



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

EpiPen Jr. / EpiPen Senior (epinefryna)
we wskazaniu

leczenie anafilaksji na użądlenia lub ukąszenia owadów,
pożywienie, leki lub inne alergenów oraz anafilaksji
idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.0.6.2025

Data ukończenia: 29.04.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Viatris Healthcare sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Viatris Healthcare sp. z o.o

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Kompletność dokumentacji	7
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Technologia wnioskowana	8
3.1.1. Informacje podstawowe	8
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	8
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	12
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny we wnioskowanej populacji w opracowaniach wtórnych	34
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny w badaniach pierwotnych	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
5. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44

5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena walidacji.....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	50
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	52
8.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	54
9.	Kluczowe informacje i wnioski	56
10.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	60
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	61
12.	Źródła.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

06.03.2025 r.

PLR.4500.182.2025.4.RBO;

PLR.4500.183.2025.4.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- EpiPen Jr. (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613366;
- EpiPen Senior (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613373.

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

- lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Irlandia

Wnioskodawca:

Viatris Healthcare sp. z o.o.

ul. Postępu, 21b,

02-676 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.03.2025 r., znak PLR.4500.182.2025.4.RBO/PLR.4500.183.2025.4.RBO (data wpływu do AOTMiT 06.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- EpiPen Jr. (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613366;
- EpiPen Senior (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613373;

w kategorii w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.04.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy 10.04.2025 r.), znak OT.423.0.5.2024.9.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 24.04.2025 r.

Dodatkowo, pismami z dnia 24 marca 2025 r. znaki PLR2.4504.349.1.2025.RB, PLR2.4504.349.2.2025.RB, PLR2.4504.349.2025.RB Minister Zdrowia zlecił na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146) przygotowanie opinii, w zakresie umieszczenia produktów:

- EpiPen Jr. (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613366;
- EpiPen Senior (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613373;

w wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 i 2 oraz w art. 43b ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Przedmiotowa opinia ma dotyczyć oceny zasadności oraz oszacowanie wpływu na budżet w związku z poszerzeniem listy leków bezpłatnych dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia, do ukończenia 18. roku życia oraz kobiet w okresie ciąży i porodu.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Epinefryna (EpiPen) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2025
- Epinefryna (EpiPen) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2025
- Epinefryna (EpiPen) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza konsekwencji kosztów. HealthQuest, Warszawa 2025
- Epinefryna (EpiPen) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest, Warszawa 2025
- Epinefryna (EpiPen) w leczeniu pacjentów z ryzykiem nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2025
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.0.5.2024.9.KD z dnia 10 kwietnia 2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	EpiPen Jr., roztwór do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613366	EpiPen Senior, roztwór do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613373
Kod ATC	C01CA24; grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające serce, z wyjątkiem glikozydów nasercowych, leki wpływające na receptory adrenergiczne i dopaminergiczne	
Substancja czynna	epinefryna	
Droga podania	wstrzyknięcie domięśniowe w przednio-boczną część uda	
Dawkowanie	<u>Dzieci i młodzież</u> Dawka u dzieci wynosi zazwyczaj 0,01 mg/kg masy ciała. Jednakże lekarz może zalecić większą lub mniejszą dawkę produktu, w oparciu o dokładną ocenę każdego pacjenta i rozpoznanie ryzyka wystąpienia reakcji zagrażających życiu, które są wskazaniem do podania produktu. Przy użyciu wstrzykiwacza automatycznego nie można podać dawki mniejszej niż 150 mikrogramów. Lekarz powinien rozważyć zastosowanie innych postaci farmaceutycznych epinefryny do wstrzykiwań u małych dzieci, jeśli konieczne będzie podawanie mniejszych dawek. <u>Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 30 kg*:</u> Zazwyczaj dawka wynosi 300 mikrogramów. *Dla tych pacjentów dostępny jest EpiPen Senior zawierający 300 mikrogramów epinefryny w jednej dawce. <u>Dzieci o masie ciała od 15 kg do 30 kg:</u> Zazwyczaj dawka wynosi 150 mikrogramów. <u>Dzieci o masie ciała poniżej 15 kg:</u> Według indywidualnej oceny dla każdego pacjenta. Zastosowanie produktu u dzieci o masie ciała mniejszej niż 7,5 kg nie jest zalecane, chyba że w stanach zagrożenia życia i na wyraźne zalecenie lekarza. <u>Dorośli:</u> Zazwyczaj dawka wynosi 300 mikrogramów. Pierwszą dawkę należy podać możliwie najszybciej po rozpoznaniu objawów anafilaksji. W przypadku braku poprawy stanu klinicznego lub jego pogorszenia, może być podane 2 wstrzyknięcie dodatkowym wstrzykiwaczem automatycznym EpiPen Jr., 5 do 15 minut po pierwszej iniekcji. Zaleca się przepisywanie pacjentom 2 wstrzykiwaczy EpiPen Jr., które powinni mieć zawsze przy sobie.	
Okres ważności	19 miesięcy	2 lata
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Epinefryna jest aminą katecholową, która działa pobudzająco na współczulny układ nerwowy (zarówno na receptory alfa, jak i beta), wskutek czego dochodzi do zwiększenia częstości pracy serca, rzutu serca oraz krążenia wieńcowego. Przez działanie na receptory beta w mięśniach gładkich oskrzeli epinefryna powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, co zmniejsza świsły i duszność. Epinefryna jest szybko inaktywowana, duża część dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem.	
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie 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.	

Źródło: ChPL EpiPen Jr., ChPL EpiPen Senior

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie 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.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Źródło: ChPL EpiPen Jr., ChPL EpiPen Senior

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowane wstrzykiwacze automatyczne EpiPen Jr. i EpiPen Senior (epinefryna) nie były przedmiotem oceny Agencji.

Agencja oceniała jednak produkt leczniczy Adrenalina WZF (adrenalina), 300 mcg/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. à 1 ml, EAN 5909991069711 we wskazaniu leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej.

Stanowisko Rady Przejrzystości (RP) nr 67/2015 z dnia 7 maja 2015 r. było pozytywne dla objęcia refundacją ww. produktu leczniczego. RP podkreśliła, że lek ten jest efektywny kosztowo a w chwili wydania opinii nie odnotowano technologii alternatywnej w ampułko-strzykawkach, finansowanej ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. RP zasygnalizowała również, że adrenalina w ampułko-strzykawce powinna być zakwalifikowana do nowej grupy limitowej, z odpłatnością 50%, co zabezpieczy racjonalne zużycie leku, gdyż przy mniejszej odpłatności mógłby on być kupowany w nadmiernych ilościach i w większości marnowany (jego ważność trwa 6 miesięcy).

Z kolei Prezes Agencji w Rekomendacji nr 42/2015 z dnia 7 maja 2015 r. zasygnalizował, że mając na względzie dobro pacjentów zagrożonych anafilaksją, ale też zachowanie dyscypliny budżetowej, 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.

Źródło: Stanowisko RP Adrenalina WZF 2015; Rekomendacja Prezesa AOTMiT Adrenalina WZF 2015

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.

Dodatkowo, Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o opinie dotyczącą oceny zasadności i oszacowanie wpływu na budżet umieszczenia EpiPen Jr. i EpiPen Senior w wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 i 2 oraz w art. 43b ust. 1 ustawy o świadczeniach, tj. bezpłatnego dostępu dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia, do ukończenia 18. roku życia oraz kobiet w ciąży i porożu. Oszacowania przedstawiono w rozdziale 6.3.3 niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Anafilaksja to ciężka, szybko rozwijająca się, potencjalnie zagrażająca życiu, układowa lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergicznego lub niealergicznego). Nadwrażliwość to powtarzalne objawy podmiotowe i przedmiotowe wywołane przez ekspozycję na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe. Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna (anafilaksja), w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażające życiu. Anafilaksja idiopatyczna jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości o objawach podobnych/zbliżonych do innych postaci anafilaksji.

Etiopatogeneza, obraz kliniczny i rokowanie

Najczęstszymi przyczynami anafilaksji u dzieci są pokarmy (70%), a w dalszej kolejności wymieniana się jady owadów (22%) oraz leki (7%), natomiast u blisko 15-20% dzieci mimo szczegółowej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny (anafilaksja idiopatyczna). W przypadku dorosłych najczęściej odnotowuje się reakcję na leki (34%), pokarmy (31%) i jady owadów (20%) a w ponad 30% przypadków anafilaksja jest idiopatyczna. Zdarza się, że do wystąpienia anafilaksji konieczne jest zadziałanie w bliskim związku czasowym ≥ 2 czynników (np. uczulający alergen i wysiłek fizyczny).

Głównym mechanizmem anafilaksji jest reakcja zależna od IgE, a reakcje nieimmunologiczne występują rzadziej. Wspólną ich cechą jest degranulacja mastocytów i bazofilów. Uwolnione i wytwarzane mediatory (m.in. histamina, tryptaza i metabolity kwasu arachidonowego, czynnik aktywujący płytki, tlenek azotu) kurczą mięśnie gładkie w oskrzelach i przewodzie pokarmowym, zwiększają przepuszczalność i rozszerzają naczynia krwionośne oraz stymulują zakończenia nerwów czuciowych. Mediatory uwalniane z mastocytów aktywują też komórki zapalne, układ dopełniacza, krzepnięcie i fibrynolizę. Objawy kliniczne anafilaksji są takie same, niezależnie od mechanizmu. Są to m.in. nagłe wystąpienie trudności w oddychaniu (duszność, świszczący oddech, obrzęk krtani), spadek ciśnienia tętniczego prowadzący do zawrotów głowy lub utraty przytomności, wysypka skórna (pokrzywka, rumień), obrzęk naczynioruchowy (np. warg, języka, powiek), bóle brzucha, nudności, wymioty oraz uczucie niepokoju.

Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu kilku do kilkunastu minut po narażeniu na czynnik wywołujący. Mogą wystąpić jednocześnie albo sekwencyjnie, ale w krótkim czasie od wystąpienia pierwszego objawu. Im szybciej się rozwijają, tym większe jest ryzyko ciężkiej, zagrażającej życiu anafilaksji a objawy wyjściowo łagodne (np. ograniczone do skóry i tkanki podskórnej) mogą się szybko rozwinąć, dlatego niezwłoczne jest zastosowanie właściwego leczenia.

Leczenie

Leczenie anafilaksji polega głównie na natychmiastowym podaniu domięśniowo adrenaliny, ułożeniu pacjenta w pozycji przeciwwstrząsowej, tlenoterapii, dożylnym podaniu płynów oraz, w razie potrzeby, zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów i leków rozszerzających oskrzela.

Epidemiologia

Częstość anafilaksji szacuje się na 40-500 na 1 mln osobolat (Europa, Stany Zjednoczone). W ponad 10% przypadków reakcja anafilaktyczna jest ciężka i przebiega z hipotensją, a u ok. 2% takich reakcji kończy się zgonem. Zgodnie z World Allergy Organization 2020, wskaźniki zapadalności u dorosłych na anafilaksję szacuje się na 50-112/100 tys./rok (0,3-5,1%) a u dzieci na 1-761/100 tys./rok.

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynika, że anafilaksją boryka się 3 na 1 tys. Polaków. Szacuje się jednocześnie, że statystycznie wstrząs anafilaktyczny może występować średnio u ok. 50 na 100 tys. dorosłych rocznie, a u dzieci wskaźnik ten jest o połowę niższy.

Źródło: Interna Szczeklika 2024, Podręcznik pediatrii 2021, Termedia 2021, WAO 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Tabela 4. Liczba podań adrenaliny w podziale na grupy wiekowe i płeć pacjentów

Wiek	2020	2021	2022	2023	2024	I-IV 2025	SUMA
Brak danych	110	149	452	146	143	17	1 017
0-17	85	87	339	84	58	11	664
18-64	24	60	111	60	75	6	336
65+	1	2	2	2	10	-	17
Kobiety	64 697	88 721	90 787	81 053	85 616	18 728	429 601
0-17	5 624	8 261	9 359	9 712	12 061	2 761	47 778
18-64	48 375	63 955	68 501	57 602	58 153	12 761	309 347
65+	10 697	16 505	12 927	13 739	15 402	3 206	72 476
Mężczyźni	42 245	56 634	61 906	58 188	64 429	13 584	296 986
0-17	8 439	12 967	14 671	15 654	19 300	4 613	75 644
18-64	27 574	35 019	40 144	34 474	36 746	7 241	181 198
65+	6 232	8 648	7 091	8 060	8 384	1 730	40 145
SUMA	107 051	145 504	153 145	139 387	150 188	32 329	727 604

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Fundacji Allergia. Do dnia ukończenia prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano 2 opinie, od prof. dr hab. med. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowej w dz. alergologii) oraz od Fundacji Allergia, jednak bez wymaganej DPB.

Wg prof. dr hab. med. Kariny Jahnz-Różyk wystąpienie nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) u dorosłych to 50-112/100 tys. ludności na rok (3 - 5,1%), u dzieci 1- 761/100 tys./rok. Zgony z powodu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) spowodowanych lekami: 0,05 - 051/mln/rok, reakcją na pokarmy: 0,03 – 0,32/mln/rok, reakcją na jad: 0,09 - 012/mln/rok.

Jednocześnie KK wskazuje na dane sprzedażowe leków z adrenaliną jako 110 000 opakowań adrenaliny WZF (brak dawki dla dzieci <30 kg) oraz 20 000 opakowań EpiPen (50% dla dzieci).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polska Rada Resuscytacji (PRR) <https://www.prc.krakow.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) <https://pta.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiŻDz) <https://ptghizd.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP) <https://ptp.edu.pl/>,
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), <https://www.aaaai.org/>;
- American Academy of Pediatrics (AAP) <https://www.aap.org/>;
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) <https://www.allergy.org.au/>;
- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC) <https://www.safetyandquality.gov.au/>;
- British Society for Allergology and Clinical Immunology (BSACI) <https://www.bsaci.org/>;
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) <https://www.dgaki.de/>,
- European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) <https://eaaci.org/>;
- European Resuscitation Council (ERC) <https://www.erc.edu/>,
- Irish Association for Emergency Medicine (IAEM) <https://iaem.ie/>,
- Japanese Society of Pediatric Allergology and Clinical Immunology (JSPACI) <https://www.jspaci.jp/>,
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>,
- Resuscitation Council UK (RCUK) <https://www.resus.org.uk/>,
- Wilderness Medical Society (WMS) <https://wms.org/>,
- World Allergy Organization (WAO) <https://www.worldallergy.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *anaphylaxis*, *guidelines*, *management*, *recommendations*, *consensus*, *statement*, *treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.04.2025 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Odnaleziono polskie wytyczne PTGHiŻDz z 2015 roku, PTA z 2022 roku, PTP z 2024 roku, wytyczne europejskie EAACI i ERC z 2021 roku, brytyjskie NICE z 2021 roku, RCUK z 2021 roku, BSACI z 2023, irlandzkie IAEM z 2022 roku, niemieckie DGAKI z 2021 roku, japońskie JSPACI z 2020 roku, amerykańskie AAP z 2017 roku, WMS z 2022 roku, AAAAI z 2023 roku oraz trzy dokumenty z wytycznymi ASCIA z 2024 i 2025 roku (Australazja), dotyczące postępowania w nagłej anafilaksji oraz przepisywania produktów zawierających epinefrynę.

Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie domięśniowej iniekcji epinefryny – niezwłocznie po rozpoznaniu anafilaksji. Epinefryna powinna być podana przez jakimkolwiek innym lekiem i nie może być zastąpiona przez inną substancję. Epinefryna pozostaje lekiem pierwszego rzutu we wszystkich populacjach, także w przypadku małych dzieci i kobiet w ciąży. Czynnikiem decydującym o wielkości dawki jest masa ciała. W przypadku wątpliwości, co do zasadności podania epinefryny lub wielkości dawki należy podać lek – potencjalne korzyści znacznie przeważają ryzyko.

