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

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.0.5.2024.9.KD

Warszawa, 2025

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Spis treści

Spis treści 3
Uwaga 1. 4
Uwaga 2. 9
Uwaga 3. 15
Bibliografia 16

Uwaga 1.

„Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą, że aktualnie refundowanym komparatorem jest brak podania adrenaliny przed przyjazdem ZRM lub zgłoszeniem się pacjenta na SOR. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna wskazuje na przewagę wczesnego podania adrenaliny nad podaniem jej przez ZRM lub personel SOR.

a) W tym kontekście preferowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów, natomiast wnioskodawca przedstawił analizę konsekwencji kosztów oraz analizę minimalizacji kosztów względem nierefundowanej Adrenaliny WZF.

b) Dodatkowo wstępna analiza modelu wnioskodawcy wydaje się sugerować, że model nie uwzględnia użycia leku, a jedynie konieczność wymiany leku po upływie terminu ważności.

c) Analitycy Agencji zwracają ponadto uwagę, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pacjent powinien mieć przy sobie dwie dawki adrenaliny (np. WAO 2020, AAAAI 2023).

Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia należy uznać, że przedstawiona analiza ekonomiczna nie spełnia wymagań minimalnych opisanych w ***§ 5 Rozporządzenia****."*

Odpowiedź:

a) Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona względem preparatu Adrenalina WZF® w ramach scenariusza pragmatycznego. 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). W związku z tym scenariusz pragmatyczny został przygotowany, aby podkreślić skłonność płatnika publicznego do finansowania preparatów zawierających adrenalinę. Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w oparciu o dowody przytoczone w analizie klinicznej, wskazujące na równoważność epinefryny w autowstrzykiwaczu w porównaniu z adrenaliną w ampułko-strzykawce w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych, analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów np. w sytuacji braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazano, że dotychczas nie przeprowadzono żadnego randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie epinefryny z użyciem placebo, brakiem jakiejkolwiek interwencji lub wykorzystaniem innego, podobnie działającego leku bądź epinefryny w innej formie niż wnioskowana. W związku z uznanym i dotąd niekwestionowanym działaniem epinefryny w przypadku wstrząsu anafilaktycznego, próba takiego badania mogłaby być nieetyczna (Sheikh 2012).

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej zakwalifikowano wtórne przeglądy systematyczne obejmujące zróżnicowane typy badań pierwotnych, w tym badania obserwacyjne, retrospektywne i prospektywne oraz rejestry przypadków, opisujące co

najmniej 10 epizodów anafilaksji. Zakres włączonych badań pierwotnych był szeroki, od 5 do 229 opracowań, jednak zdecydowana większość danych pochodziła z badań obserwacyjnych, charakteryzujących się niższą jakością dowodów. Spośród siedmiu uwzględnionych przeglądów systematycznych, jedynie w trzech podjęto próbę identyfikacji badań randomizowanych (RCT) lub quasi-RCT porównujących podawanie adrenaliny za pomocą automatycznych wstrzykiwaczy z kontrolą (placebo, brak interwencji lub inny agonista receptorów adrenergicznych), jednak żadne z tych badań nie spełniło kryteriów włączenia.

Dodatkowym ograniczeniem była znaczna heterogeniczność populacji badanych - pacjentów włączano niezależnie od wieku, czynnika wywołującego reakcję anafilaktyczną oraz sposobu podania epinefryny. Chociaż w większości analizowana była adrenalina podawana w autowstrzykiwaczu (najczęściej Epipen®), w części badań nie precyzowano drogi ani postaci podania, a także nie analizowano wpływu sposobu podaży na skuteczność czy konieczność podania kolejnych dawek. Ograniczenia te potwierdzają m.in. badania Patel 2021 oraz Fleming 2015, w których nie udało się jednoznacznie rozróżnić sposobu podania adrenaliny, mimo że większość pacjentów korzystała z autowstrzykiwacza. Podobne wnioski wynikają z badania Campbell 2015, w którym ze względu na małą liczebność próby oraz łączenie danych dotyczących różnych dróg podania, nie było możliwe rzetelne porównanie bezpieczeństwa między autowstrzykiwaczem a tradycyjną iniekcją domięśniową.

