ab,ti,kw	12
23.	'adrenaline auto-injector':ab,ti,kw	285
24.	'epinephrine auto-injector':ab,ti,kw	414
25.	'autoinjection':ab,ti,kw	277

26.	'auto injector':ab,ti,kw	1 228
27.	'auto-injector':ab,ti,kw	1 229
28.	'AAI':ab,ti,kw	3 697
29.	'EAI':ab,ti,kw	1 200
30.	'anapen':ab,ti,kw	45
31.	'epipen':ab,ti,kw	522
32.	'epipen senior':ab,ti,kw	2
33.	#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	163 444
34.	'anaphylaxis'/exp	65 357
35.	'anaphylaxis':ab,ti,kw	35 125
36.	'anaphylactic':ab,ti,kw	15
37.	'anaphylaxia':ab,ti,kw	64
38.	'anaphylaxy':ab,ti,kw	21
39.	'shock, anaphylactic':ab,ti,kw	35
40.	'anaphylactic shock':ab,ti,kw	5 665
41.	'reaction, anaphylactic':ab,ti,kw	36
42.	'reactions, anaphylactic':ab,ti,kw	59
43.	'anaphylactic reaction':ab,ti,kw	4 739
44.	'anaphylactic hypersensitivity':ab,ti,kw	53
45.	'anaphylactic mediation':ab,ti,kw	0
46.	'anaphylactic response':ab,ti,kw	362
47.	'anaphylactoid reaction':ab,ti,kw	1 263
48.	'anaphylactoid response':ab,ti,kw	48
49.	'anaphylaxis inhibition':ab,ti,kw	14
50.	'hypersensitization':ab,ti,kw	425
51.	#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 OR #50 OR #51	73 815
52.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	892 790
53.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	790 612
54.	value of life':ab,ti AND [embase]/lim	346
55.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	37 558
56.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	26 661
57.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	375 646
58.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	911 167
59.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	61 544
60.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 294
61.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	78 644
62.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	7 064
63.	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	554 541
64.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	38 461
65.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	39 046
66.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	27 566
67.	cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 244
68.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	39 267
69.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 649

70.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	354 609
71.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	32 216
72.	monte carlo*:ab,ti AND [embase]/lim	44 893
73.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	231 603
74.	cost-effectiveness*:ab,ti AND [embase]/lim	102 206
75.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 418
76.	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75	2 952 728
77.	#33 AND #51 AND #76	1 108
78.	#33 AND #51 AND #76 AND [01-01-2015]/sd NOT [20-02-2025]/sd	689

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych epinefryny (EpiPen® Senior) we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Tab. 17 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Scott LA, Berni TR, Berni ER, De Vries J, Currie CJ. Evaluation of the healthcare resource use and the related financial costs of managing peanut allergy in the United Kingdom. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> . 2019;15(8):889-96. Epub 2019/07/16.	Nie jest analizą ekonomiczną.
Shaker M, Chalil JM, Tran O, et al. Commercial claims costs related to health care resource use associated with a diagnosis of peanut allergy. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2020;124(4):357-365.e1.	Analiza kosztów związanych z opieką zdrowotną.
Shaker M, Chan ES, Protudjer JLP, Soller L, Abrams EM, Greenhawt M. The Cost-Effectiveness of Preschool Peanut Oral Immunotherapy in the Real-World Setting. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2021;9(7):2876-2884.e4.	Niewłaściwa interwencja.
Shaker M, Greenhawt M. Association of Fatality Risk With Value-Based Drug Pricing of Epinephrine Autoinjectors for Children With Peanut Allergy: A Cost-effectiveness Analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2018;1(7):e184728. Published 2018 Nov 2.	Analiza optymalnej ceny adrenaliny w autowstrzykiwaczu.
Shaker M, Greenhawt M. Cost-Effectiveness of Stock Epinephrine Autoinjectors on Commercial Aircraft. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2019;7(7):2270-6. Epub 2019/06/16.	Ocena opłacalności przechowywania adrenaliny w samolotach komercyjnych.
Shaker M, Turner PJ, Greenhawt M. A Cost-Effectiveness Analysis of Epinephrine Autoinjector Risk Stratification for Patients with Food Allergy-One Epinephrine Autoinjector or Two?. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2021;9(6):2440-2451.e3.	Ocena opłacalności rutynowego przepisywania wszystkim pacjentom 2 autowstrzykiwaczy w porównaniu z podejściem opartym na analizie ryzyka (2 autowstrzykiwacze przepisywane tylko pacjentom z czynnikiem ryzyka).
Shaker MS, Greenhawt MJ. Analysis of Value-Based Costs of Undesignated School Stock Epinephrine Policies for Peanut Anaphylaxis. <i>JAMA Pediatr</i> . 2019;173(2):169-175.	Analiza strategii dotyczących dostępności adrenaliny w szkołach.
Shaker MS, Oppenheimer J, Rider NL, Golden DBK, Anagnostou A, Greenhawt M. A health economic analysis of non-injectable epinephrine compared with intramuscular epinephrine. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2024. Epub 2024/12/06.	Niewłaściwa interwencja.
Steffens C, Clement B, Fales W, Chehade AEH, Putman K, Swor R. Evaluating the Cost and Utility of Mandating Schools to Stock Epinephrine Auto-injectors. <i>Prehosp Emerg Care</i> . 2017;21(5):563-6. Epub 2017/04/18.	Niewłaściwa populacja.
Sun D, Cafone J, Shaker M, Greenhawt M. The cost-effectiveness of requiring universal vs contextual self-injectable epinephrine autoinjector for allergen immunotherapy. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2019;123(6):582-589.	Niewłaściwa populacja.
Yin Y, Shoshan MB, Shaker M, Greenhawt M, Johnson KM. Cost-effectiveness of watchful waiting versus immediate emergency department transfer after epinephrine autoinjector use in Canada. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2025;21(1):5. Published 2025 Jan 22.	Niewłaściwy komparator