Podanie epinefryny dożylnie jest bardziej ryzykowne i powinno mieć miejsce w warunkach szpitalnych; podanie podskórne wiąże się z niewystarczającą absorpcją i skutkuje opóźnionym działaniem. Kluczowym postępowaniem w każdych okolicznościach pozostaje jak najszybsze podanie domięśniowe epinefryny, również przez samego pacjenta, opiekunów lub świadków epizodu anafilaksji. Wytyczne zalecają przepisywanie pacjentom narażonym na anafilaksję jednego lub więcej automatycznych wstrzykiwaczy zawierających epinefrynę.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAAAI 2023 (USA)	Wytyczne praktyki postępowania po wystąpieniu anafilaksji Podanie epinefryny jest w anafilaksji leczeniem pierwszego rzutu. W wydanej w 2023 roku aktualizacji wytycznych AAAAI (w nawiasach podano odpowiednio siłę rekomendacji, SR i poziom dowodów, PD): - sugeruje, że spełnienie kryteriów diagnostycznych anafilaksji nie jest wymagane do podania epinefryny (SR: warunkowa, PD: bardzo niski), - sugeruje, że niemowlętom i małym dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg należy przepisywać autowstrzykiwacze zawierające 0,1 mg lub 0,15 mg epinefryny (SR: warunkowa, PD: niski), - sugeruje rutynowe przepisywanie autowstrzykiwaczy pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka anafilaksji; w decyzji dot. przepisania urządzenia dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka należy wziąć pod uwagę potrzeby i przekonania pacjenta (SR: warunkowa, PD: bardzo niski), - zaleca zachęcanie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, aby posiadali autowstrzykiwacz z epinefryną zawsze przy sobie, oraz przeszkolenie pacjentów z jego użycia (SR: wysoka, PD: bardzo niski), - sugeruje, aby pacjentom, którzy w przeszłości wymagali podania wielu dawek epinefryny, przepisywać rutynowo więcej niż jeden autowstrzykiwacz z epinefryną (SR: warunkowa, PD: bardzo niski), - zwraca uwagę, że ciężkie reakcje niepożądane na podanie domięśniowe epinefryny są rzadkie i nie powinny stanowić ograniczenia co do wczesnego podania epinefryny lub przepisywania autowstrzykiwaczy z epinefryną (SR: wysoka, PD: niski), - zaleca kontrolowanie, podczas wizyt lekarskich: posiadania przez pacjenta autowstrzykiwacza, warunków jego przechowywania i używania oraz zachęcanie do regularnego ćwiczenia jego obsługi (SR: wysoka, PD: niski). Wytyczne AAAAI z 2014 roku dot. diagnozowania i leczenia anafilaksji na oddziale ratunkowym AAAAI zaleca (w nawiasach podano siłę rekomendacji, SR i poziom dowodów naukowych, PD): - rozpoznawanie anafilaksji na podstawie historii zdrowia pacjenta i badania lekarskiego, przy czym biorąc pod uwagę szerokie spektrum objawów anafilaksji, nie powinno się opierać diagnozy na występowaniu objawów wstrząsu (SR: wysoka, dowody: C), - natychmiastowe wdrożenie monitorowania i oceny stanu pacjenta, u którego prawdopodobnie występuje anafilaksja – podczas przygotowania podania epinefryny (SR: wysoka, dowody: C), - ułożenie pacjenta w pozycji leżącej, aby zapobiegać lub przeciwdziałać potencjalnej zapaści krążeniowej; kobiety w ciąży należy ułożyć na lewym boku (SR: umiarkowana, dowody: C), - podanie tlenu każdemu pacjentowi wykazującemu objawy zaburzeń układu oddechowego lub krążenia oraz pacjentom z obniżoną saturacją; należy rozważyć podanie tlenu wszystkim pacjentom doświadczającym anafilaksji, niezależnie od ich wydolności oddechowej (SR: umiarkowana, dowody: D), - zbadanie stężenia tryptazy w osoczu krwi – w celu wykluczenia innej niż anafilaksja przyczyny stanu pacjenta (SR: umiarkowana, dowody: C), - ocenę, czy u pacjenta występują czynniki ryzyka ciężkiej lub potencjalnie śmiertelnej anafilaksji (m.in. opóźnione podanie epinefryny, astma, historia dwufazowych reakcji, choroba układu krążeniowo-naczyniowego) oraz ocenę ich wpływu na postępowanie wobec pacjenta (SR: umiarkowana, dowody: B), podanie domięśniowe epinefryny w przednio-boczną powierzchnię uda jako leczenie anafilaksji pierwszego rzutu, natychmiast po jej rozpoznaniu (SR: wysoka, dowody: B), - podanie dożylnie epinefryny w infuzji, jeśli pacjent nie reaguje na epinefrynę podaną dożylnie (w warunkach stałego monitoringu stanu pacjenta; SR: umiarkowana, dowody: C), - podanie epinefryny śródkrotnie – jeśli nie jest możliwe uzyskanie dostępu dożylnego (SR: umiarkowana, dowody: D), - przygotowanie do zabezpieczenia drożności dróg oddechowych, w tym do intubacji – gdy wystąpi jakiegokolwiek objaw ich obrzęku, np. chrypka, stridor, lub występują zaburzenia oddechowe (SR: umiarkowana, dowody: C), - w przypadku zapaści krążeniowej spowodowanej anafilaksją – podanie dużych ilości soli fizjologicznej dożylnie lub dootrzewnowo za pomocą kaniuli o dużej średnicy (SR: wysoka, dowody: B), - jeśli podanie pozajelitowe epinefryny i płynoterapia nie przywróciły prawidłowego ciśnienia krwi – podanie dodatkowych wazopresorów, jak glukagon, szczególnie, gdy pacjent jest leczony beta-blokerami (SR: umiarkowana, dowody: B), - podanie wziewnie leków z grupy β-agonistów, jeśli komponentą anafilaksji jest skurcz oskrzeli (SR: umiarkowana, dowody: B), - rozważenie pozaustrojowe natlenianie krwi u pacjentów niereagujących na próby tradycyjnej resuscytacji (SR: umiarkowana, dowody: D), - aby nie podawać rutynowo leków antyhistaminowych lub kortykosteroidów zamiast epinefryny – nie są znane substancje, które mogą zastąpić epinefrynę w leczeniu anafilaksji; podanie leków antyhistaminowych H_1 i/lub H_2 oraz kortykosteroidów powinno być uznawane za terapię dodatkową (SR: wysoka, dowody: B), - zidentyfikowanie alergenów wywołujących anafilaksję oraz wzięcie pod uwagę mniej częstych i nieoczywistych czynników (SR: umiarkowana, dowody: C),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- rozważenie obserwacji pacjenta po wystąpieniu anafilaksji przez 4 do 8 godzin; obserwację pacjenta z historią występowania czynników ryzyka ciężkiej anafilaksji – astma, przebyta reakcja dwufazowa, przedłużona reakcja anafilaktyczna – obserwować pacjenta dłużej (SR: umiarkowana, dowody: C), - przepisanie autowstrzykiwacza pacjentom, którzy przebyli anafilaksję, wraz z instrukcją użycia (SR: wysoka, dowody: C), - skierować pacjenta na konsultację ze specjalistą alergologiem (SR: umiarkowana, dowody: C). <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: wskazano dla poszczególnych zaleceń</i> <i>Stosowana przez AAAAI skala oceny dowodów i siły rekomendacji:</i> - Ia – dowody z metaanalizy badań RCT, - Ib – dowody z min. 1 badania RCT, - Ila – dowody z min. 1 kontrolowanego badania bez randomizacji, - IIb – dowody z min. 1 badania innego, quasi-eksperymentalnego typu, - III – dowody z badań opisowych, niedoświadczalnych, takich, jak badania porównawcze, - IV – dowody z raportów komisji eksperckich/opinii ekspertów/doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów w dziedzinie. <i>Stosowana przez AAAAI skala siły rekomendacji:</i> - A – oparta bezpośrednio na dowodach I kategorii, - B – oparta bezpośrednio na dowodach II kategorii lub ekstrapolowanej rekomendacji opartej na dowodach I-szej kategorii, - C – oparta bezpośrednio na dowodach III kategorii lub ekstrapolowanej rekomendacji opartej na dowodach I lub II kategorii, - D – oparta bezpośrednio na dowodach IV-tej kategorii lub ekstrapolowanej rekomendacji opartej na dowodach I, II, lub III kategorii, - LR – oparta na wynikach laboratoryjnych, - NR – nieokreślona.
AAP 2017 (USA)	Epinefryna w pierwszej pomocy w przypadku anafilaksji u dzieci Epinefryna pozostaje lekiem pierwszego rzutu w leczeniu anafilaksji. Szybkie podanie epinefryny domięśniowo w środkowo-zewnętrzzną część uda zmniejsza częstotliwość hospitalizacji, występowanie ciężkich epizodów anafilaksji i zgonów z jej powodu. W razie wystąpienia anafilaksji AAP u dziecka zaleca: natychmiastowe, domięśniowe podanie epinefryny, - podawanie innych leków (leków antyhistaminowych H₁, leków rozszerzających oskrzela, np. albuterolu) jest postępowaniem dodatkowym i nie zastępuje podania epinefryny, - jeśli anafilaksja wystąpiła w miejscu zamieszkania, po leczeniu doraźnym należy przyjąć pacjenta na oddział ratunkowy i zapewnić tlenoterapię, płynoterapię oraz inne wymagane interwencje, - jeśli anafilaksja wystąpiła w placówce medycznej – podanie domięśniowe (w mięsień obszerny boczny) epinefryny w dawce 0,01 mg na kg m. c. – maksymalnie do 0,3 mg u dziecka przed okresem dojrzewania i 0,5 mg u pacjenta w wieku nastoletnim. Podanie domięśniowe pozwala szybko osiągnąć maksymalne stężenie i jest bezpieczniejsze niż bolus dożylny, jeśli epizod anafilaksji zdarzył się w miejscu zamieszkania – podanie epinefryny domięśniowo, najlepiej za pomocą autowstrzykiwacza jako środka relatywnie bezpiecznego i prostego w użyciu przez osoby bez wykształcenia medycznego i niosącego ze sobą mniejsze ryzyko podania niewłaściwej dawki. Wytyczne międzynarodowe zalecają dawkę 0,15 mg epinefryny dla pacjentów o masie ciała od 7,5 do 25 kg, choć dawka ta wydaje się być niedopasowana do pacjentów o masie poniżej 15 kilogramów. Zalecenie używania wstrzykiwaczy zawierających 0,3 mg epinefryny u pacjentów o masie ciała 25 kg i więcej wydaje się zasadne, przepisywanie autowstrzykiwaczy z epinefryną pacjentom, u których wystąpiła anafilaksja i którzy są narażeni na ponowny kontakt z wyzwalaczem w miejscu zamieszkania; w szczególnych przypadkach – także pacjentom z grupy ryzyka, u których nie wystąpiła anafilaksja, - wyposażenie pacjenta w spersonalizowany plan postępowania na wypadek anafilaksji oraz przeszkolenie pacjenta oraz jego opiekunów w zakresie rozpoznawania anafilaksji, użycia autowstrzykiwacza oraz okoliczności wymagających wezwania służb ratunkowych, - skierowanie pacjenta na konsultację do specjalisty alergologa/immunologa celem potwierdzenia diagnozy, identyfikacji alergenu wywołującego anafilaksję oraz rozpoczęcia profilaktyki. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
ACSQHC 2021 (Australia)	Standard opieki klinicznej w anafilaksji Wytyczne dot. jakości opieki: - szybkie rozpoznanie anafilaksji – szczególnie w obecności alergenu wywołującego lub przy historii występowania alergii, natychmiastowe podanie domięśniowe epinefryny pacjentowi z rozpoznaną lub podejrzaną anafilaksją, przed wdrożeniem jakiegokolwiek innego leczenia, w tym podania leku przeciwastmatycznego. Kortykosteroidy i leki antyhistaminowe nie są w anafilaksji leczeniem pierwszego rzutu, - właściwe ułożenie pacjenta – w pozycji leżącej, na płasko, lub w siadzie z wyprostowanymi nogami. Niemowlę powinno być ułożone lub trzymane horyzontalnie. Pacjent nie może stać ani chodzić w trakcie otrzymywania leczenia i tuż po nim,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																										
	4. dostęp do osobistego wstrzykiwacza epinefryny we wszystkich placówkach opieki zdrowotnej – w tym zapewnienie bezpiecznego przechowywania przy łóżku szpitalnym, 5. obserwacja po wystąpieniu anafilaksji – trwająca min. 4 godziny od podania ostatniej dawki epinefryny lub całonocna, 6. postępowanie przy wypisie i z dokumentacją – uzupełnienie opisu reakcji anafilaktycznej, pouczenie pacjenta o podejrzewanej przyczynie wystąpienia anafilaksji, strategii postępowania i dalszej opieki, także specjalistycznej; w razie ryzyka ponownego epizodu anafilaksji – przepisanie osobistego wstrzykiwacza epinefryny i przeszkolenie z jego użycia. Zalecane dawkowanie epinefryny przyjmuje się za wytycznymi ASCIA. ACSQHC zaleca, aby: • w przypadku wątpliwości co do postępowania, podać domięśniową dawkę epinefryny – nie istnieją absolutne przeciwwskazania co do użycia epinefryny w leczeniu anafilaksji, • nie opóźniać podania epinefryny z uwagi na zwiększone ryzyko zgonu po jej późnym wstrzyknięciu, • podanie dożylnie epinefryny, w uzasadnionych klinicznie przypadkach, stosowali doświadczeni w tej procedurze lekarze, w warunkach zapewniających właściwy monitoring hemodynamiki (oddział intensywnej terapii), • przy braku poprawy stanu pacjenta podawać domięśniowo dawkę epinefryny co 5 minut; jeśli pacjent nie reaguje na drugą lub третią dawkę – przygotować się na eskalację działań ratowniczych, • nie podawać kortykosteroidów lub leków antyhistaminowych w leczeniu pierwszego rzutu z uwagi na opóźnione działanie kortykosteroidów i niemożność zastąpienia nimi epinefryny. Prometazyna i inne leki antyhistaminowe o działaniu nasennym i uspokajającym mogą maskować objawy anafilaksji dwufazowej lub pogarszający się stan pacjenta oraz pogłębić hipotensję, prowadząc do martwicy mięśni, • ująć w dokumentacji pacjenta zlecenie podania domięśniowego epinefryny, jeśli wystąpiła u niego anafilaksja, alergia lub został mu przepisany osobisty wstrzykiwacz epinefryny. Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano																										