Co istotne, w randomizowanych badaniach klinicznych (Simons 1998, Simons 2000) wykazano liczne niejasności metodologiczne, w tym brak informacji o przebiegu randomizacji, brak zaślepienia oceny efektów oraz brak danych o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Pomimo stosunkowo niskiego ryzyka błędu systematycznego w niektórych domenach, jakość metodologiczna tych badań pozostaje ograniczona.

Dodatkowe czynniki, takie jak małe liczebności próby, retrospektywny charakter badań oraz zbieranie danych z pojedynczych ośrodków medycznych, wpływają negatywnie na możliwość uogólnienia wyników. Ponadto, z uwagi na charakter interwencji, której celem jest natychmiastowe podanie adrenaliny w odpowiedzi na zagrażającą życiu reakcję, analiza długoterminowych punktów końcowych była w większości badań niezasadna.

b) Ze względu na ograniczone dane dotyczące częstości użycia autowstrzykiwacza z adrenaliną wśród pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych, przygotowany model został ograniczony do wymiany preparatu po upływie terminu jego ważności.

Odnaleziono badanie przeprowadzone przez *Gallagher i wsp. (2011)*, którego celem było uzyskanie wiedzy na temat postaw i doświadczeń nastolatków zagrożonych anafilaksją oraz ich rodziców w kontekście stosowania autowstrzykiwaczy z adrenaliną. Badanie miało charakter jakościowy i obejmowało 26 nastolatków z historią anafilaksji oraz 28 ich rodziców z różnych regionów Szkocji. W badaniu przeprowadzono dogłębne wywiady indywidualne, które eksplorowały doświadczenia związane z reakcjami anafilaktycznymi oraz użyciem autowstrzykiwaczy. Wyniki badania wskazują, że samo posiadanie autowstrzykiwacza nie gwarantuje jego użycia w sytuacji nagłej. Jedenaście osób w momencie epizodu anafilaksji posiadało w dłoni adrenalinę w autowstrzykiwaczu, jednak jej nie użyło. Cztery osoby efektywnie wstrzyknęły sobie adrenalinę, a trzy osoby zgłosiły nieefektywne użycie. Tylko jedna osoba zgłosiła, że nie posiadała przy sobie leku w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

Badanie przeprowadzone przez *Grabenhenrich i wsp. (2018)*, miało na celu analizę praktyki leczenia anafilaksji na przestrzeni dziesięciu lat w różnych regionach Europy, obejmując wszystkie źródła alergenów i grupy wiekowe. Badanie opierało się na danych z Europejskiego Rejestru Anafilaksji, który gromadzi informacje o czynnikach wywołujących, objawach, leczeniu w nagłych przypadkach, diagnostyce oraz długoterminowym doradztwie dla przypadków anafilaksji. Dane były wprowadzane przez specjalistów alergologii z ośrodków trzeciego stopnia za pomocą internetowego systemu rejestracji. W badaniu przeanalizowano 10 184 przypadki anafilaksji. Spośród 7 694 kompletnych przypadków, 1 782 (23,2%) było leczonych adrenaliną. Postępowanie w nagłych przypadkach zostało udokumentowane dla 1 538 osób leczonych przez osoby niemedyczne lub samodzielnie, spośród których 226 (14,7%) otrzymało adrenalinę przy użyciu autowstrzykiwacza.

Na potrzeby niniejszego pisma, w modelu dodano pole wyboru uwzględniające odsetek pacjentów, którzy w nagłym przypadku anafilaksji otrzymali przez osoby niemedyczne lub samodzielnie adrenalinę przy użyciu autowstrzykiwacza. Odsetek ten (14,7%) przyjęto za publikacją Grabenhenrich 2018. Uwzględnienie w ramach modelu powyższego odsetka wpłynęło na zwiększenie kosztów ponoszonych zarówno na preparat EpiPen® Senior, jak i Adrenalina WZF®.