7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd

systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (Rozporządzenie MZ).

Ze względu na fakt, że anafilaksja jest stanem nagłym, a nie chorobą przewlekłą, nie ma przewlekłego wpływu na obniżenie jakości życia. W analizie poszukiwano więc użyteczności stanu zdrowia na podstawie norm populacyjnych dla EQ-5D.

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 24.02.2025) pod kątem użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (A.D. i D.G.). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

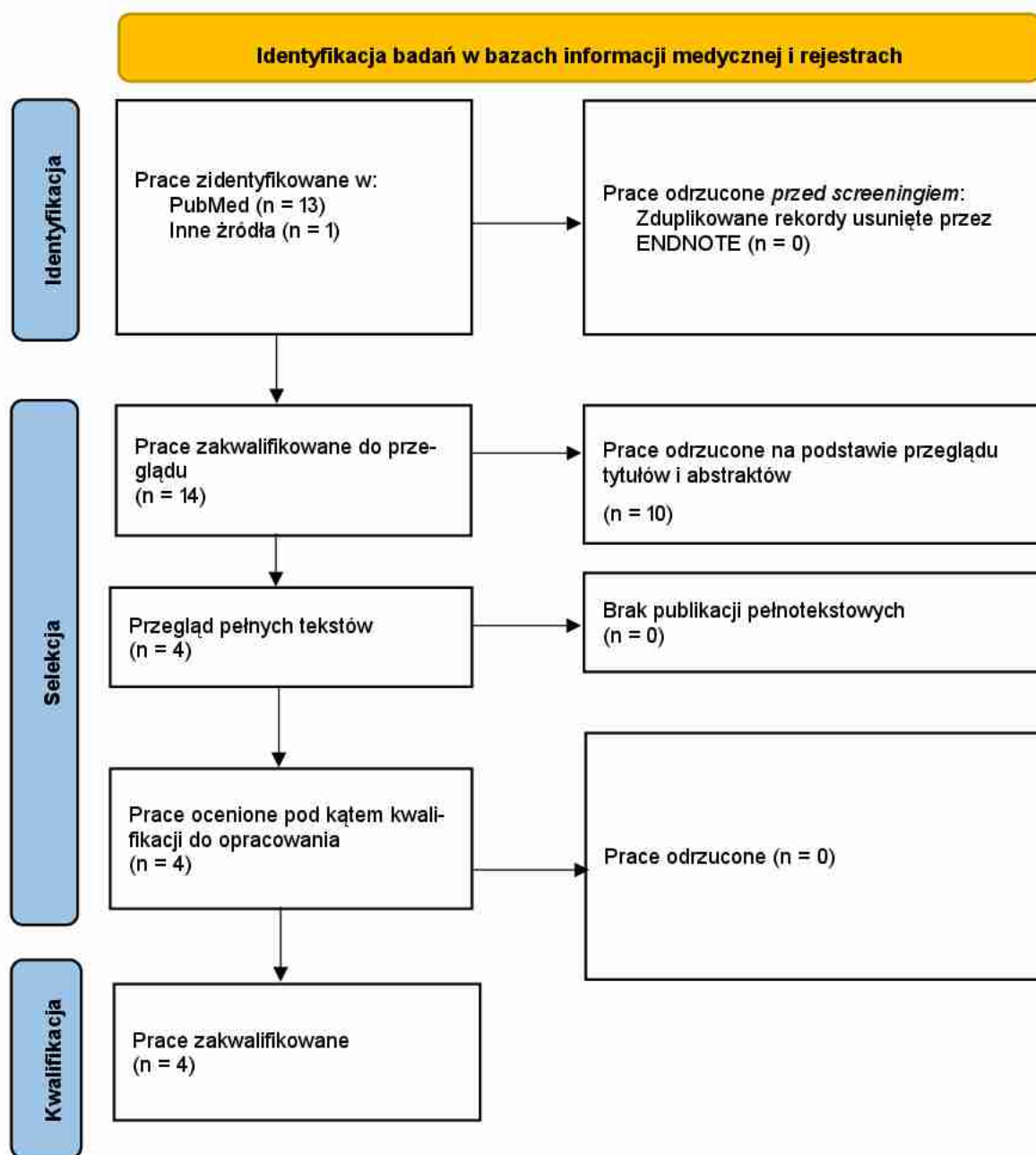
<i>Metoda badania:</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Kwestionariusz</i>	EQ-5D
<i>Populacja:</i>	Polska
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 4 publikacje dotyczące norm populacyjnych dla EQ-5D. Publikacje opisano szczegółowo w rozdziale 2.5.