ASCIA 2024 (Australazja)	Wytyczne dot. postępowania po wystąpieniu anafilaksji Domięśniowe podanie epinefryny jest leczeniem anafilaksji pierwszego rzutu – redukuje obrzęk śluzówki dróg oddechowych, indukuje rozszerzanie się oskrzeli, wazokonstrykcję i zwiększa siłę skurczu mięśnia sercowego. Pacjentom ze zdiagnozowaną astmą i alergią pokarmową, na jad owadów lub leki, u których wystąpiły nagle problemy z oddychaniem (w tym chrapliwy oddech, uporczywy kaszel, chrypka) należy zawsze najpierw podać epinefrynę, a w drugiej kolejności leki na astmę. ASCIA <u>zaleca</u>, aby po rozpoznaniu anafilaksji <u>natychmiast</u>: • usunąć alergen wywołujący reakcję, pozostać z pacjentem, wezwać pomoc i zlokalizować wstrzykiwacz z epinefryną, • ułożyć pacjenta w pozycji leżącej, (nieprzytomnego – w pozycji bocznej bezpiecznej, ciężarą – na boku), nie dopuszczać do pozostania w pozycji stojącej lub podejmowania wysiłku fizycznego; w przypadku utrudnionego oddychania należy wskazać pozycję siedzącą z wyprostowanymi nogami; niemowlę lub małe dziecko należy trzymać na ręku możliwie płasko, • niezwłocznie, za pomocą autowstrzykiwacza lub ampułkostrzykawki, podać epinefrynę domięśniowo, w środkową część uda, • podać tlen, jeśli to możliwe, • wezwać ambulans, jeśli pacjent nie przebywa w szpitalu, • powiadomić opiekunów/członków rodziny/osoby do kontaktu w razie zagrożenia, • w przypadku braku poprawy lub wątpliwości co do postępowania, po upływie 5 minut od podania epinefryny podać jej kolejną dawkę, • zapewnić transfer do szpitala na min. 4-godzinną obserwację, • rozpoczęcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej, jeśli pacjent stracił przytomność lub jego oddech jest nieprawidłowy. Aktualne wytyczne zezwalają na przepisywanie przez specjalistę niemowlętom o masie ciała 7,5-10 kg wstrzykiwaczy zawierających 0,15 mg epinefryny. Zastosowanie urządzenia tego typu jest bezpieczniejsze niż podanie epinefryny pobieranej igłą z ampułki, szczególnie, jeśli pomocy udziela osoba bez wykształcenia medycznego. ASCIA <u>zaleca</u> dawkowanie epinefryny przedstawione w poniższej tabeli. <table><tr><th colspan="4">Dawkowanie epinefryny</th></tr><tr><th>Wiek [lata]</th><th>Masa ciała [kg]</th><th>Objętość roztworu epinefryny (1:1000), [ml]</th><th>Wstrzykiwacze z epinefryną [zawartość epinefryny w mikrogramach]</th></tr><tr><td>1 rok i poniżej</td><td>< 7,5</td><td>0,1</td><td>niedostępne</td></tr><tr><td>1-2</td><td>10</td><td>0,1</td><td rowspan="3">7,5 – 2 kg (5 lat i mniej) → 150 µg*</td></tr><tr><td>2-3</td><td>15</td><td>0,15</td></tr><tr><td>4-6</td><td>20</td><td>0,2</td></tr><tr><td>7-10</td><td>30</td><td>0,3</td><td>>20 kg (5 lat i więcej) → 300 µg**</td></tr></table>	Dawkowanie epinefryny				Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Objętość roztworu epinefryny (1:1000), [ml]	Wstrzykiwacze z epinefryną [zawartość epinefryny w mikrogramach]	1 rok i poniżej	< 7,5	0,1	niedostępne	1-2	10	0,1	7,5 – 2 kg (5 lat i mniej) → 150 µg*	2-3	15	0,15	4-6	20	0,2	7-10	30	0,3	>20 kg (5 lat i więcej) → 300 µg**
Dawkowanie epinefryny																											
Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Objętość roztworu epinefryny (1:1000), [ml]	Wstrzykiwacze z epinefryną [zawartość epinefryny w mikrogramach]																								
1 rok i poniżej	< 7,5	0,1	niedostępne																								
1-2	10	0,1	7,5 – 2 kg (5 lat i mniej) → 150 µg*																								
2-3	15	0,15																									
4-6	20	0,2																									
7-10	30	0,3	>20 kg (5 lat i więcej) → 300 µg**																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	10-12	40	0,4	
	>12 i dorośli	>50	0,5	>50 kg (12 lat i więcej) → 300 µg lub 500 µg
*produkt EpiPen Jr, **produkt EpiPen, ***produkt Anapen <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>				
Wytyczne dot. postępowania po wystąpieniu anafilaksji u kobiet w ciąży Bezwzględne podanie epinefryny jest podstawą leczenia anafilaksji, także u kobiet ciężarnych. Pacjentkom tym należy zaaplikować 0,5 mg epinefryny domięśniowo. Nie powinno się rezygnować z podania epinefryny z obawy o spowodowanie niewydolności łożyska – korzyści z przywrócenia i utrzymania właściwego ciśnienia krwi (i/lub prawidłowego krążenia oraz oddechu po ewentualnej resuscytacji) przeważają potencjalne ryzyko ograniczenia przepływu krwi przez łożysko mogącym być skutkiem wazokonstrykcji po podaniu epinefryny. Dodatkowe objawy anafilaksji, występujące u kobiet w ciąży, mogą obejmować: • utrzymująca się hipotensja, • świąd sromu i pochwy (szczególnie w przypadku uczulenia na lateks), • ból dolnej części pleców, • skurcze macicy, • zamartwica płodu. U kobiet ciężarnych anafilaksję często wywołują antybiotyki i anestetyki. Należy wziąć pod uwagę także alergie pokarmowe i reakcję na jad owadów. Postępowanie jest podobne do postępowania wobec pacjentki niebędącej w ciąży, uzupełnione o dostosowanie pozycji pacjentki i zapewnienie obecności wielodyscyplinarnego zespołu w celu wydobycia płodu w trybie nagłym (przez cięcie cesarskie, w tym okołosmiertne). ASCIA <u>zaleca</u>, aby w razie wystąpienia u ciężarnej anafilaksji: • usunąć substancje wywołujące lub przerwać narażenie na nie – w tym przerwać infuzję dożylnych oraz podawania znieczulenia zewnątrzoponowego, • wezwać zespół reanimacyjny, • w przypadku zatrzymania krążenia rozpocząć resuscytację <u>oraz</u> wykonać ręczne przesunięcie macicy na stronę lewą, • w razie konieczności wykonać okołosmiertne cięcie cesarskie, tak szybko, jak to możliwe – celem powinno być wykonanie nacięcia po 4 minutach, a wydobycie płodu po 5 minutach od rozpoczęcia procedury, • ułożenie pacjentki na lewym boku lub ręcznie przesunąć macicę na stronę lewą, • niezwłocznie podać domięśniowo (w środkowo-zewnętrzzną część uda) 0,5 mg epinefryny: - o podawanie 0,5 mg epinefryny może być powtarzane co 5 minut, - o jeśli masa ciała ciężarnej nie przekracza 50 kg, należy podać 0,01 mg epinefryny na kg m. c., - o jeśli dostępny jest autowstrzykiwacz z epinefryną, należy podać jako dawkę początkową 0,3 mg leku – jest to zalecane szczególnie, jeśli pacjentka znajduje się poza szpitalem. Użycie autowstrzykiwacza zmniejsza ryzyko błędnego dawkowania lub opóźnienia podania epinefryny. Podanie dawki 0,5 mg można powtarzać co 5 minut, - o podanie dożylnie lub infuzje małych dawek epinefryny można rozważyć w ramach leczenia anafilaksji nawrotowej, jeśli pacjentka znajduje się w placówce umożliwiającej właściwy monitoring i dysponującej zespołem reanimacyjnym lub na oddziale intensywnej terapii, • zapewnić wysokoprzepływową tlenoterapię, • uzyskać dostęp dożylny; jeśli pacjentka pozostaje w hipotensji po podaniu epinefryny, należy bezzwłocznie podać dożylnie bolus izotonicznego krystaloidu, • monitorować akcję serca, natlenienie i ciśnienie krwi oraz czynność oddechową u pacjentki przy stałym prowadzeniu kardiologii (w przypadku braku dostępu do kardiologii – rejestrować akcję serca płodu co 5 minut), • zapewnić transfer pacjentki do szpitala i/lub powiadomić zespół reanimacyjny oraz położniczy, • po przywróceniu prawidłowego ciśnienia krwi ciężarnej kontynuować monitoring akcji serca płodu, • w razie konieczności rozpocząć leczenie drugiego rzutu z wykorzystaniem salbutamolu, prednizolonu i/lub dożylnego podania glikokortykoidów, • jeśli pacjentka została przetransportowana do szpitala, należy rozważyć przeniesienie jej na oddział intensywnej terapii lub salę intensywnego nadzoru. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>				
ASCIA 2025 (Australazja)	Wytyczne dot. przepisowywania produktów zawierających epinefrynę Wytyczne dotyczą doboru właściwego urządzenia i dawki epinefryny do stosowania w przypadku potencjalnie śmiertelnej reakcji alergicznej (anafilaksji) i powinny być wdrażane po wzięciu pod uwagę obrazu klinicznego pacjenta, stopnia biegłości obsługi urządzenia oraz preferencji pacjenta lub jego opiekunów.			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wstrzykiwacze zawierające pojedynczą, określoną dawkę epinefryny, podawaną domięśniowo w rejonie środkowym uda, umożliwiają bezpieczne podanie i szybkie wchłonięcie epinefryny. ASCIA <u>nie zaleca</u> używania ampulek lub strzykawek wypełnionych epinefryną w miejscach niebędących placówkami medycznymi – np. w szkołach, placówkach opiekuńczych czy zakładach pracy – z uwagi na ryzyko niewłaściwego podania i dawkowania. ASCIA <u>rekomenduje</u> do użycia w pierwszej linii leczenia anafilaksji poniższe wstrzykiwacze zawierające epinefrynę: • EpiPen Jr 150 µg – dla dzieci o m.c. 7,5-20 kg w wieku 1-5 lat, • EpiPen 300 µg – dla dzieci o m.c. pow. 20 kg i dorosłych, • Anapen 500 µg – dla dorosłych i dzieci o m.c. pow. 50 kg. ASCIA zwraca uwagę, że w większości krajów dostępnych jest wiele marek automatycznych wstrzykiwaczy, co jest istotne ze względu na: • zapewnienie dostępu do substancji ratującej życie, szczególnie w przypadku niskiej podaży konkretnego produktu, • zapewnienie wyboru lekarzom, mogącym preferować przepisywanie pacjentom o m.c. pow. 50 kg zwiększonej dawki 500 µg, • potencjalne zniesienie konieczności podania drugiej dawki epinefryny po zastosowaniu zleconej wyższej dawki (500 µg), co jest istotne z racji na posiadanie przez pacjentów zwykle jednego urządzenia oraz możliwe niedobory epinefryny w warunkach ambulatoryjnych, • zachęcenie producentów do opracowywania wstrzykiwaczy o wydłużonym okresie trwałości, • zapewnienie wyboru według preferencji i potrzeb pacjentów. ASCIA <u>zaleca</u> przepisywanie wstrzykiwaczy z epinefryną pacjentom: • z historią epizodów anafilaksji, wywołanej przez znany alergen lub idiopatycznej, • z alergiami pokarmowymi (z wyłączeniem zespołu alergii jamy ustnej) i współistniejącą astmą (niestabilną lub o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego) – z uwagi, iż większość śmiertelnych przypadków anafilaksji wywołanych przez alergen pokarmowy dotyczy osób z niekontrolowaną astmą, • ze współistniejącymi zaburzeniami funkcjonowania komórek tłuszczowych (np. mastocytozą układową lub podwyższonym poziomem tryptazy w osoczu) oraz wszelkich uprzednich reakcji alergicznych na ukąszenia owadów, a także w przypadku terapii surowicą przeciw jadom węży. ASCIA <u>zaleca</u> w określonych przypadkach przepisywanie wstrzykiwaczy z epinefryną pacjentom: • w wieku nastoletnim i młodym dorosłym z rozpoznaną alergią pokarmową – z racji występowania największego odsetka śmiertelnych reakcji na alergeny pokarmowe w tej grupie, • z alergią na orzechy ziemne, inne orzechy oraz owoce morza – z uwagi na duży odsetek przypadków śmiertelnych i niską dawkę wyzwalającą reakcję, • u których po ukąszeniach owadów lub kleszczy występuje pokrzywka uogólniona, bez anafilaksji – w zależności od wieku, narażenia na kontakt z tymi zwierzętami, miejsce zamieszkania, współistnienie chorób układu oddechowego i krążenia. • cierpiącym na astmę, chorobę układu sercowo-naczyniowego, mastocytozę układową, • o ograniczonym dostępie do pomocy medycznej w nagłych przypadkach, tj. mieszkających w rejonach odległych od placówek medycznych lub odbywającym dłuższą podróż poza granice kraju <u>zamieszkania</u>. ASCIA <u>zwykle nie zaleca</u> przepisywania wstrzykiwaczy z epinefryną pacjentom: • z astmą bez historii anafilaksji lub uogólnionych reakcji alergicznych, • mogącym z powodzeniem unikać kontaktu ze zidentyfikowanym alergenem wywołującym reakcję, • z zespołem alergii jamy ustnej – z uwagi na niskie ryzyko progresji do anafilaksji, • u których występuje podwyższone stężenie przeciwciał IgE przy pozytywnym wyniku testu alergicznego z krwi lub skórno i braku istotnej klinicznie reaktywności, • u których rodziny notowano przypadki anafilaksji lub alergii (jednak nie występowały u pacjenta), • u których ukąszenia owadów wywołują miejscową reakcję (dorośli i dzieci) - z uwagi na niskie ryzyko progresji do anafilaksji, • w wieku dziecięcym, u których po użądleniu osy lub pszczoły występuje (jedynie) uogólniona wysypka skórna, • z wyeliminowaną alergią pokarmową, • z izolowanym obrzękiem naczynioruchowym. Wytyczne ASCIA dopuszczają przepisywanie wstrzykiwaczy wyłącznie w ramach kompleksowego planu postępowania dot. anafilaksji, który powinien obejmować: • konsultację ze specjalistą immunologiem/alergologiem, • zidentyfikowanie czynników wyzwalających, • edukację nt unikania wyzwalaczy, • zaopatrzenie pacjenta w plan działania na wypadek anafilaksji, zawierający dane osobowe, opis objawów i okoliczności, w których konieczne staje się podanie epinefryny oraz instrukcję użycia wstrzykiwacza, • wizyty kontrolne pozwalające na monitorowanie objawów, identyfikację czynników wpływających na