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. 1). Wyniki z perspektywy wspólnej nie różniły się znacząco w porównaniu z wynikami z perspektywy NFZ (Tab. 1). W Tab. 2 oszacowano cenę progową dla preparatu EpiPen® Senior, natomiast w Tab. 3 przedstawiono wyniki parametrów CUR.

Tab. 1 Wyniki analizy w scenariuszu podstawowym.

Koszt	Wynik
Perspektywa NFZ	
Koszt leczenia preparatem EpiPen® Senior	[redacted]
Koszt leczenia preparatem Adrenalina WZF®	65,36 zł
Analiza inkrementalna	[redacted]
Perspektywa wspólna	
Koszt leczenia preparatem EpiPen® Senior	[redacted]
Koszt leczenia preparatem Adrenalina WZF®	130,71 zł
Analiza inkrementalna	[redacted]

Tab. 2 Oszacowanie ceny progowej preparatu EpiPen® Senior: scenariusz podstawowy.

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

Tab. 3 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
EpiPen® Senior	[redacted]	0,922	[redacted]
Adrenalina WZF®	65,36	0,922	70,89
Perspektywa wspólna			
EpiPen® Senior	[redacted]	0,922	[redacted]
Adrenalina WZF®	130,71	0,922	141,77

c) Zastosowanie drugiej dawki adrenaliny jest wskazane w sytuacji, gdy pierwsza nie przyniosła oczekiwanego efektu terapeutycznego. W związku z tym można przypuszczać, że pacjent świadomy ryzyka wystąpienia anafilaksji będzie z dużym prawdopodobieństwem nosił przy sobie dwa autowstrzykiwacze z adrenaliną. W praktyce jednak sytuacja wygląda odmiennie - wielu pacjentów nie posiada przy sobie dwóch dawek leku. Wśród przyczyn takiego postępowania wymienić można wysoką cenę adrenaliny, brak świadomości pacjenta oraz zapominalstwo. Obowiązujący obecnie brak refundacji adrenaliny w Polsce powoduje, że część pacjentów nie realizuje recepty lub decyduje się na zakup jedynie jednej dawki preparatu.

W badaniu opublikowanym przez *Eid i wsp. (2023)* przeprowadzono ankietę wśród 30 osób, obejmującą pacjentów, opiekunów, nauczycieli oraz pracowników ochrony zdrowia, której celem była identyfikacja barier w codziennym noszeniu autowstrzykiwacza z adrenaliną. Jako główne przeszkody respondenci wskazywali: niewygodę, przekonanie o zdolności do unikania alergenu, zapominanie oraz brak poczucia realnego zagrożenia. Co istotne, żaden z uczestników badania nie zadeklarował, że w razie zapomnienia wstrzykiwacza zdecydowałby się wrócić po niego do domu. Wyniki te sugerują, że w rzeczywistości większość pacjentów z rozpoznanym ryzykiem anafilaksji nosi przy sobie tylko jeden autowstrzykiwacz.

Inna ankieta, opisana przez *Hee Han (2018)*, miała na celu ocenę rzeczywistego stosowania autowstrzykiwaczy z adrenaliną wśród pacjentów i ich opiekunów oraz określenie stopnia przestrzegania obowiązujących wytycznych klinicznych. Badanie objęło osoby w wieku od 13 do 65 lat mieszkające w Stanach Zjednoczonych, które w listopadzie 2015 roku otrzymały receptę na adrenalinę w formie autowstrzykiwacza. W badaniu uczestniczyło łącznie 505 pacjentów oraz 448 opiekunów. Trzy czwarte respondentów miało wcześniejsze doświadczenie z użyciem adrenaliny.

Wyniki ankiety wykazały, że 82% pacjentów nie nosiło przy sobie dwóch dawek adrenaliny przez cały czas, głównie ze względu na przechowywanie jednej z dawek w innym miejscu. Większość respondentów (84%) deklarowała posiadanie przynajmniej jednego autowstrzykiwacza w domu, jednak tylko niewielki odsetek pacjentów i opiekunów dysponował dwiema dawkami: w domu (pacjenci - 22%, opiekunowie - 27%) oraz w miejscu pracy lub szkole (pacjenci - 2%, opiekunowie - 10%).