Tab. 18 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.02.2025.

1.	population norms	23 519
2.	Poland	323 505
3.	EQ-5D	14 849
4.	#1 AND #2 AND #3	13

Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 19 Publikacje zakwalifikowane z przeglądu badań użyteczności.

Akronim	Publikacja
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L indeks in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2021 May 25;131(5):484-486.
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci.</i> 2017;13(1):191-200. doi:10.5114/aoms.2015.52126
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(1-2):18-26. doi:10.20452/pamw.2638
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med</i>

Akronim	Publikacja
	Wewn. 2010;120(7-8):276-281.

7.3 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający opis modelu
- Parametry analizy: zawierający dane wejściowe dla modelu
- Analiza podstawowa: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego;
- Koszty leków: zawierający oszacowania kosztów analizowanych preparatów;
- Pomocnicze: zawierający pomocnicze oszacowania lub pomocnicze wartości zapewniające funkcjonalność modelu.

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 20 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 30.10.2023 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Koszty leku na podstawie danych Wnioskodawcy i Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.8 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 2.6 i 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o któ-	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
rym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dołączono
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	
§ 5.3 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 (...).	Rozdział 2.1
§ 5.4 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 4.	Rozdział 2.8
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	Rozdział 3
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	
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.	
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.7
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 2.5 i 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.8
uzasadnienie zakresów zmienności;	
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.2

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych epinefryny (EpiPen® Senior) we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).....	25
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	28

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	5
Tab. 2 Normy populacyjne EQ-5D dla populacji polskiej.	9
Tab. 3 Koszt preparatu EpiPen® na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	12
Tab. 4 Koszt EpiPen® Senior w perspektywie 1 roku i 2 lat.....	12
Tab. 5 Koszt preparatu Adrenalina WZF® na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 września 2024 r.	12
Tab. 6 Koszt preparatu Adrenalina WZF w perspektywie 1 roku.	12
Tab. 7 Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.	13
Tab. 8 Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.....	14
Tab. 9 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.	15
Tab. 10 Oszacowanie ceny progowej preparatu EpiPen® Senior: scenariusz podstawowy. ..	15
Tab. 11 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.	15
Tab. 12 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.	16
Tab. 13 Oszacowanie ceny progowej preparatu EpiPen® Senior: scenariusz podstawowy. ..	16
Tab. 14 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.	16
Tab. 15 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych epinefryny (EpiPen® Senior) w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 19.02.2025.	21
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych epinefryny (EpiPen® Senior) w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 19.02.2025.	23
Tab. 17 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	26
Tab. 18 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 19.02.2025.	27
Tab. 19 Publikacje zakwalifikowane z przeglądu badań użyteczności.	28
Tab. 20 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 30.10.2023 r.).	29

Bibliografia

- AK 2025** [REDACTED] Epinefryna (EpiPen®) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza problemu kliniczna. Warszawa 2025
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2025** [REDACTED] Epinefryna (EpiPen®) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025
- ChPL Adrenalina WZF** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adrenalina WZF.
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 17.02.2025]
- ChPL EpiPen Senior** Charakterystyka Produktu Leczniczego EpiPen Senior.
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 17.02.2025]
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L indeks in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 17.02.2025]
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 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.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)