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																														
	ryzyko anafilaksji. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>																														
BSACI 2023 (Wielka Brytania)	Wytyczne dot. przepisywania autowstrzykiwaczy z epinefryną pacjentom z grupy ryzyka anafilaksji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej BSACI zaleca lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, aby: • określić ryzyko anafilaksji na podstawie historii występowania alergii, • nie opierać oszacowania ryzyka wyłącznie na podstawie wyników badania poziomu przeciwciał IgE, szczególnie bez dostępu do historii pacjenta, • przepisać pacjentom z grupy szczególnie wysokiego ryzyka dwa autowstrzykiwacze, pouczyć ich o konieczności stałego posiadania ich przy sobie oraz skierować ich do specjalisty, • przeprowadzić szkolenie z zakresu użycia wstrzykiwacza dostosowane do konkretnego typu urządzenia i planu postępowania pacjenta na wypadek anafilaksji, • zachęcać do samoopieki (opracowanie planu postępowania, nauka obsługi autowstrzykiwacza, unikanie alergenów), • zoptymalizować kontrolę astmy i innych chorób współistniejących, np. alergicznego nieżytu nosa, • pouczyć pacjenta o właściwej pozycji na wypadek anafilaksji (leżąca lub siedząca, nie stojąca, bez nagłych ruchów), • podkreślić znaczenie wczesnego podania domięśniowego epinefryny i konieczność podania drugiej dawki, jeśli objawy anafilaksji nie ustępują po 5 minutach, • podczas wizyt kontrolować, czy pacjent posiada przy sobie autowstrzykiwacz, kontrolować jego datę przydatności do użycia, dostosowanie dawki do masy ciała oraz możliwości odnowienia recepty, • z uwagi na zwiększone ryzyko śmiertelnej anafilaksji u pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych stosować wobec nich zindywidualizowane podejście; pacjentów z obciążeniami rozwojowymi mogą wesprzeć dedykowane im organizacje pomocowe, • skierować pacjenta do organizacji pacjenckich w celu dalszej edukacji i otrzymania wsparcia. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>																														
DGAKI 2021 (Niemcy)	Wytyczne dot. postępowania i leczenia w przypadku anafilaksji Epinefryna jest najważniejszym lekiem pierwszego rzutu w terapii anafilaksji. Działa na wszystkie patomechanizmy anafilaksji. Podana domięśniowo lub dożylnie epinefryna zaczyna działać najszybciej spośród wszystkich leków stosowanych przy anafilaksji. Podanie epinefryny dożylnie wiąże się z wyższym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, powinno być jednak stosowane, jeśli objawy nasilają się i pojawiają się oznaki niewydolności krążeniowo-oddechowej. DGAKI zaleca, aby: • po rozpoznaniu anafilaksji wezwać pomoc, • przerwanie ekspozycji na antygen, • ułożyć pacjenta w pozycji leżącej, półleżącej lub stabilnej siedzącej, nie dopuszczając do nagłych zmian pozycji, • ocenić stan pacjenta i stopień ciężkości anafilaksji, • jako leczenie z wyboru, u pacjentów niewymagających resuscytacji natychmiastowo podać domięśniowo (w górno-zewnętrzną część uda) 0,15 – 0,6 mg epinefryny, • przy braku poprawy i w zależności od działań niepożądanych zastrzyki powtarzać co 5-10 minut, • przy konieczności podania dożylnego zastosować roztwór 1 mg epinefryny w 100 ml soli fizjologicznej, miareczkowany pojedynczymi bolusami 1 µg/kg m. c., • uzyskać dostęp dożylny, • w razie potrzeby udrożnić drogi oddechowe i zapewnić tleno- i płynoterapię, • inne leki używane w warunkach oddziału ratunkowego lub intensywnej terapii (dopaminę, norepinefrynę, wazopresynę, leki przeciwhistaminowe lub glukokortykoidy) podawać <u>po ustabilizowaniu stanu pacjenta i po domięśniowym/dożylnym podaniu epinefryny.</u> • poddać pacjenta obserwacji i ocenie stanu klinicznego, • przy wypisie przepisać pacjentowi autowstrzykiwacz z epinefryną, udzielić instrukcji jego użycia i skierować do alergologa celem dalszej diagnozy i leczenia. Zalecane przez DGAKI dawkowanie epinefryny w warunkach poza oddziałem intensywnej terapii ujęto w poniższej tabeli. <table><tr><th></th><th colspan="4">Masa ciała [kg]</th></tr><tr><th>Droga podania</th><th>< 7,5</th><th>7,5 – 25 (30)*</th><th>30 – 60</th><th>> 60</th></tr><tr><td>domięśniowa</td><td colspan="4">50 – 600 µg</td></tr><tr><td>domięśniowa (autowstrzykiwacz)</td><td>brak dopuszczonego wstrzykiwacza</td><td>150 µg</td><td>300 µg</td><td>1-2 x 300 µg lub 500 µg</td></tr><tr><td>inhalacja</td><td colspan="4">2 – 5 ml**</td></tr><tr><td>dożylna***</td><td colspan="4">miareczkowane bolusy 1 µg/kg masy ciała</td></tr></table> *warunki dopuszczenia różnych autowstrzykiwaczy w zależności od masy ciała pacjenta		Masa ciała [kg]				Droga podania	< 7,5	7,5 – 25 (30)*	30 – 60	> 60	domięśniowa	50 – 600 µg				domięśniowa (autowstrzykiwacz)	brak dopuszczonego wstrzykiwacza	150 µg	300 µg	1-2 x 300 µg lub 500 µg	inhalacja	2 – 5 ml**				dożylna***	miareczkowane bolusy 1 µg/kg masy ciała			
	Masa ciała [kg]																														
Droga podania	< 7,5	7,5 – 25 (30)*	30 – 60	> 60																											
domięśniowa	50 – 600 µg																														
domięśniowa (autowstrzykiwacz)	brak dopuszczonego wstrzykiwacza	150 µg	300 µg	1-2 x 300 µg lub 500 µg																											
inhalacja	2 – 5 ml**																														
dożylna***	miareczkowane bolusy 1 µg/kg masy ciała																														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	należy zachować oryginalne stężenie produktu zawierające epinefrynę *należy przygotować roztwór epinefryny o stężeniu 10 mg/ml w soli fizjologicznej DGAKI zaleca przepisanie pacjentowi autowstrzykiwacza z epinefryną, jeśli: - występuje u niego systemowa reakcja alergiczna i astma oskrzelowa, także, jeśli nie wystąpiła anafilaksja, - systemowa reakcja alergiczna charakteryzowała się postępującym nasileniem objawów, - nie można zupełnie ograniczyć kontaktu z alergenem wywołującym anafilaksję, - zdiagnozowano u niego układową alergię z objawami poza skórными na silne alergeny, takie jak orzechy ziemne i drzewne, mleko lub sezam, - stwierdzono wysoką wrażliwość na alergen ze zwiększonym ryzykiem anafilaksji – po próbach prowokacyjnych, - pacjent reaguje na minimalną ilość alergenu, - występuje u niego mastocytoza (u osób dorosłych). DGAKI zaleca przepisanie pacjentowi <u>drugiego autowstrzykiwacza z epinefryną</u>, jeśli: - wystąpiły u niego epizody szczególnie ciężkiej anafilaksji, - masa ciała pacjenta przekracza 100 kilogramów, - występuje u niego niekontrolowana astma oskrzelowa, - dostęp do pilnej pomocy medycznej jest utrudniony, - pacjent należy do grupy obciążonej szczególnie wysokim ryzykiem ciężkiej anafilaksji, np. dorosłych z mastocytozą, którzy przeszli anafilaksję, - drugie urządzenie można pozostawić w placówce opiekuńczej/edukacyjnej lub w odpowiedzi na sytuację rodzinną. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
EAACI 2021 (Europa)	Wytyczne dot. postępowania w przypadku anafilaksji Zalecaną interwencją pierwszej linii jest domięśniowy zastrzyk epinefryny wykonywany przy pomocy wstrzykiwacza będącego w posiadaniu pacjenta. Wskazane jest przeszkolenie pacjentów, personelu medycznego oraz pracowników placówek edukacyjnych z postępowania na wypadek wystąpienia anafilaksji. W postępowaniu po rozpoznaniu anafilaksji EAACI: - sugeruje pomiar poziomu tryptazy w osoczu między 0,5 a 2 godzinami po wystąpieniu reakcji oraz pomiar podstawowego poziomu tryptazy w ciągu doby od zupełnego ustąpienia objawów, zaleca bezzwłoczne domięśniowe podanie epinefryny w środkową część uda, jako leczenie pierwszej linii, - sugeruje stosowanie automatycznych wstrzykiwaczy z epinefryną przez pacjentów, zaleca dołączanie informacji nt farmakokinetyki do autowstrzykiwaczy z epinefryną, zwracając uwagę, że nie można produktów tych uznawać za równoważne. - sugeruje przepisywanie dzieciom o m.c. od 7,5 do 25-30 kg autowstrzykiwaczy zawierających 0,15 mg epinefryny, dzieciom o masie 25-30 kg wstrzykiwaczy zawierających 0,3 mg epinefryny, nastolatkom i dorosłym będącym w grupie ryzyka – produktów zawierających przynajmniej 0,3 mg epinefryny, zaleca szkolenie pacjentów dotyczące rozpoznawania anafilaksji i użycia autowstrzykiwaczy z epinefryną, - nie zabiera stanowiska w sprawie premedykacji lekami antyhistaminowymi, stosowanymi w ramach prewencji anafilaksji, - sugeruje używanie podskórnych iniekcji epinefryny w celu zapobiegania wystąpieniu anafilaksji przy podawaniu surowicy przeciw jadom węży, - sugeruje wdrożenie zaleceń postępowania w przypadku anafilaksji w placówkach edukacyjnych. <i>Siła rekomendacji: nie podano; poziom dowodów naukowych: niskie</i>
ERC 2021 (Europa)	Wytyczne dot. postępowania w przypadku anafilaksji ERC zaleca, aby po rozpoznaniu anafilaksji u dorosłych: - wezwać pomoc, - usunąć działanie alergenu, jeśli to możliwe, bezzwłocznie podać domięśniowo, w górno-boczną część uda 0,5 mg epinefryny, przy braku odpowiedzi – powtarzać co 5 minut, - ułożyć pacjenta w pozycji leżącej, nie dopuszczając do nagłej zmiany pozycji ciała, - zapewnić tlenoterapię, płynoterapię i monitorowanie parametrów życiowych, - podać dożylny bolus krystaloidu, - w przypadku uporczywej anafilaksji – rozważyć podanie alternatywnych wazopresorów (wazopresyny, norepinefryny, metaraminolu, fenylefryny), - u pacjentów przyjmujących beta-blokery rozważyć podanie dożylnego glukagonu, - w przypadku zatrzymania krążenia natychmiast podjąć resuscytację wg obowiązujących wytycznych, włącznie z resuscytacją pozaustrojową, jeśli jest to możliwe,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• stosować się do obowiązujących wytycznych w zakresie diagnostyki i dalszej opieki nad pacjentem z podejrzaną lub potwierdzoną anafilaksją. ERC zaleca, aby po rozpoznaniu anafilaksji u dzieci, zachowując wskazane wyżej zalecenia: • natychmiast podać epinefrynę domięśniowo w przednio-boczną powierzchnię uda: ○ dawkowanie domięśniowe epinefryny wynosi 0,0,1 mg na kg m. c. – w większości przypadków jedyną dostępną postacią leku będzie roztwór w autowstrzykiwaczu (0,15 mg dla dzieci poniżej 6 roku życia, 0,3 mg dla dzieci od 6 do 12 lat i 0,5 mg dla pacjentów powyżej 12 roku życia), ○ jeśli objawy nie ustępują wkrótce po podaniu epinefryny, należy po 5-10 minutach podać domięśniowo kolejną jej dawkę, ○ można rozważyć podanie domięśniowe epinefryny dzieciom z łagodniejszymi objawami alergicznymi, u których wystąpiła w przeszłości anafilaksja, ○ w przypadku uporczywej anafilaksji lekarz może rozważyć podanie epinefryny drogą dożylną lub śródkostną, zachowując ostrożność i zwracając uwagę na błędy w dawkowaniu, • po zastosowaniu leczenia pozostawić dziecko na obserwacji w szpitalu – dzieci, które dobrze zareagowały na jedną dawkę, można wypisać po 4-8 godzinach, w przypadku historii anafilaksji, konieczności podania kolejnych dawek epinefryny lub podania leku po godzinie i więcej po wystąpieniu objawów należy wydłużyć obserwację do 12-24 godzin. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
IAEM 2022 (Irlandia)	Wytyczne dot. postępowania w anafilaksji u dorosłych IAEM po rozpoznaniu anafilaksji zaleca: • wezwanie pomocy, • ułożenie pacjenta w wygodnej pozycji – odpowiednią jest leżenie na płasko lub z uniesionymi nogami; należy unikać pozycji stojącej lub chodzenia; • usunięcie alergenów wywołujących reakcję, • podanie domięśniowe, najlepiej w środkową część przednio-boczną powierzchnię uda (także przy zapewnionym dostępie dożylnym) epinefryny – leku pierwszego rzutu w dawce: ○ dla dzieci poniżej 6 m. ż. – 100-150 µg, ○ dla dzieci od 6 m. ż. do 6 r. ż. – 150 µg, ○ dla dzieci od 6 do 12 r. ż. – 300 µg, ○ dla dzieci powyżej 12 r. ż. i dorosłych – 500 µg, • w przypadku wątpliwości dot. podania epinefryny – zasięgnięcie pomocy osoby doświadczonej, • jak najszybsze wdrożenie monitoringu pulsu, ciśnienia krwi, czynności serca, natlenowania krwi i świadomości pacjenta, • przy braku odpowiedzi na epinefrynę podać drugą (w razie konieczności kolejną) w około 5-minutowych interwałach, mając na uwadze dużą zmienność osobniczą w reakcji na epinefrynę, • w przypadku braku reakcji na dwie dawki epinefryny wdrożyć odpowiedni algorytm postępowania wobec anafilaksji opornej na leczenie i pod nadzorem specjalisty zastosować infuzję dożylną z epinefryny, • zapewnić tlenoterapię, • w razie hipotensji, wstrząsu lub słabej odpowiedzi na początkową dawkę epinefryny – podać dożylnie bolus krystaloidu, • aby nie podawać leków antyhistaminowych w ramach początkowego postępowania wobec anafilaksji, • aby nie podawać rutynowo leków steroidowych. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
JSPACI 2020 (Japonia)	Wytyczne postępowania w alergiach pokarmowych u dzieci Podanie epinefryny, leku pierwszego rzutu, wcześniej po wystąpieniu objawów anafilaksji zmniejsza odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji oraz odsetek przypadków śmiertelnych. JSPACI zaleca, aby po rozpoznaniu u dziecka anafilaksji zainicjowanej alergenem pokarmowym: • w przypadku wystąpienia ciężkich objawów niezwłocznie podać domięśniowo epinefrynę w zalecanej dawce 0,01 mg/kg m. c.; maksymalna, pojedyncza dawka dla dzieci powyżej 12 r. ż. – 0,5 mg, dla dzieci poniżej 12 r. ż. – 0,3 mg, • u pacjenta z objawami o umiarkowanym natężeniu, u którego występowały epizody anafilaksji, przy szybkiej progresji/zaburzeniach krążenia/zaburzeniach oddychania nieustępujących po podaniu wziewnych leków rozszerzających oskrzela – należy podać domięśniowo epinefrynę, • w warunkach szpitalnych: ○ zapewnić tlenoterapię (10 l/min), ○ ułożyć pacjenta w pozycji leżącej z kończynami dolnymi uniesionymi na wysokość ok. 30 cm, ○ wdrożyć szybkie nawodnienie – solą fizjologiczną lub płynami izotonicznymi, np. płynem Ringera – 10 ml/ kg m. c. przez 5-10 minut, ○ po 5-15 minutach ponownie ocenić stan pacjenta, jeśli pacjent jest w stanie stabilnym, wdrożyć specyficzne postępowanie minimalizujące objawy,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o jeśli objawy nie ustąpiły – podać domięśniowo epinefrynę i powtórzyć podanie takiej samej objętości płynów, - o jeśli pacjent nie reaguje na leczenie i jego ciśnienie krwi nie wzrasta – wdrożyć stałe dożylnie podanie epinefryny w dawce 0,1-1 µg/kg m. c./min.; w przypadku niestabilnego oddechu rozważyć intubację dotchawiczą, - o w razie zatrzymania krążenia natychmiast rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. - o jako leczenie dodatkowe rozważyć podanie doustne lub dożylnie steroidów (prednizolonu, metylprednizolonu, deksametazonu, hydrokortyzonu). JSPACI zwraca uwagę, że nie jest wskazane podawanie epinefryny pacjentom leczonym α-blokerami albo przyjmującym jako leki przeciwpsychotyczne substancje takie, jak pochodne butyrofenonu lub fenotiazyny. Połączenie tych leków z epinefryną może wywołać hipotensję z powodu odwracania działania wazokonstrykcyjnego epinefryny. Jeśli podanie epinefryny nie skutkuje podniesieniem ciśnienia krwi, zespół resuscytacyjny powinien zastosować leczenie alternatywne z użyciem norepinefryny lub dopaminy.
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Wytyczne dot. potwierdzenia diagnozy epizodu anafilaksji i decyzji dot. kierowania pacjenta po leczeniu w trybie nagłym NICE <u>zaleca</u>: • udokumentowanie ostrych objawów sugerujących anafilaksję, czasu i okoliczności ich wystąpienia, • pobranie od pacjentów w wieku 16 lat i starszych próbek krwi w celu określenia poziomu tryptazy komórek tucznych, • u osób młodszych niż 16 lat pobrać próbki krwi w celu określenia poziomu tryptazy komórek tucznych, jeśli o wywołanie anafilaksji podejrzewa się jad zwierzęcia lub lek oraz w przypadku anafilaksji idiopatycznej, • przyjęcie pacjentów poniżej 16 r. ż. po leczeniu w trybie nagłym na oddział pediatryczny, • obserwację pacjentów poniżej 16 r. ż. przez 6-12 godzin w zależności od odpowiedzi na leczenie; u osób, u których objawy szybko ustąpiły, można rozważyć krótszą obserwację, jeśli zapewniona została prawidłowa opieka po wypisie z placówki medycznej, • skierowanie pacjenta po leczeniu w trybie nagłym do specjalistycznej poradni alergologicznej, • wydać pacjentowi lub jego opiekunowi receptę na wstrzykiwacz z epinefryną, jako tymczasowy środek zabezpieczający pacjenta do czasu wizyty u specjalisty alergologa, • poinformowanie pacjenta, przed wypisem z placówki medycznej, o: - o anafilaksji, jej oznakach i objawach, - o ryzyku reakcji dwufazowej, - o postępowaniu na wypadek anafilaksji, w tym użyciu wstrzykiwacza z epinefryną (z demonstracją) i wezwaniu służb ratunkowych, - o sposobach unikania ekspozycji na wyzwalacz, jeśli jest on znany, - o skierowaniu do specjalisty alergologa i procesie dalszego postępowania, - o grupach wsparcia dla pacjentów. <i>Sila rekomendacji: nie podano; poziom dowodów naukowych: niski lub bardzo niski (pomiar poziomu tryptazy komórek tucznych, czas obserwacji po leczeniu w trybie nagłym).</i>
PRR 2021 (Polska)	Wytyczne w praktyce klinicznej w postępowaniu w anafilaksji PRR zaleca, aby: • anafilaksję rozpoznać na podstawie objawów z dróg oddechowych (obrzęk), układu oddechowego (świsł, utrzymujący się kaszel) lub krążenia (hipotensja) ze zmianami skórnymi i błon śluzowych lub bez nich; anafilaksję można podejrzewać także u pacjenta bez alergii w wywiadzie, • wcześniej wezwać pomoc, • jeśli to możliwe, usunąć lub przerwać ekspozycję na alergen, • jak najszybciej podać domięśniowo w przednio-boczną część uda 0,5 mg epinefryny w 0,5 ml płynu z ampulki o stężeniu 1 mg/ml; jeśli stan pacjenta nie ulega poprawie, po 5 minutach podać drugą dawkę, • ułożyć pacjenta w pozycji leżącej, unikać gwałtownych zmian pozycji, • zastosować schemat ABCDE i wcześniej rozpocząć tlenoterapię i płynoterapię, • wcześniej podać bolus krystaloidów dożylnie oraz monitorować odpowiedź na płynoterapię, • na oddziałach specjalistycznych lub w opornej na leczenie anafilaksji doświadczony personel może podać epinefrynę dożylnie w bolusach 20-50 µg lub w ciągłym wlewie dożylnym, • w opomej na leczenie anafilaksji można rozważyć podanie alternatywnych leków naczynioskurczowych (wazopresyny, noradrenaliny, metaraminolu, fenylefryny), • u pacjentów leczonych beta-blokerami można rozważyć dożylnie podanie glukagonu, • przy podejrzeniu zatrzymania krążenia jak najszybciej rozpocząć resuscytację zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, • w sytuacji zagrożenia zatrzymaniem krążenia lub po jego wystąpieniu należy rozważyć użycie pozaustrojowych technik podtrzymywania funkcji narządów lub resuscytacji, jeśli są dostępne,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	w leczeniu pacjentów z potwierdzoną lub podejrzaną anafilaksją należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dot. diagnostyki i obserwacji pacjenta. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