Ponad połowa respondentów (64%) zadeklarowała, że otrzymała zalecenia dotyczące posiadania jednej dawki adrenaliny przy sobie oraz przechowywania drugiej w innym miejscu. Jedynie 27% respondentów poinformowano o konieczności stałego noszenia dwóch dawek adrenaliny. Badanie wykazało również, że połowa ankietowanych miała w przeszłości doświadczenie z podaniem drugiej dawki adrenaliny, z czego 58% zastosowało ją samodzielnie. Spośród osób, które szukały pomocy doraźnej w sytuacji anafilaksji (n = 73),

45% zgłosiło, że nie posiadało przy sobie drugiej dawki leku w momencie wystąpienia objawów.

Zgodnie z wytycznymi WAO 2020, pacjentowi należy przepisywać jedną lub więcej autostrzykawek z adrenaliną, co może sugerować, że w niektórych przypadkach pacjent otrzymuje receptę jedynie na jedną dawkę. Z kolei wytyczne PTP 2024 wskazują, że każde dziecko, które przebyło anafilaksję lub jest nią zagrożone, musi być bezwzględnie zaopatrzone w co najmniej jedno opakowanie adrenaliny do samodzielnego podania w każdym miejscu, w którym przebywa. Wytyczne IAEM 2022 podają, że podanie pojedynczej dawki adrenaliny domięśniowo jest zwykle dobrze tolerowane i wiąże się z minimalnym ryzykiem w kontekście reakcji alergicznej. Może to sugerować, że jedna dawka adrenaliny może być wystarczająca i pacjent nie będzie potrzebował kolejnej. Z kolei wytyczne AAAAI & ACAAI 2024 zalecają rutynowe przepisywanie więcej niż jednego autowstrzykiwacza adrenaliny w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości wymagali podania wielu dawek w trakcie epizodu anafilaksji i/lub mieli w wywiadzie reakcje dwufazowe.

Na podstawie powyższych wyników ankiet oraz wytycznych można przypuszczać, że chory najczęściej będzie mieć przy sobie jedną dawkę adrenaliny.

Uwaga 2.

„W analizie wpływu na budżet wnioskodawca zakłada, że w scenariuszu istniejącym kontynuowana będzie refundacja Adrenaliny WZF, co nazywa scenariuszem pragmatycznym. Podejście takie nie wydaje się prawidłowe wobec zaprzestania refundacji Adrenaliny WZF z końcem 2024 r. Analiza wpływu na budżet, podobnie jak analiza ekonomiczna, powinna zakładać, że refundowanym komparatorem jest brak wczesnego podania adrenaliny. Ewentualnie w analizie wrażliwości można przedstawić scenariusz zakładający zaopatrywanie się części pacjentów we wnioskowany produkt samodzielnie, bez refundacji.

Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia względem analizy wpływu na budżet, należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet w rozumieniu ***§ 6 Rozporządzenia****."*

Odpowiedź:

Założenie, że w scenariuszu istniejącym kontynuowana będzie refundacja Adrenaliny WZF miało na celu wykazanie skłonności płatnika do refundacji adrenaliny (epinefryny) wobec sytuacji, w której przez blisko 10 lat była ona refundowana tj. sytuacji znanej Ministerstwu Zdrowia. Odniesiono się zatem do sytuacji refundacyjnej z grudnia 2024 r., w której preparat Adrenalina WZF był wówczas refundowany. Niemniej jednak wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również w odniesieniu do braku refundacji jakiegokolwiek preparatu adrenaliny tj. do sytuacji refundacyjnej od stycznia 2025 r., przy czym w takim przypadku wyniki scenariusza nowego BIA są tożsame z wynikami analizy inkrementalnej, z racji braku jakichkolwiek wydatków ze strony NFZ w scenariuszu istniejącym. Chcąc wykazać skłonność płatnika do refundacji adrenaliny wobec sytuacji, w której przez blisko 10 lat była ona refundowana, przedstawiono wyniki jako naddatek kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z refundacją produktów EpiPen® nad preparatem Adrenalina WZF, co w analizie BIA stanowią wyniki określone jako wyniki analizy inkrementalnej. Zatem w analizie BIA wyniki odniesione zostały zarówno do sytuacji braku refundacji jakiegokolwiek preparatu adrenaliny jak i sytuacji znanej Ministerstwu Zdrowia tj. sytuacji w której refundowany jest preparat Adrenalina WZF w scenariuszu istniejącym. Innymi słowy w BIA zastosowano dwa podejścia w prezentacji wyników: odnoszące się do sytuacji refundacyjnej z grudnia 2024 r. (refundacja Adrenaliny WZF), znanej Ministerstwu Zdrowia oraz odnoszące się do sytuacji refundacyjnej ze stycznia 2025 r. (brak refundacji adrenaliny).