PTA 2022 (Polska)	Anafilaksja – algorytm postępowania w pomocy doraźnej/na szpitalnym oddziale ratunkowym PTA zaleca, aby po rozpoznaniu anafilaksji: • podać epinefrynę domięśniowo – w mięsień czworogłowy uda, przy użyciu ampułki zalecana dawka wynosi 0,01 mg/kg m. c. do dawki maksymalnej 0,5 mg; przy użyciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza zalecana dawka wynosi 0,15 mg dla pacjentów o m.c. 7,5 kg – 25 kg i 0,3 mg dla pacjentów o m.c. pow. 25 kg, • w przypadku hipotencji/wstrząsu: podać tlen (10 l/min.), położyć pacjenta, założyć dostęp donaczyniowy, podać dożylnie bolus soli fizjologicznej i metylprednizonu 1 mg/kg m. c. oraz wezwać pomoc z oddziału intensywnej terapii/zespół ratownictwa medycznego, • w przypadku stridoru: podać tlen (10 l/min.), ułożyć pacjenta w pozycji półsiedzącej, podać 1-2 mg epinefryny w NaCl w nebulizacji tlenowej i 2 mg budezonidu w nebulizacji, założyć dostęp donaczyniowy i podać dożylnie metylprednizon 1 mg/kg m. c., • w przypadku świszczącego oddechu: podać tlen (10 l/min.), ułożyć pacjenta w pozycji półsiedzącej, podać 2,5-5 mg salbutamolu w nebulizacji tlenowej lub 4-6 dawek pMDI (świszczący oddech) oraz przekazać pacjenta na oddział intensywnej terapii lub wezwać zespół resuscytacyjny, • jeżeli po 5-10 minutach brak jest odpowiedzi na leczenie, należy powtórzyć domięśniowe podanie epinefryny oraz bolus płynów (przy hipotencji/wstrząsie), podanie epinefryny w nebulizacji (stridor) i podanie salbutamolu w nebulizacji lub pMDI (świszczący oddech) oraz przekazać pacjenta na oddział intensywnej terapii lub wezwać zespół resuscytacyjny, • po poprawie stanu klinicznego – pozostawić pacjenta na obserwacji do 12-24 godzin, • przed wypisem wydać pacjentowi informację o objawach klinicznych oraz podanych lekach oraz skierowanie do alergologa, • wypisać pacjentowi receptę na: epinefrynę do samodzielnego podania, opcjonalnie doustny glikokortykosteroid, lek przeciwhistaminowy II generacji w podwójnej dawce (przez 3-5 dni) oraz β-2-mimetyk wziewny dla pacjentów z astmą lub obturacją oskrzeli. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
PTP 2024 (Polska)	Anafilaksja u dzieci. Rekomendacje PTP (streszczenie) PTP rekomenduje: • natychmiastowe, domięśniowe podanie epinefryny jako leku pierwszego wyboru w leczeniu reakcji anafilaktycznej każdej ciężkości, • bezwzględne zaopatrzenie każdego dziecka, które przeżyło anafilaksję lub jest nią zagrożone, w co najmniej jedno opakowanie epinefryny do samodzielnego podania w każdym miejscu, w którym dziecko przebywa, • przeszkolenie rodziców, opiekunów oraz personelu przedszkolnego i szkolnego w zakresie rozpoznawania objawów anafilaksji i technik podania epinefryny, • opracowanie indywidualnych planów postępowania na wypadek anafilaksji, • edukowanie nt unikania czynników wywołujących anafilaksję. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
PTGHiZd 2015 (Polska)	Anafilaksja u niemowląt i małych dzieci – zasady postępowania. Stanowisko Grupy Roboczej Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiZd) Epinefryna jest lekiem pierwszego rzutu w postępowaniu we wstrząsie anafilaktycznym, a jej niepodanie stanowi błąd. Domięśniowa dawka u dzieci wynosi 0,01 mg/kg m. c. (0,01 ml/kg m. c., stężenie 1:100). Dostępne na rynku produkty zawierające epinefrynę zawierają odpowiednio 0,15 mg i 0,3 mg w autostrzykawkach. PTGHiZd zwraca uwagę, że podanie epinefryny dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg wiąże się z trzykrotnym przekroczeniem dawki dla dziecka o m. c. 5 kg i dwukrotnym dla dziecka o m. c. 7,5 kg. W warunkach domowych lub pozaszpitalnych ze względu na brak innych form leku oraz korzyści znacznie przewyższające potencjalne działania niepożądane <u>należy podać dziecku dawkę 0,15 mg.</u> <u>Zalecany przez PTGHiZd algorytm postępowania w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej:</u> • ocena krążenia, drożności dróg oddechowych, częstości oddechów, stanu skóry i masy ciała z jednoczesnym natychmiastowym wezwaniem zespołu reanimacyjnego, • usunięcie ekspozycji na alergen, • ułożenie pacjenta w bezpiecznej pozycji – niemowlę powinno być ułożone na plecach lub w półpochyleniu, • zabezpieczenie dostępu do dwóch żył obwodowych i tlenu, • podanie epinefryny domięśniowo w zewnętrzną część uda: ○ 0,01 ml na kg m. c. w szpitalu lub ambulatorium, ○ 0,15 mg lub 0,3 mg (zawartość autostrzykawki) w warunkach pozaszpitalnych, • podanie 0,9% NaCl 10-20 ml/kg m. c. przez 10-15 min. (powtórzyć w razie potrzeby) oraz tlenu o przepływie 8-10 l/min., • powtórna ocena i monitorowanie pacjenta,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• w razie potrzeby – resuscytacja krążeniowo-oddechowa, • bezwzględna hospitalizacja – u każdego dziecka, u którego wstrząs wystąpił w warunkach pozaszpitalnych, • konsultacja alergologiczna każdego dziecka, u którego w wywiadzie wystąpił wstrząs anafilaktyczny, • zaopatrzenie pacjenta epinefryną, • przeszkolenie rodziców i opiekunów w zakresie podaży tego leku. Inne leki stosowane w leczeniu anafilaksji obejmują: beta-mimetyki wziewne, glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe. W przypadku obrzęku krtani można zastosować epinefrynę w nebulizacji. PTGHiZDz postuluje, aby zapewnić dostęp do autostrzykawk zawierających 0,1 mg epinefryny jako dawki odpowiedniej dla niemowląt. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
RCUK 2021 (Wielka Brytania)	Wytyczne dla pracowników ochrony zdrowia dot. leczenia nagłych przypadków anafilaksji Domięśniowe podanie epinefryny jest leczeniem pierwszej linii w przypadku wystąpienia anafilaksji. Pojedyncza dawka jest dobrze tolerowana, ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu epinefryny jest minimalne. Pomimo braku randomizowanych badań kontrolnych dotyczących stosowania epinefryny w anafilaksji, wnioski z obserwacji, doświadczenie kliniczne oraz wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych przemawiają za stosowaniem epinefryny w celu zmniejszenia bronchokonstrykcji. W przypadku wątpliwości co do właściwego postępowania należy podać domięśniową iniekcję epinefryny. Opóźnione podanie epinefryny wiąże się ze zwiększeniem odsetka zgonów na skutek anafilaksji. Epinefryna powinna być podana każdemu pacjentowi doświadczającemu potencjalnie zagrażających życiu objawów anafilaksji i być dostępna w placówkach opieki zdrowotnej, w której mogą wystąpić epizody anafilaksji, np. w punktach szczepień. Automatyczne wstrzykiwacze, przeznaczone do użycia przez samego pacjenta, opiekuna lub członka rodziny, są często przepisywane pacjentom będącym w grupie ryzyka wystąpienia anafilaksji. Na rynku dostępne są preparaty zawierające epinefrynę w trzech dawkach: 150 µg, 300 µg i 500 µg. Pracownicy ochrony zdrowia powinni być zaznajomieni z tymi produktami i sposobem ich użycia. RCUK <u>nie zaleca</u> używania autowstrzykiwaczy z epinefryną w placówkach medycznych u pacjentów, którzy wymagają więcej niż jednej dawki. U tych osób należy wykonać iniekcję domięśniową, określając dawkę zależną od wieku i masy ciała i korzystając z roztworu epinefryny w ampulkach. W przypadku wystąpienia anafilaksji, RCUK <u>zaleca</u>: • ocenę stanu pacjenta według metody ABCD (ang. airway, breathing, circulation, disability, exposure – drogi oddechowe, oddychanie, krążenie, ocena zaburzeń świadomości, ekspozycja), • powiadomienie służb lub zespołu ratunkowego, koniecznie w przypadku, gdy świadkiem wystąpienia anafilaksji jest jedna osoba, • ocenę możliwości pomocy – uwzględnienie: miejsca przebywania pacjenta, liczbę osób udzielających pomocy, ich umiejętności i wykształcenia, dostępnych leków i sprzętu, • ułożenie pacjenta w pozycji półsiedzącej lub leżącej, • jeśli to możliwe – usunięcie bodźca wywołującego anafilaksję, • jak najszybsze podanie domięśniowe epinefryny – również w sytuacjach, w których jest zapewniony dostęp dożylny (RCUK <u>nie zaleca</u> podania epinefryny podskórnie lub w inhalacji jako dróg mniej efektywnych): ○ w przypadku braku poprawy stanu pacjenta – należy powtórzyć domięśniowego podania epinefryny po 5 minutach, ○ podanie dożylnie jest drogą podania z wyboru dla zdecydowanej większości pracowników ochrony zdrowia; powinno być stosowane tylko przez doświadczonych specjalistów, w odpowiednich warunkach – RCUK zwraca uwagę, że międzynarodowe wytyczne wskazują, że leczeniem pierwszego rzutu we wszystkich okolicznościach pozostaje podanie domięśniowe epinefryny, ○ w przypadku obstrukcji górnych dróg oddechowych, wywołanych obrzękiem krtani, można podać epinefrynę w nebulizacji, jednak wyłącznie <u>po podaniu epinefryny domięśniowo lub dożylnie</u>, nie jako alternatywę, ○ autowstrzykiwacze z epinefryną często są przepisywane pacjentom z grupy ryzyka wystąpienia anafilaksji w celu szybkiego podania leku – samodzielnie lub przez opiekuna/członka rodziny. Urządzenie może zostać użyte w pierwszej kolejności, ○ <u>autowstrzykiwacze nie są zalecane do użycia w warunkach szpitalnych u pacjentów wymagających więcej niż jednej dawki epinefryny.</u> • podanie tlenu – najszybciej, jak to możliwe, • podanie dożylnie płynów – w razie hipotensji/wstrząsu lub słabej odpowiedzi na początkową dawkę epinefryny (krystaloid niezawierający glukozy lub ewentualnie sól fizjologiczna), • jeśli stan pacjenta nie ulega poprawie – wezwać zespół resuscytacyjny i wdrożyć algorytm działania dotyczący uporczywej anafilaksji. RCUK w postępowaniu wobec anafilaksji <u>nie zaleca</u>: • stosowania w ramach płynoterapii koloidów, • stosowania leków antyhistaminowych w początkowym leczeniu anafilaksji, • rutynowego stosowania kortykosteroidów, • stosowania leków rozkurczających oskrzela jako alternatywy do dalszego leczenia epinefryną.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	Poziom dowodów naukowych przemawiająca za zalecanymi dawkami jest niski. Dawki podawane w międzynarodowych wytycznych stosuje się od dziesięcioleci oparto na bezpieczeństwie i praktyczności stosowania w nagłych przypadkach. Zalecane przez RCUK dawki przedstawia poniższa tabela. <table><tr><th>Grupa wiekowa</th><th>Dawka domięśniowa epinefryny [µg]</th><th>Objętość roztworu epinefryny o stężeniu 1:1000 [ml]</th></tr><tr><td>dorośli i dzieci* pow. 12 lat</td><td>500</td><td>0,5</td></tr><tr><td>dzieci od 6 do 12 lat</td><td>300</td><td>0,3</td></tr><tr><td>dzieci od 6 miesięcy do 6 lat</td><td>150</td><td>0,15</td></tr><tr><td>niemowlęta poniżej 6 miesięcy</td><td>100-150</td><td>0,1 – 0,15</td></tr></table> *dzieciom o niskiej masie ciała lub przed okresem dojrzewania należy podać domięśniowo 300 µg epinefryny. <i>Sila rekomendacji: nie podano; poziom dowodów naukowych: niski</i>	Grupa wiekowa	Dawka domięśniowa epinefryny [µg]	Objętość roztworu epinefryny o stężeniu 1:1000 [ml]	dorośli i dzieci* pow. 12 lat	500	0,5	dzieci od 6 do 12 lat	300	0,3	dzieci od 6 miesięcy do 6 lat	150	0,15	niemowlęta poniżej 6 miesięcy	100-150	0,1 – 0,15
Grupa wiekowa	Dawka domięśniowa epinefryny [µg]	Objętość roztworu epinefryny o stężeniu 1:1000 [ml]														
dorośli i dzieci* pow. 12 lat	500	0,5														
dzieci od 6 do 12 lat	300	0,3														
dzieci od 6 miesięcy do 6 lat	150	0,15														
niemowlęta poniżej 6 miesięcy	100-150	0,1 – 0,15														
WAO 2020 (organizacja globalna)	Wytyczne dot. postępowania w przypadku anafilaksji Domięśniowe podanie epinefryny pozostaje leczeniem pierwszego rzutu w leczeniu anafilaksji. Z uwagi na suboptymalne działanie, po wystąpieniu epizodu pacjent powinien zostać skonsultowany z lekarzem specjalistą. Ograniczona dostępność oraz koszt produktów zawierających epinefrynę, przeznaczonych do samodzielnego stosowania, pozostają istotnym problemem w wielu krajach. WAO podkreśla kluczowe znaczenie wczesnej reakcji i samodzielnego podania pierwszej, domięśniowej dawki epinefryny przez pacjenta. <u>Postępowanie wobec anafilaksji powinno obejmować:</u> • zidentyfikowanie czynnika wyzwalającego i przerwanie ekspozycji na niego, • ocenę drożności dróg oddechowych i czynności życiowych pacjenta, • zapewnienie pomocy medycznej, • samodzielne, domięśniowe (przednio-boczna powierzchnia uda) podanie epinefryny. • transfer do placówki ochrony zdrowia, • interwencje w ramach leczenia pierwszej linii podejmowane przez personel medyczny, w tym: ○ tlenoterapię wysokoprzepływową, ○ uzyskanie dostępu dożylnego, ○ dożylną podanie epinefryny, najlepiej za pomocą pompy infuzyjnej, ○ dożylną płynoterapię, ○ podanie krótko działających β₂-mimetyków wziewnych, ○ nebulizację roztworem epinefryny, • interwencje w ramach leczenia drugiej linii, w tym podanie: ○ adrenergicznych agonistów β₂, ○ glukokortykoidów, ○ leków przeciwhistaminowych. Zalecana dawka epinefryny wynosi 0,01 mg/kg m. c. przy maksymalnej całkowitej dawce domięśniowej wynoszącej 0,5 mg. Jeśli objawy nie ustępują, domięśniowe podawanie epinefryny powinno być powtarzane co 5 – 15 minut. Podanie domięśniowe jest dobrze tolerowane, w przeciwieństwie do podania dożylnego, które, z uwagi na ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnej arytmii, nie jest zalecane w początkowym leczeniu anafilaksji i powinno być stosowane u monitorowanych pacjentów. WAO podkreśla znaczenie edukacji pacjentów oraz ich zaopatrzenia we wstrzykiwacze do samodzielnego stosowania, zalecając, aby pacjentom przepisywać minimum jeden taki preparat. W przypadku niedostępności wstrzykiwaczy należy zapewnić pacjentom dostęp do ampułkostrzykawek lub ampulek z roztworem epinefryny oraz przeszkolić z ich prawidłowego użycia. Osoby narażone na wystąpienie anafilaksji powinny posiadać przy sobie spersonalizowaną instrukcję zawierającą opis objawów anafilaksji oraz sposób użycia środka z epinefryną. Istotnym problemem jest stosowanie zbyt niskich dawek epinefryny przez pacjentów doświadczających nawrotowych epizodów anafilaktycznych – pomimo posiadania wstrzykiwaczy WAO zwraca również uwagę, że w większości krajów dostępne są automatyczne wstrzykiwacze zawierające <u>niższą</u> niż zalecaną przez większość wytycznych dla dzieci starszych i dorosłych o m. c. pow. 50 kg dawkę 0,5 miligramu epinefryny. Igły wstrzykiwaczy zawierających mniejsze dawki mogą być również zbyt krótkie, aby dotrzeć do mięśni pacjentów ważących więcej niż 30 kg. Z drugiej strony, użycie wstrzykiwaczy dedykowanych dzieciom u pacjentów o masie poniżej 15 kg rodzi ryzyko naruszenia tkanki kostnej i nieprawidłowego podania epinefryny. Alternatywą dla iniekcji mogłyby być szybko rozpadające się tabletki podjęzykowe z epinefryną (w momencie powstania przytaczanych wytycznych WAO nie zostały zatwierdzone do użycia). <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>															
WMS 2022 (USA)	Wytyczne praktyki klinicznej dot. anafilaksji Domięśniowy zastrzyk epinefryny jest w anafilaksji leczeniem pierwszego rzutu i powinien być podany niezwłocznie po rozpoznaniu anafilaksji, przed dodatkowymi lekami, takimi, jak leki antyhistaminowe, kortykosteroidy i β agoniści. Opóźnienie podania epinefryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelnej reakcji anafilaktycznej. WMS zaleca, aby preparaty z epinefryną do samodzielnego wstrzykiwania były dostępne na wyposażeniu osób udzielających pierwszej pomocy w terenie. Nie przeprowadzono randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania epinefryny, dane przemawiające za jej używaniem w przypadku anafilaksji i będące podstawą zaleceń WMS pochodzą z badań obserwacyjnych, opisów przypadków, ograniczonych badań kontrolowanych, ekstrapolacji danych															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	fizjologicznych oraz konsensusu ekspertów. Zarówno dla dzieci, jak i dorosłych nie wyznaczono maksymalnej łącznej dawki epinefryny. WMS po rozpoznaniu anafilaksji w warunkach polowych <u>zaleca</u> (siłę rekomendacji i poziom dowodów naukowych podano w nawiasach): • natychmiastowe, domięśniowe podanie epinefryny (1A) w przednioboczną część uda (1B); inhalatory z epinefryną dostępne bez recepty nie są skutecznym środkiem w leczeniu anafilaksji (1B); ◦ standardowa w Stanach Zjednoczonych dawka początkowa epinefryny u dorosłych wynosi 0,3 – 0,5 mg domięśniowo, ◦ w przypadku dzieci dawka domięśniowa epinefryny wynosi 0,01, mg na kg m. c., do osiągnięcia dawki przeznaczonej dla dorosłych, ◦ nie są znane absolutne przeciwwskazania co do zastosowania epinefryny w leczeniu anafilaksji; podanie epinefryny dożylnie niesie jednak zwiększone ryzyko i powinno być przeprowadzone przez osobę doświadczoną w warunkach umożliwiających właściwe monitorowanie pacjenta (1C), ◦ podanie dożylnie epinefryny zalecane jest w przypadku uporczywej anafilaksji – infuzja 0,1 mg na kg m. c. na minutę, miareczkowanie do uzyskania efektu klinicznego; bolus – 50-100 µg na minutę (1C), ◦ standardowa dawka domięśniowa epinefryny może być podawana co 5-15 minut w przypadku niezadowalającej odpowiedzi lub po kilku godzinach w celu leczenia reakcji dwufazowej (1B), ◦ wybór sposobu podania epinefryny zależy od kosztów, przeszkolenia udzielającego pomocy oraz bezpieczeństwa pacjenta oraz ratownika (1C); użycie autowstrzykiwaczy może ograniczyć błędy w dawkowaniu pod warunkiem okresowego szkolenia z ich obsługi; przy regularnych szkoleniach można w warunkach pozaszpitalnych bezpiecznie używać także epinefryny w ampułkach podawanych za pomocą zastrzyku lub ampułkostrzykawki/strzykawki wypełnione określoną objętością roztworu, ◦ odpowiednie unieruchomienie kończyny, w której mięsień wykonuje się zastrzyk oraz właściwa technika użycia wstrzykiwacza może ograniczyć ryzyko urazu; w przypadku niezamierzonego podania epinefryny na miejsce wkłucia można zastosować ciepłe okłady, nitroglicerynę (topikalnie) lub w przypadku ciężkiej reakcji miejscowy zastrzyk fentolaminy (1C), ◦ w przypadku ograniczenia podaży autowstrzykiwaczy agencje rządowe USA zaaprobowwały użycie autowstrzykiwaczy z epinefryną do 9 miesięcy po upływie daty przydatności do użycia; w warunkach kryzysu lub katastrof naturalnych można rozważyć zastosowanie niedawno przeterminowanych produktów zawierających epinefrynę (2C); niezanieczyszczona epinefryna może zachować moc pomimo krótkotrwałego narażenia na wysokie i niskie temperatury (2B), • przerwanie ekspozycji na antygen, jeśli to możliwe; w przypadku anafilaksji wywołanej przez alergen pokarmowy nie zaleca się wywoływania wymiotów – nie udowodniono skuteczności takiego postępowania, może to także opóźnić podanie epinefryny (1C), • wczesne, równoległe z epinefryną podanie leków antyhistaminowych w celu złagodzenia objawów anafilaksji (1C); antyhistamin niewykazujących działania nasennego i uspokajającego w celu podtrzymania u pacjenta świadomości i potencjalnie możliwości chodzenia (2B), • podanie w razie pojawienia się świszczącego oddechu wziewnych agonistów β, zwłaszcza u pacjentów z astmą (1C), • podanie kortykosteroidów pacjentom z astmą po wystąpieniu anafilaksji z komponentą oddechową (1C), • w razie konieczności, w sytuacjach zagrożenia życia w warunkach kryzysu lub katastrofy – podjąć próbę uzyskania dodatkowej dawki epinefryny po demontażu autowstrzykiwacza, gdy bezpieczniejsze metody podania kolejnej dozy są nieosiągalne (2C), • obserwację stanu pacjenta w zależności od jego stanu od 1 do 24 h (2B), • po wypisie z placówki medycznej – wydanie recepty na epinefrynę oraz zaleceń dalszej diagnostyki i leczenia (1C). <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: wskazano dla poszczególnych zaleceń</i> <i>Siłę rekomendacji określono za skalą zaproponowaną przez American College of Chest Physicians:</i> • 1A – silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, • 1B – silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, • 2C – silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości, • 2A – słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości, • 2B – słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, • 2C – słaba rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Fundacji Allergia. Do dnia ukończenia prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano 2 opinie, od prof. dr hab. med. Kariny Jahnz-Różyk (Konsultant Krajowej w dz. alergologii) oraz od Fundacji Allergia, jednak bez wymaganej DPB.

Wg prof. dr hab. med. Kariny Jahnz-Różyk w ostatniej dekadzie wyraźnie widać znaczny wzrost zapotrzebowania na adrenalinę w EU oraz w Polsce a jednocześnie pojawiają się problemy z dostępnością. Okres od kwietnia do września (Q2 – Q3) to szczyt sezonu alergicznego = stanowi 75% zapotrzebowania na adrenalinę w skali roku => zwiększone ryzyko anafilaksji.

Adrenalina została wpisana na tzw. listę leków krytycznych.

Począwszy od 4 kwartału roku 2024 obserwuje się zmniejszanie dostaw Adrenaliny WZF. Od tego momentu następował spadek dostępności Adrenaliny WZF w aptekach z poziomu 70% we wrześniu 2024 do aktualnego poziomu już tylko 3% (08.02.2025). To oznacza, że praktycznie 97% aptek NIE MA już adrenaliny i nie może jej nigdzie zakupić. Od końca roku widać też naturalny początek niepokojów i zapytań pacjentów o dostępność, jak również o refundację adrenaliny. Od stycznia 2025 Adrenalina WZF nie jest już produktem refundowanym i nie ma obecnie żadnej postaci adrenaliny w refundacji.

KK wskazuje, że jest pilna potrzeba zabezpieczenia dostępności do refundowanej adrenaliny dla pacjentów w Polsce. Dodatkowo w przypadku braku poprawy stanu klinicznego lub jego pogorszenia, może być podane drugie wstrzyknięcie dodatkowym wstrzykiwaczem automatycznym EpiPen, 5 do 15 minut po pierwszej iniekcji. Zaleca się przepisywanie pacjentom dwóch wstrzykiwaczy EpiPen, które powinni mieć zawsze przy sobie.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., obecnie nie ma technologii medycznych refundowanych w omawianym wskazaniu.

Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest osiem preparatów zawierających adrenalinę (epinefrynę), ale żaden z nich nie jest refundowany.

Od 01.07.2015 r. do 31.12.2024 r. refundacji podlegała Adrenalina WZF, którą można było stosować samodzielnie. Adrenalina podawana w ampulko-strzykawce, refundowana była w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 32.1. Leki stosowane doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- brak podania adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu lub ampulko-strzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego połączone ze standardową terapią, czyli opóźnione podanie adrenaliny przez zespół ratownictwa medycznego lub na SOR; - nierefundowana Adrenalina WZF	Wytyczne podają, że pierwszą linią leczenia anafilaksji, wstrząsu anafilaktycznego lub anafilaksji idiopatycznej u osób dorosłych i u dzieci, jest podanie choremu zastrzyku domięśniowego z adrenaliną. Wytyczne wskazują, że choremu można podać również adrenalinę w formie dożylną lub w postaci nebulizacji, jednak nie są one preferowane.	Wybór prawidłowy

Komentarz analityków Agencji

Wybór ten pozostaje w zgodzie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, które wskazują, że w przypadku nagłej, ciężkiej reakcji anafilaktycznej należy niezwłocznie wykonać iniekcję domięśniową epinefryny np. w postaci autowstrzykiwacza czy ampulkostrzykawki.

Do końca 2024 r. możliwe było stosowanie refundowanej Adrenaliny WZF, aktualnie nie ma technologii medycznych w refundacji aptecznej w omawianym wskazaniu (adrenalina dostępna dla pacjentów po przyjeździe zespołu ratownictwa medycznego lub na SOR).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), wywoływanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów, wysięk fizyczny i inne (w tym anafilaksja idiopatyczna)	inna niż wskazana w kryteriach włączenia	-
Interwencja	- EpiPen Senior (epinefryna) + standardowa terapia - EpiPen Junior (epinefryna) + standardowa terapia	inne niż wskazane w kryteriach włączenia	-
Komparator	- brak adrenaliny w autowstrzykiwaczu lub ampulkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego + standardowa terapia (inaczej: opóźnione podanie adrenaliny); - Adrenalina WZF (adrenalina w ampulkostrzykawce) + standardowa terapia	inne niż wskazane w kryteriach włączenia	-
Punkty końcowe	Skuteczność: - skuteczność epinefryny w leczeniu ostrej anafilaksji, w tym częstość stosowania epinefryny przed i po przybyciu na oddział ratunkowy, - odsetek hospitalizacji zależnie od momentu podania epinefryny, - czas między wystąpieniem objawów anafilaksji i łagodzeniem objawów a pierwszą dawką epinefryny, - wskaźnik <i>compliance</i>, - odsetek zgonów, - odsetek reakcji dwufazowych, - ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu anafilaksji, - odsetek reakcji anafilaktycznych, które wymagają leczenia więcej niż jedną dawką, - częstość występowania epizodów anafilaksji. Bezpieczeństwo: - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po podaniu epinefryny, - ryzyko przedawkowania epinefryny, - ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych po podaniu epinefryny.	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	-
Typ badań	- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, - badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, - badania obserwacyjne,	- badania in vitro, - badania na populacji zdrowych ochotników, - badania na zwierzętach, - artykuły przeglądowe i pogładowe, - analizy post hoc,	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- serie przypadków dotyczące <10 pacjentów, - badania efektywności praktycznej: jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. - opracowania wtórne: przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań randomizowanych i obserwacyjnych, spełniające kryteria przeglądu systematycznego. - badania w postaci pełnotekstowych publikacji, opublikowane w języku angielskim oraz polskim	- abstrakty i plakaty doniesień konferencyjnych, - raporty badań klinicznych, - listy do redakcji, - publikacje w innym języku niż angielski i polski	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa epinefryny w postaci autowstrzykiwaczy (EpiPen Jr./Senior) w populacji pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase oraz The Cochrane Library z datą odcięcia – 06.02.2025 r. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca przeprowadził aktualizację wcześniejszej strategii wyszukiwania dot. produktu leczniczego Adrenalina WZF w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) pochodzącej z 2015 roku. Oprócz ww. baz danych, przeszukano również rejestry badań klinicznych i listy bibliograficzne odnalezionych opracowań.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 07.04.2025 r. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla epinefryny – stanowiącego aktualizację przeglądu z 2015 r. dla Adrenalina WZF w analizowanym wskazaniu – do analizy klinicznej włączono **cztery nowe publikacje naukowe**, tj.

- dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą:
 - Patel 2021** oceniający odsetek reakcji anafilaktycznych leczonych ≥ 1 dawką epinefryny;
 - Miles 2021** oceniający kwestię stosowania epinefryny (przestrzegania zaleceń lekarskich, ang. compliance) i jej bezpieczeństwa w warunkach przedszpitalnych oraz odsetek reakcji dwufazowych¹;
- dwa badanie pierwotne:
 - badanie obserwacyjne, retrospektywne **Short 2024** w populacji pediatrycznej do 18 r.ż., którzy zgłosili się na oddział ratunkowy z powodu anafilaksji lub otrzymali epinefrynę domięśniowo przed przybyciem lub w trakcie pobytu na oddziale ratunkowym (N=292);
 - badanie retrospektywne, kohortowe **Andrew 2018** w populacji pacjentów w wieku ≤ 16 lat, u których podejrzewano anafilaksję i którzy otrzymali leczenie epinefryną przed vs po przybyciu na szpitalny oddział ratunkowy (N=2137).

W ramach analizy klinicznej wykorzystano również **badania pierwotne i wtórne uwzględnione we wniosku refundacyjnym dla preparatu Adrenalina WZF z 2015 roku**, tj. pięć przeglądów systematycznych (Dharmi 2014, Armstrong 2013, Sheikh 2012, Sheikh 2009, Choo 2007) oraz 11 badań pierwotnych: trzy badania obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną (Fleming 2015, Simons 2009, Gold 2000); dwa badania obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej (Topal 2013, Gallagher 2011); trzy badania obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, o charakterze epidemiologicznym (Bock 2001, Pumphrey 2000, Sampson 1992); dwa badania RCT

¹ Reakcje dwufazowe definiowane są jako nawrót objawów anafilaktycznych przez 72 godziny po podaniu epinefryny.

oceniające bezpieczeństwo (Simons 2002, Simons 1998) oraz jedno badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo (Campbell 2015).

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego umożliwiającego bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z analizowanym komparatorem, tj. porównującego zastosowanie epinefryny z placebo (PLC), brakiem jakiejkolwiek interwencji lub wykorzystaniem innego, podobnie działającego leku bądź epinefryny w innej formie niż wnioskowana. Należy podkreślić, w ślad za przeglądem Cochrane'a Sheikh 2012, że uwzględnienie grupy kontrolnej przyjmującej PLC w leczeniu anafilaksji byłoby nieetyczne, dlatego też tego rodzaju badania nie powinny być przeprowadzane w ww. wskazaniu.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny w autowstrzykiwaczu względem wybranych komparatorów zostało oparte na opublikowanych wynikach przeglądów systematycznych z metaanalizą i badań obserwacyjnych. Zestawienie wyników ww. badań ma charakter opisowy i jakościowy. Wnioskodawca nie przeprowadził porównań pośrednich w niniejszej analizie klinicznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka aktualnych badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Short 2024 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (możliwe finansowanie przez ośrodek akademicki)	Typ: obserwacyjne, jednoośrodkowe, retrospektywne badanie Liczba ośrodków: 1 akademicki ośrodek medyczny, a dokładniej pediatryczny oddział ratunkowy (PED; Milton S. Hershey Medical Center, Pensylwania, USA) Interwencja: epinefryna domięśniowo Follow-up: obserwowano pacjentów leczonych w latach 2017-2022; średnia obserwacji 233,1 min., tj. ok. 4 godz. na pacjenta po podaniu leku Liczba pacjentów: N = 292	Kryteria włączenia: - wiek < 18 lat w momencie zgłoszenia się na PED; - przyjęcie na PED z powodu przypuszczalnej reakcji anafilaktycznej; - otrzymanie terapeutycznej dawki domięśniowej epinefryny przed przybyciem lub podczas pobytu na oddziale ratunkowym. Kryteria wykluczenia: - brak spełnienia któregośkolwiek z powyższych kryteriów włączenia.	Pierwszorzędowe: - całkowity czas obserwacji na szpitalnym oddziale ratunkowym; - częstość występowania reakcji dwufazowych^a; - czas między wystąpieniem anafilaksji a pierwszą przyjętą dawką epinefryny; Drugorzędowe: - konieczność przyjęcia kolejnej dawki epinefryny; - utrzymywanie się objawów anafilaktycznych; - objawy subiektywne i obiektywne.
Andrew 2018 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Typ: jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe Liczba ośrodków: 1 ośrodek medyczny, a dokładniej oddział ratunkowy (Victoria, Australia) Interwencja: epinefryna Follow-up: od lipca 2008 r. do czerwca 2016 r. (8 lat) Liczba pacjentów: N = 2 137	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku ≤16 lat, u których podejrzewano anafilaksję i którzy otrzymali leczenie epinefryną przed lub po przybyciu na szpitalny oddział ratunkowy. Kryteria wykluczenia: - nie określono.	- częstość występowania epizodów anafilaksji; - częstość stosowania epinefryny przed przybyciem i po przybyciu na oddział ratunkowy; - zmiana parametrów życiowych pacjentów, w zależności od tego czy przyjęli epinefrynę przed czy po przybyciu na oddział ratunkowy.

a) Reakcja dwufazowa definiowana jako nawrót objawów anafilaksji przez 72 godz. po podaniu epinefryny.