W celu zachowania przejrzystości, poniżej przedstawiono wyniki BIA, z podziałem na dwie opisane sytuacje, w tym:

1) sytuację, w której w scenariuszu istniejącym brak jest wydatków płatnika publicznego tj. NFZ na jakiekolwiek preparaty adrenaliny (zgodnie z obecną sytuacją refundacyjną od stycznia 2025 r.), a wyniki scenariuszu nowego, tj. przy założeniu refundacji wnioskowanych preparatów EpiPen® Junior i EpiPen® Senior, są tożsame z wynikami analizy inkrementalnej.

   W opisanej sytuacji brak jest jakichkolwiek wydatków płatnika publicznego na preparaty adrenaliny w scenariuszu istniejącym. Całkowite koszty dla budżetu NFZ związane z refundacją preparatu EpiPen®, są tożsame z kosztami inkrementalnymi i w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wynoszą [redacted] Całkowite koszty dla budżetu NFZ

związane z refundacją preparatu EpiPen®, a tym samym koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym wynoszą odpowiednio [redacted]

Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki będą niższe od dodatkowych wydatków z perspektywy płatnika ze względu na przeniesienie kosztów ponoszonych na preparat EpiPen® z pacjentów na NFZ. Wyniki scenariuszy: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego zestawiono odpowiednio w Tab. 4, Tab. 5 i Tab. 6.

2) sytuację, w której w scenariuszu istniejącym - określanym jako pragmatyczny - założono refundację preparatu Adrenalina WZF, a w scenariuszu nowym założono refundację preparatów EpiPen® oraz że osoby, które przyjmowały jak dotąd refundowany preparat Adrenalina WZF będą stosować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, EpiPen® Senior (z racji tego, że preparat Adrenalina WZF umożliwia podanie wyłącznie dawki 0,3 mg adrenaliny, tak jak w przypadku preparatu EpiPen® Senior, tym samym obejmując populację dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg, można przyjąć, że oba te produkty mogą być stosowane w tej samej populacji pacjentów z ryzykiem wystąpienia anafilaksji); tym samym wyniki analizy inkrementalnej stanowią naddatek kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z refundacją produktów EpiPen® nad preparatem Adrenalina WZF, finansowanym blisko 10 lat (nawiązanie do sytuacji znanej płatnikowi).

W przedstawionej sytuacji wydatki całkowite płatnika publicznego na preparat Adrenalina WZF, w odniesieniu do scenariusza refundacyjnego z grudnia 2024 r., w scenariuszu istniejącym (pragmatycznym), w wariancie najbardziej prawdopodobnym, szacowane są na ok. 1,7 mln zł i 1,9 mln zł, odpowiednio w I i II roku horyzontu analizy. Całkowite koszty dla budżetu NFZ związane z refundacją wyłącznie preparatu EpiPen® (scenariusz nowy) w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wynioszą [redacted] Naddatek kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z refundacją produktów EpiPen® nad preparatem Adrenalina WZF wynosi [redacted] Naddatek kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z refundacją produktów EpiPen® nad preparatem Adrenalina WZF w scenariuszach minimalnym i maksymalnym wynosi odpowiednio [redacted] Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki będą niższe od dodatkowych wydatków z perspektywy płatnika ze względu na przeniesienie kosztów ponoszonych na preparat EpiPen® z pacjentów na NFZ. Wyniki scenariuszy: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego przy założeniu refundacji preparatu Adrenalina WZF w scenariuszu istniejącym (sytuacja refundacyjna z grudnia 2024 r.) zestawiono odpowiednio w Tab. 7, Tab. 8 i Tab. 9.