PED, pediatryczny oddział ratunkowy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka aktualnych opracowań wtórnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Patel 2021 <u>Źródło finansowania:</u> UK Medical Research Council (grant MR/K010468/1)	Typ: przegląd systematyczny z metaanalizą w bazach Medline, Embase i Cochrane Cel: oszacowanie odsetka przypadków anafilaksji, które wymagają podania > 1 dawki epinefryny	Kryteria włączenia: - badania raportujące co najmniej 10 przypadków anafilaksji wywołanej pokarmem lub jadłem owadów, zawierające dane na temat liczby podanych dawek epinefryny. Kryteria wykluczenia: - brak spełnienia kryteriów włączenia,	Pierwszorzędowe: - odsetek przypadków anafilaksji leczonych więcej niż jedną dawką epinefryny. Drugorzędowe: - analiza podgrup w zależności od źródła wyzwalającego anafilaksję

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1946 r. do lipca 2019 r., + aktualizacja lipiec 2019 r. - grudzień 2020 r. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Liczba badań: 86 badań (76 z oryginalnego wyszukiwania i kolejnych 10 z aktualizacji wyszukiwania w 2021 r.), w tym 88 zestawów danych (ang. data sets): - prospektywne: 20/88 - retrospektywne: 66/88 - oba: 2/88 Interwencja: epinefryna Liczba pacjentów: N = 36 557	zbiory danych dot. reakcji związanych z immunoterapią.	(pokarm vs. jad owadów) oraz kontekstu podania kolejnych dawek (przez personel medyczny vs. samodzielne podanie).
Miles 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Typ: przegląd systematyczny z metaanalizą w bazach PubMed i Embase Cel: ocena domen dot. stosowania epinefryny w warunkach przedszpitalnych oraz związanych z tym barier, kosztów i efektywności kosztowej epinefryny; programów i strategii w kierunku poprawy stosowania epinefryny podczas anafilaksji. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od kwietnia 2010 r. do kwietnia 2020 r. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Liczba badań: 229 badań, w tym 53 dot. stosowania epinefryny w warunkach przedszpitalnych i 166 dot. barier w jej stosowaniu Interwencja: epinefryna (głównie w autowstrzykiwaczu) Liczba pacjentów: nie określono; szacunkowo włączano badania z co najmniej 30 uczestnikami	Kryteria włączenia: - publikacje z lat 2010-2020; - artykuły peer-reviewed (recenzowane), opublikowane w j. angielskim/francuskim; - badania dot. pacjentów (dzieci i/lub dorosłych) z rozpoznaną anafilaksją; - badania raportujące: użycie epinefryny w warunkach przedszpitalnych (np. samopodanie, przez opiekunów); bariery w użyciu epinefryny; koszty/efektywność kosztową; programy poprawiające użycie epinefryny; - badania z wystarczającą liczbą danych do oszacowania wskaźników punktów końcowych (np. częstości użycia epinefryny). Kryteria wykluczenia: - brak spełnienia kryteriów włączenia; - badania z liczbą pacjentów <10.	- wskaźnik stosowania epinefryny w warunkach przedszpitalnych wśród przypadków anafilaksji, - wskaźnik compliance, - odsetek reakcji dwufazowych, - odsetek zgonów

Skrótowa charakterystyka pozostałych badań uwzględnionych w analizie i odnalezionych w ramach wniosku refundacyjnego dla Adrenalina WZF z 2015 r. znajduje się w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.1.1, tabela nr 7.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań uwzględnionych w ramach poprzedniej oceny produktu zawierającego adrenalinę oraz aktualizacji strategii wyszukiwania z 2025 r.

Przeglądy systematyczne z metaanalizą zostały ocenione wg kwestionariusza AMSTAR. Przegląd Patel 2021 charakteryzował się wysoką jakością (9 /11 pkt wg AMSTAR), z kolei przegląd Miles 2021 był umiarkowanej jakości (7/11 pkt). Pozostałe przeglądy uwzględnione w poprzedniej analizie produktu zawierającego adrenalinę były również umiarkowanej jakości ((Dhami 2014, Sheikh 2012, Sheikh 2009, Choo 2007), jedynie przegląd Armstrong 2013 charakteryzował się wysoką jakością. Szczegółowa ocena ww. badań znajduje się w AKL wnioskodawcy – tabela nr 7 oraz rozdz. 5.1.

Jakość badań pierwotnych odnalezionych w wyniku aktualizacji strategii z 2015 r., tj. badań retrospektywnych Short 2024 i Andrew 2018, została oceniona odpowiednio przy pomocy skali NICE i Newcastle-Ottawa Scale

(NOS). Badanie Short 2024 wg wnioskodawcy otrzymało 4/8 pkt wg skali NICE i zostało scharakteryzowane jako niskiej jakości. Z kolei, badanie Andrew 2018 zostało ocenione jako wysokiej jakości wg ww. skali NOS.

Ocena jakości pozostałych badań pierwotnych uwzględnionych w przypadku strategii z 2015 r. została szczegółowo przedstawiona w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.2. W przypadku obu RCT Simons 2002 i Simons 1998 ryzyko błędu systematycznego zostało określone jako nieznane ze względu na liczne niejasności w poszczególnych domenach Cochrane RoB. Z kolei, w przypadku badań kohortowych z grupą kontrolną, tj. Fleming 2015, Gold 2000, Simons 2009 ich jakość oceniono jako wysoką wg skali NOS. Pozostałe badania (Bock 2001, Cambell 2015, Gallagher 2011, Pumphrey 2000, Sampson 1992, Topal 2013) zostały scharakteryzowane jako badania niskiej jakości wg skali NICE (wyniki od 2-4 pkt na 8 pkt możliwych).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Badania pierwotne

- „Większość pacjentów włączona do badań pierwotnych była w wieku poniżej 18. roku życia (Fleming 2015, Gold 2000, Sampson 1992, Topal 2013, Gallagher 2011, Simons 1998, Simons 2002), jednak w badaniu Simons 2009 oceniono 62% pacjentów w wieku od 19. do 65. lat, w badaniu Campbell 2015 pacjentów z medianą wieku na poziomie 34,5 lat oraz w badaniu Bock 2001 – pacjentów w wieku od 2 do 33 lat. Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do niniejszej analizy należy uznać, że uzyskane wyniki mają odzwierciedlenie i mogą odnosić się do populacji generalnej.
- W badaniach pierwotnych również nie ograniczano się do konkretnego sposobu podawania epinefryny ani nie precyzowano dawki. Jednak, w większości badań oceniono epinefrynę podawaną w autowstrzykiwaczu (najczęściej EpiPen) (...).
- Należy wspomnieć, że kolejnym ograniczeniem większości badań pierwotnych była mała liczebność próby i ich retrospektywny charakter, gdzie jakość danych zależy od dokładności dokumentacji medycznej oraz miejsce zbierania danych z jednego ośrodka. Analiza wzorców praktyk w jednej instytucji wprowadza potencjalnie nieprzewidziane zmienne, takie jak praktyki specyficzne dla danej instytucji, które mogą mieć wpływ na możliwość uogólnienia wyników. Celem leczenia w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego jest jak najszybsze podanie adrenaliny i w związku z tym, ocena okresu obserwacji w poszczególnych badaniach wydaje się być niezasadna.
- Zakwalifikowane do przeglądu randomizowane badania kliniczne – Simons 1998 i Simons 2000 charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (...).
- Ocenę wiarygodności zakwalifikowanych do przeglądu badań jednoramiennych (Bock 2001, Cambell 2015, Gallagher 2011, Pumphrey 2000, Sampson 1992, Short 2024, Topal 2013) przeprowadzono wg skali NICE. Wszystkie włączone do opracowania badania charakteryzowały się niską jakością wg skali NICE (...).

Badania wtórne

- Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny u pacjentów z ryzykiem epizodu reakcji alergicznych (anafilaksji), w tym 5 przeglądów systematycznych opublikowanych do 2015 roku i zidentyfikowanych w ramach wniosku refundacyjnego dla preparatu Adrenalina WZF w 2015 roku oraz 2 przeglądy systematyczne z metaanalizami, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat tj. od 2015 roku włącznie. (...) W przypadku 5/7 zidentyfikowanych badań wtórnych wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawione są jedynie w sposób jakościowy i opisowy np. jako liczbę badań, w których osiągnięto poprawę w danym punkcie końcowym lub skrótowy opis wyników danego badania.
- Dwa (Armstrong 2013, Patel 2021) spośród ośmiu zakwalifikowanych opracowań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością i otrzymały po 9 pkt w skali AMSTAR. Pozostałe pięć badań wtórnych charakteryzowało się umiarkowaną jakością – badania otrzymały ≥ 5 pkt w skali AMSTAR (Choo 2007, Sheikh 2009, Sheikh 2012 - odpowiednio po 5/11 pkt., Dhimi 2014 – 6/11 pkt. i Miles 2021 - odpowiednio po 7/11 pkt.).
- Wyniki przedstawione w badaniach wtórnych dotyczą zróżnicowanych typów badań pierwotnych. W większości przeglądów systematycznych Autorzy wnioskowali na podstawie badań obserwacyjnych, retrospektywnych lub prospektywnych oraz rejestrów przypadków, opisujących co najmniej 10 przypadków anafilaksji (...).

- Do badań wtórnych Autorzy włączali pacjentów z reakcją anafilaktyczną, niezależnie od czynnika wywołującego reakcję i od wieku, a także niezależnie od sposobu podawania epinefryny w odpowiedzi na epizod anafilaktyczny tj. nie ograniczano się do konkretnego sposobu. Jednak, w większości badań oceniono epinefrynę podawaną w autowstrzykiwaczu (najczęściej EpiPen). W badaniu Patel 2021 nie rozróżniono dróg podania epinefryny ani zależności pomiędzy drogą podania a koniecznością zastosowania kolejnej dawki epinefryny, ponieważ dane te nie były dostępne dla większości zestawów danych. Jednak większość uwzględnionych danych dotyczyła początkowych dawek podawanych za pośrednictwem automatycznych wstrzykiwaczy. Należy również dodać w badaniach oceniających leczenie przedszpitalne, kiedy epinefrynę podawano samodzielnie lub z pomocą innej osoby przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy w porównaniu do podania w karetce przez ratowników medycznych lub po przybyciu na oddział ratunkowy, o ile nie podano inaczej, zakładano, że pacjenci najprawdopodobniej stosowali automatyczny wstrzykiwacz lub ampułko-kostrzykawkę, zgodnie z aktualną praktyką”.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- nie przeprowadzono dotychczas żadnego randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie epinefryny z użyciem placebo, brakiem jakiegokolwiek interwencji lub wykorzystaniem innego, podobnie działającego leku bądź epinefryny w innej formie niż wnioskowana (wnioskodawca zwraca uwagę na niekwestionowane działanie epinefryny przy wstrząsie anafilaktycznym i fakt, że wykonanie ww. badania mogłoby być w tym wskazaniu nieetyczne);
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zaktualizowano przegląd pochodzący z wniosku refundacyjnego z 2015 r. dla epinefryny (Adrenalina WZF) w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji); zastosowano filtr ze wskazaniem badań od 2015 r. włącznie do 06.02.2025 r.

Komentarz analityków Agencji

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest wskazany również przez wnioskodawcę brak porównania bezpośredniego epinefryny w formie autowstrzykiwacza EpiPen względem placebo, braku jakiegokolwiek leczenia czy nier refundowanego już komparatora tj. ampułkostrzykawkę Adrenalina WZF. Należy zaznaczyć, że w przypadku nagłej/ciężkiej reakcji anafilaktycznej zastosowanie w badaniu placebo lub brak interwencji byłoby wysoce nieetyczne. W chwili obecnej nie odnotowano jakichkolwiek badań randomizowanych z grupą kontrolną umożliwiających ww. porównanie bezpośrednie.

Ponadto zawarte w analizie klinicznej wnioskodawcy badania pierwotnej są silnie heterogeniczne, różniąc się nie tylko analizowanymi punktami końcowymi, ale też populacją docelową (różne grupy wiekowe/etniczne, dzieci, dorośli) i metodyką badania. Wspomniane różnice uniemożliwiały wykonanie porównania pośredniego, np. w postaci metaanalizy. Wnioskodawca przedstawił więc jakościowe zestawienie opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących podania epinefryny m.in. w formie autowstrzykiwacza we wnioskowanej populacji. Większość badań dotyczyła jednak populacji pediatrycznej. Uwzględnione badania w analizie klinicznej wnioskodawcy zostały już w większości przedstawione podczas oceny AOTMiT produktu Adrenalina WZF z 2015 r. W ramach aktualizacji wyszukiwania uwzględniono dodatkowo dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą (Patel 2021, Miles 2021) oraz dwa badania retrospektywne (Short 2024, Andrew 2018). Przegląd Patel 2021 został oceniony jako wysokiej jakości wg AMSTAR, natomiast Miles 2021 był przeglądem umiarkowanej jakości wg ww. narzędzia. Należy podkreślić, że obecnie wykorzystywana jest bardziej rozbudowana i kompleksowa wersja ww. kwestionariusza, tj. AMSTAR-2. Uwzględnia ona 16 pytań i jest dostosowana również od przeglądów, które zawierają badania nierandomizowane.

Badania retrospektywne zostały ocenione przez wnioskodawcę w oparciu o różne narzędzia, tj. skalę NICE (Short 2024) i NOS (Andrew 2018). W opinii analityków w obu przypadkach bardziej odpowiednia wydaje się ocena kwestionariuszem Newcastle-Ottawa Scale (NOS), gdzie zarówno badanie Short 2024, jak i Andrew 2018 zostałyby uwzględnione jako badania umiarkowanej jakości. Ponadto, charakter retrospektywny badań może wiązać się z niekompletnością lub niedokładnością uwzględnionych w nich danych a realizacja badania w jednym ośrodku może ograniczać uogólnienie wyników na inne populacje / ośrodki medyczne. W przypadku badania Short 2024 nie analizowano danych dot. ewentualnych późniejszych reakcji dwufazowych po wypisie pacjentów z oddziału ratunkowego, co może prowadzić do niedoszacowania ich rzeczywistej częstości.

Należy jednak podkreślić, że obecnie nie ma refundowanej alternatywy dla wnioskowanej technologii skierowanej do pacjentów z ciężką/nagłą reakcją anafilaktyczną. Wytoczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta wskazują, że stosowanie domięśniowej iniekcji epinefryny, niezwłocznie po rozpoznaniu reakcji anafilaktycznej, jest standardem postępowania w leczeniu pierwszego rzutu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W związku z brakiem randomizowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii z technologiami alternatywnymi (komparatorami) wnioskodawca przedstawił jakościowe/opisowe zestawienie wyników pochodzących z głównie przeglądów systematycznych (z metaanalizą) oraz badań retrospektywnych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny we wnioskowanej populacji w opracowaniach wtórnych

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny u pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłego epizodu reakcji alergicznych, tj. anafilaksji, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki z 7 przeglądów systematycznych, w tym 5 opublikowanych do 2015 r. (Dhami 2014, Armstrong 2013, Sheikh 2012, Sheikh 2009, Choo 2007; uwzględnionych we wniosku refundacyjnym dot. Adrenaliny WZF z 2015 r.) oraz 2 przeglądy systematyczne z metaanalizami, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat, tj. Patel 2021 i Miles 2021.

W ww. przeglądach uwzględnionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla Adrenaliny WZF z 2015 r. zwracano w dużej mierze uwagę na brak rzetelnych badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny w porównaniu z innymi interwencjami w leczeniu anafilaksji. Wskazują one jednak epinefrynę jako dotychczas jedyną zalecaną opcję leczenia pierwszego wyboru. W przeglądzie systematycznym **Dhami 2014** stwierdzono na podstawie danych rejestrowych zgonów i serii przypadków, że **szybkie podanie domięśniowej adrenaliny w udo jako najskuteczniejszą formę leczenia pierwszego rzutu anafilaksji**. Należy jednak zwrócić uwagę, że przy niektórych chorobach współistniejących jak np. astma może dojść do zgonu pacjenta, nawet jeśli adrenalina była podana prawidłowo. Inne drogi podania (np. podskórna) są znacznie mniej skuteczne w kontekście szybkiej interwencji. W przeglądzie **Armstrong 2013** oceniającym kwestię przepisywania autowstrzykiwaczy z adrenaliną, podobnie jak w Dhami 2014 podkreślano, że chociaż brakuje jednoznacznych wyników dotyczących skuteczności adrenaliny, dane sugerują, że **wczesne jej podanie może być korzystne w leczeniu anafilaksji**. W opracowaniu tym odniesiono się również do średniego ryzyka nawrotu reakcji anafilaktycznej, gdzie w jednym, większym badaniu (n=432) stwierdzono poważne nawroty u ok. 10,4%, z czego 40% z nich otrzymało wcześniej adrenalinę. Przegląd Cochrane'a (**Sheikh 2009, aktualizacja Sheikh 2012**) określał, na ile skuteczne jest stosowanie autowstrzykiwaczy z adrenaliną w łagodzeniu objawów oddechowych, sercowo-naczyniowych i innych podczas epizodów anafilaksji występujących w społeczności. Podobnie jak w przypadku ww. przeglądów wskazywał, że **mimo braku badań randomizowanych, autowstrzykiwacze z adrenaliną są powszechnie zalecane jako leczenie pierwszego wyboru** w przypadku anafilaksji ze względu na ich potencjalnie ratujące życie działanie. Przegląd Choo 2007 wskazywał natomiast, że w kontekście strategii długofalowego leczenia anafilaksji, nie ma wysokiej jakości dowodów na ich skuteczność.

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki pochodzące z dwóch przeglądów systematycznych z metaanalizą włączonych w wyniku aktualizacji wyszukiwania z 2015 r., tj. Patel 2021 i Miles 2021.

• Przegląd systematyczny z metaanalizą Patel 2021

Charakterystyka populacji

W przeglądzie Patel 2021 przeanalizowano łącznie wyniki dla 36 557 pacjentów z rozpoznaną anafilaksją, w ramach 86 badań pierwotnych różnego typu (głównie retrospektywnych). Włączone badania charakteryzowały się głównie niskim (n=50) ryzykiem błędu systematycznego a jedynie w dwóch badaniach (Tsuang 2018, Uguz 2005) ryzyko ww. błędu było wysokie.