Tab. 4. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (sytuacja refundacyjna od stycznia 2025).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				

Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	3 306 708,94	3 716 064,66
Koszty preparatu EpiPen Senior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**0,0**	**0,00**	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	-3 306 708,94	-3 716 064,66
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 5. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego (sytuacja refundacyjna od stycznia 2025).

Kategoria kosztów	**Perspektywa NFZ**		**Perspektywa wspólna**	
	I rok	**II rok**	**I rok**	**II rok**
Scenariusz istniejący				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	3 067 533,84	3 067 533,84
Koszty preparatu EpiPen Senior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**0,00**	**0,00**	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	-3 067 533,84	-3 067 533,84
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 6. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego (sytuacja refundacyjna od stycznia 2025).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	3 545 884,05	4 364 595,48
Koszty preparatu EpiPen Senior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**0,00**	**0,00**	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	-3 545 884,05	-4 364 595,48
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 7. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego przy założeniu refundacji preparatu Adrenalina WZF w scenariuszu istniejącym (sytuacja refundacyjna z grudnia 2024 r.) .

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	1 653 354,47	1 858 032,33	3 306 708,94	3 716 064,66
Koszty preparatu EpiPen Senior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**1 653 354,47**	**1 858 032,33**	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	0,00	0,00

Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	-1 653 354,47	-1 858 032,33	-3 306 708,94	-3 716 064,66
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 8. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego przy założeniu refundacji preparatu Adrenalina WZF w scenariuszu istniejącym (sytuacja refundacyjna z grudnia 2024 r.).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	1 533 766,92	1 533 766,92	3 067 533,84	3 067 533,84
Koszty preparatu EpiPen Senior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**1 533 766,92**	**1 533 766,92**	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	-1 533 766,92	-1 533 766,92	-3 067 533,84	-3 067 533,84
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 9. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego przy założeniu refundacji preparatu Adrenalina WZF w scenariuszu istniejącym (sytuacja refundacyjna z grudnia 2024 r.).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok

Scenariusz istniejący				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	1 772 942,02	2 182 297,74	3 545 884,05	4 364 595,48
Koszty preparatu EpiPen Senior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	0,00	0,00	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**1 772 942,02**	**2 182 297,74**	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty preparatu Adrenalina WZF	-1 772 942,02	-2 182 297,74	-3 545 884,05	-4 364 595,48
Koszty preparatu EpiPen Senior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty preparatu EpiPen Junior	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwaga 3.

„Z uwagi na bezpłatny dostęp do Adrenaliny WZF dla pacjentów 18- oraz 65+ uprzejmie proszę o przedstawienie wariantu analiz uwzględniającego analogiczną refundacją wnioskowanych produktów leczniczych, w szczególności analizy wpływu na budżet. Dodatkowo proszę o przedstawienie wariantu zakładającego bezpłatny dostęp dla kobiet w okresie ciąży i połogu."

Odpowiedź:

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o dane refundacyjne dla preparatu Adrenalina WZF, który refundowany był od 01.07.2015 do 31.12.2024 r. oraz [redacted] W analizie przyjęto, że na populację docelową składają się osoby, które kupiły refundowany z odpłatnością 50% preparat Adrenalina WZF oraz [redacted] Na podstawie analizowanych danych, w tym danych NFZ, nie można oszacować jaki odsetek pacjentów, którzy zaopatrywali się w adrenalinę, stanowiły osoby 18-, 65+, czy kobiety w okresie ciąży i połogu, a tym samym oszacować odsetek pacjentów którzy bezpłatnie otrzymywali preparat Adrenalina WZF. Ze względu na brak takich danych niemożliwe jest przedstawienie wariantu analiz, w szczególności analizy wpływu na budżet, uwzględniającego refundację wnioskowanych produktów leczniczych we wspomnianych grupach pacjentów. Na uwadze należy mieć również fakt, ze wnioskodawca nie ubiega się o refundację preparatów EpiPen® w szczególnych grupach pacjentów tj. w populacji 18-, 65+, czy u kobiet w okresie ciąży i połogu ale w całej populacji, zgodnie z ChPL produktów leczniczych (ChPL EpiPen Junior, ChPL EpiPen Senior). Ponadto, zastosowanie preparatu EpiPen® przypadku kobiet w ciąży wymaga oceny ryzyka i korzyści, więc najpewniej wskazana grupa pacjentów w przypadku wystąpienia anafilaksji skorzysta z oceny lekarza, by ocenić bezpieczeństwo zastosowania adrenaliny. Z ChPL dla produktu EpiPen® Senior wynika, że doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia podczas ciąży jest ograniczone, a epinefrynę należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, jeżeli potencjalna korzyść z leczenia jest większa niż potencjalne ryzyko dla płodu (ChPL EpiPen Senior). Wydaje się zatem że kobiety w ciąży będą skłonne poczekać na profesjonalną opinię lekarza co do oceny ryzyka i korzyści (i ewentualne podanie przez niego adrenaliny) niż samodzielne wstrzyknięcie preparatu.

Bibliografia

AAAAI & ACAAI 2024	J. Wang, J. A. Lieberman, D. V. Wallace. Anaphylaxis in Practice: A Guide to the 2023 Practice Parameter Update. Allergy Clin Immunol Pract 2024;12:2325-36 https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.06.036
Campbell 2015	Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan-Feb;3(1):76-80. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.007. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25577622.
ChPL EpiPen Junior	Charakterystyka Produktu Leczniczego EpiPen Junior. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 18.04.2025]
ChPL EpiPen Senior	Charakterystyka Produktu Leczniczego EpiPen Senior. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 18.04.2025]
Eid 2023	Eid, S. et al. WHY DO THOSE WHO NEED AN EPINEPHRINE AUTOINJECTOR NOT CARRY IT?: A CUSTOMER DISCOVERY APPROACH Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 131, Issue 5, S69 - S70 https://www.annallergy.org/action/showPdf?pii=S1081-1206%2823%2900821-9 [dostęp: 16.04.2025]
Fleming 2015	J. T. Fleming, S. Clark, C. A. Camargo, S. A. Rudders. Early Treatment of Food-Induced Anaphylaxis with Epinephrine Is Associated with a Lower Risk of Hospitalization. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2014, http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.07.004
Gallagher 2011	M. Gallagher, A. Worth, S. Cunningham-Burley, A. Sheikh. Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. Clinical & Experimental Allergy, 41, 869–877, doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03743.x
Grabenhenrich 2018	Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1898-1906.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.02.026
Hee Han 2018	Da Hee Han. Survey: Most At-Risk Patients Don't Carry Two Epinephrine Auto-Injectors, 2018. https://www.empr.com/home/news/survey-most-at-risk-patients-dont-carry-two-epinephrine-auto-injectors/?utm_source=chatgpt.com [dostęp: 16.04.2025]
IAEM 2022	D. Philbin. IAEM Clinical Guideline. Emergency Management of Anaphylaxis in Adult Patients. Version 1. November 2022
Patel 2021	Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(5):1307-1315.
PTP 2024	https://przegladpediatryczny.pl/magazine/shownumber/549 [dostęp: 07.02.2025]
Sheikh 2012	Sheikh A, Simons FE, Barbour V, Worth A. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(8):CD008935. Published 2012 Aug 15.
Simons 1998	Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 1998 Jan;101(1 Pt 1):33-7. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70190-3. PMID: 9449498.
WAO 2020	V. Cardonaa, I. J. Ansoteguib, M. Ebisawac, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. World Allergy Organization Journal (2020) 13:100472 http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472