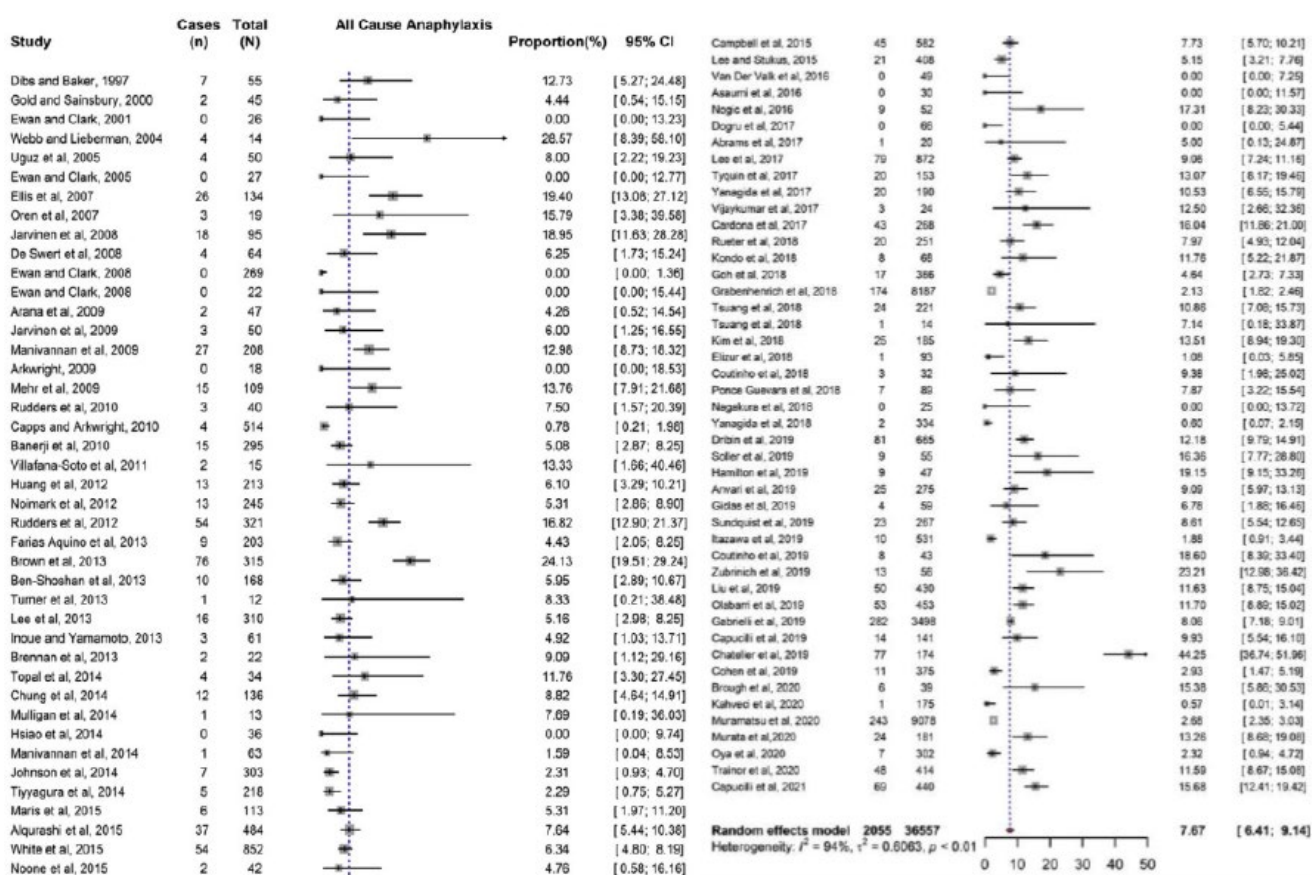
Populację docelową przeglądu obejmowały zarówno dzieci, jak i dorośli pacjenci. Pacjenci z anafilaksją pokarmową stanowili największą część populacji. Należy przy tym podkreślić, że większość uwzględnionych badań dot. grupy wiekowej poniżej 18 r.ż., stąd też przewaga ww. anafilaksji pokarmowych. Reakcje anafilaktyczne spowodowane jadem (np. pszczoł/os) dotyczyły częściej dorosłych. Analizowano zarówno przypadki pozaszpitalne, jak również interwencje w warunkach oddziałów ratowniczych (podawane przez pracowników służby zdrowia), realizowane przez personel medyczny. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę epinefryny.

Skuteczność

Pierwszorzędownym punktem końcowym Patel 2021 był odsetek reakcji anafilaktycznych, które wymagają leczenia więcej niż jedną dawką epinefryny. Metaanaliza uwzględnionych badań wykazała, że **blisko 8% reakcji anafilaktycznych niezależnie od ich wyzwalacza wymagało więcej niż jednej dawki epinefryny** (7,67% [95%CI: 6,41; 9,14]). Zbliżony odsetek odnotowano dla pokarmowych reakcji anafilaktycznych (7,27% [95%CI: 5,80; 9,09]) i **nieco większy dla reakcji wywołanych przez jad, tj. 10,49%** (95%CI: 6,24; 17,11). Szczegółowe wyniki – patrz rysunek poniżej.

Dodatkowo przeprowadzona analiza wrażliwości, ograniczająca definicję anafilaksji do objawów krążeniowo-oddechowych i reakcji w których podawano głównie epinefrynę, wykazała porównywalny odsetek reakcji anafilaktycznych leczonych ≥ 2 dawkami epinefryny do populacji z reakcjami wywołanymi przez jad i nieznacznie większy niż reakcje niezależne od wyzwalacza, tj. 9,8% (95%CI: 7,8; 12,2). Z kolei, gdy brano pod uwagę tylko te przypadki gdzie, kolejne dawki epinefryny podawał pracownik służby zdrowia, to ponad 11% reakcji wywołanych przez żywność (11,1% [95%CI: 9,4; 13,2]) i ponad 17% reakcji wywołanych przez jad (17,1% [95%CI: 11,3; 25,0]) leczono więcej niż jedną dawką epinefryny.

Zgodnie z wynikami przeglądu Patel 2021, ok. 1 na 10 reakcji anafilaktycznych jest leczonych za pomocą więcej niż jednej dawki epinefryny.



Rysunek 1. Częstość stosowania ≥ 2 dawek epinefryny w leczeniu anafilaksji niezależnie od jej wyzwalacza, w przeglądzie z metaanalizą Patel 2021

Bezpieczeństwo

W przeglądzie nie odniesiono się do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem epinefryny w populacji z anafilaksją.

• Przegląd systematyczny z metaanalizą Miles 2021

Analiza Miles 2021 obejmowała łącznie 229 badań, które zostały zakwalifikowane do oceny jednej lub więcej z 4 domen badawczych, tj.:

- 1) zastosowania epinefryny w warunkach przedszpitalnych (n=53),
- 2) barier/ograniczeń związanych ze stosowaniem epinefryny (n=166),

- 3) oceny efektywności kosztowej epinefryny (n=7),
 4) programów i strategii zwiększających zastosowanie epinefryny (n=35).

Do metaanalizy zakwalifikowano tylko te badania, które spełniły określone kryteria jakości, jak również dot. próby ≥ 30 badanych. Metaanalizę wykonano dla dwóch punktów końcowych, tj. częstości zastosowanie epinefryny w warunkach przedszpitalnych oraz częstości reakcji dwufazowych definiowanych jako nawrót objawów anafilaksji po ich wcześniejszym całkowitym ustąpieniu, bez ponownego kontaktu z alergenem (wyzwalaczem). W zakresie przedmiotowej analizy klinicznej odniesiono się **jedynie do wyników w zakresie domeny 1 i 2** przeglądu Miles 2021.

Charakterystyka populacji

Włączone do przeglądu Miles 2021 badania objęły osoby z rozpoznaną anafilaksją – dzieci i dorosłych. W ramach oceny pierwszej domeny, tj. stosowania epinefryny w warunkach przedszpitalnych wykorzystano wyniki pochodzące z 53 badań. Blisko 55% dotyczyła tylko dzieci z anafilaksją. Większość badań była retrospektywnymi analizami obserwacyjnymi (83%). Do wyzwalaczy (ang. triggers) reakcji należały pokarm, leki, jad owadów, wysiłek fizyczny oraz reakcje idiopatyczne, jednak większość włączonych badań (ok. 80%) odnosiła się do wielu czynników wyzwalających reakcję (ang. multiple triggers). Do samej pokarmowej reakcji anafilaktycznej odnosiło się ok. 15% badań, a pozostałe dotyczyły wyzwalaczy w postaci jadu lub nieznanych czynników.

Skuteczność

Częstość użycia epinefryny w warunkach przedszpitalnych

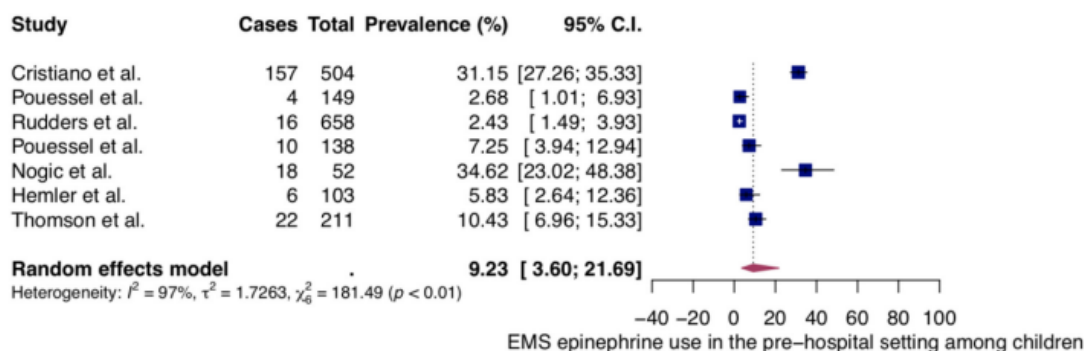
Częstość stosowania epinefryny w warunkach przedszpitalnych ogółem wahała się od 0 do 74,7%. Zaobserwowano duże różnice między analizowanymi badaniami. Odsetek samopodania lub podania epinefryny przez opiekunów przed pojawieniem się pogotowia ratunkowego wahał się między 1,4% a 74,7% (raportowany w 20 badaniach; przykładowo z badań realizowanych w Kanadzie, uwzględniających różne alergeny, wynosił 25%, w USA średnio 26,4% a w Europie średnio 12,7%). W populacji dzieci średni odsetek użycia epinefryny wynosił 8,78% (95%CI: 4,87; 15,33, $p < 0,01$). Bardziej prawdopodobne było użycie epinefryny u starszych dzieci niż u młodszych (~7 vs ~4 r.ż., $p = 0,008$), ze stwierdzoną alergią pokarmową (66 vs 34%, $p < 0,001$), tym samym z obserwowanym **rzadszym ryzykiem hospitalizacji po zastosowaniu epinefryny** (17 vs 43%, $p < 0,001$). U dorosłych średni odsetek użycia epinefryny był nieistotny statystycznie i wynosił 3,84% (95%CI: 1,48; 9,59, $p > 0,05$).

Zestawiając populację pediatryczną z dorosłymi, **stosowanie epinefryny w warunkach przedszpitalnych, przed interwencją pogotowia ratunkowego, było istotnie wyższe u dzieci** (20,98% [95%CI: 16,38; 26,46] vs 7,17% [95%CI: 2,71; 17,63], $p = 0,0027$). Należy jednak zwrócić uwagę, że uwzględnione w przeglądzie z metaanalizą Miles 2021 badania dot. głównie populacji pediatrycznej.

Częstość użycia epinefryny podawanej przez personel medyczny

W 12 badaniach przeprowadzono ocenę podawania epinefryny przez ratowników medycznych po przybyciu karetki pogotowia lub po dotarciu pacjenta na oddział ratunkowy, które wahało się między 2,4-69,1%. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań wykazały, że **częstość stosowania epinefryny po pojawieniu się na oddziale ratunkowym w populacji dzieci oscyluje w granicach 9,23% (95%CI: 3,60; 21,69)**. Szczegóły znajdują się na rysunku poniżej.

W populacji dorosłych przeprowadzono tylko 1 badanie w tym zakresie (metaanaliza nie była możliwa).



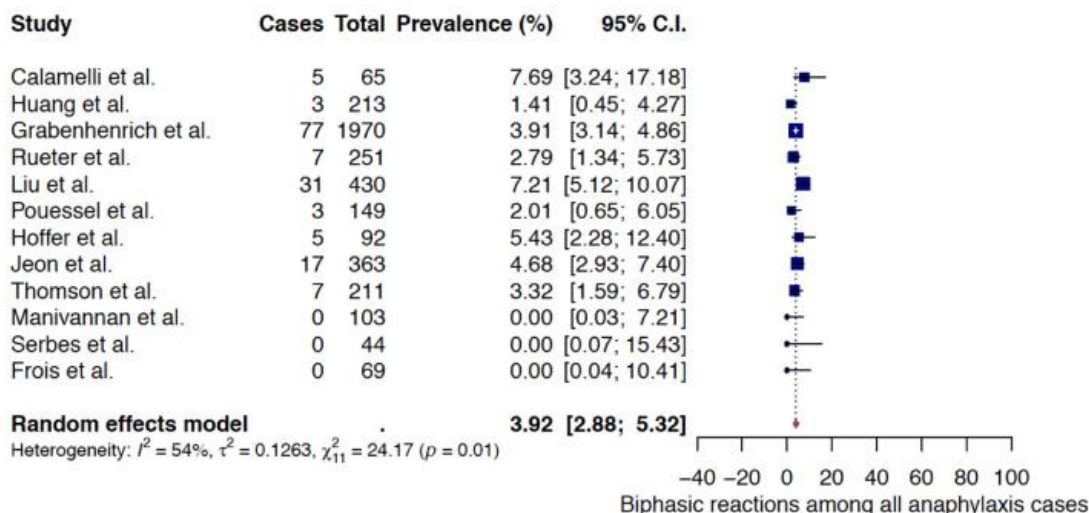
Rysunek 2. Wynik metaanalizy Miles 2021 w zakresie częstości stosowania epinefryny po pojawieniu się na oddziale ratunkowym w populacji dzieci (n=7)

* 3 badania zostały wykluczone z powodu braku podziału danych na dzieci i dorosłych

Częstość reakcji dwufazowych

W 13 badaniach przedstawiono dane dotyczące występowania reakcji dwufazowych, a ich występowanie wahało się od 1,4 do 7,7%. Wynik metaanalizy ($n=12$, jedno badanie wykluczone ze względu na błąd selekcji) wskazywał na częstość występowania reakcji dwufazowych wśród wszystkich przypadków anafilaksji na poziomie 3,92% (95%CI: 2,88; 5,32). W jednym z badań uwzględnionych w ramach ww. metaanalizy (Liu 2020²), ryzyko reakcji dwufazowych wzrastało przy opóźnionym podaniu epinefryny (np. na oddziale ratunkowym – OR=3,72 [95%CI: 1,36; 10,14; $p=0,007$], opóźnienie powyżej 30 minut – OR=3,39 [95%CI: 1,13; 10,18; $p=0,02$]).

Szczegółowe wyniki w ww. zakresie znajdują się na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Wynik metaanalizy Miles 2021 w zakresie częstości występowania reakcji dwufazowych we wszystkich przypadkach anafilaksji ($n=12$)

Bariery w stosowaniu epinefryny, w tym wskaźnik compliance

W ramach przeglądu zidentyfikowano również **bariery**, które mogą wpływać na kwestię stosowania autowstrzykiwaczy epinefryny w nagłych reakcjach anafilaktycznych. Wśród nich wymieniano m.in. niski wskaźnik wypisywanych recept na ww. autowstrzykiwacze epinefryny (poniżej 50%), niski odsetek osób noszących przy sobie autowstrzykiwacze epinefryny (tylko 18% nosiło przy sobie 2 autowstrzykiwacze; a odsetek osób noszących epinefrynę wahał się między 15-86%), strach pacjentów przed iniekcją i jej ewentualnymi efektami ubocznymi, brak dostępności epinefryny (ang. stock epinephrine), brak wystandaryzowanych protokołów i przeszkolenia personelu przede wszystkim w placówkach edukacyjnych (warunki poza szpitalne) do odpowiedniego stosowania epinefryny.

Szczegółowe wyniki dla analizowanych punktów końcowych w ww. opracowaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.2.2.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa epinefryny w populacji z anafilaksją nie był przedmiotem analizy w Miles 2021. Jednak analizowano punkt końcowy – odsetek zgonów wśród pacjentów z reakcją anafilaktyczną. W 22 z 53 badań poddanych analizie w ramach domeny 1 (stosowanie epinefryny w warunkach przedszpitalnych) raportowano przypadki śmiertelne anafilaksji. W blisko 68% z nich ($n=15$) nie odnotowano żadnych zgonów. W pozostałych 7 badaniach zaobserwowano śmiertelność na poziomie 0,2-2,9%. W większości z tych badań **nie określono jednoznacznie, czy zgony były związane z brakiem lub opóźnieniem podania epinefryny**. W przykładowym badaniu Pouessel 2019, w którym oceniano konkretne przypadki śmiertelne u dzieci, tylko 8 z 18 dzieci (ok. 44%) otrzymało leczenie epinefryną, z czego 7 uznano za leczenie opóźnione, tj. wstrzyknięcie epinefryny ponad 30 minut od wystąpienia objawów. Ze względu na ograniczoną liczbę badań dot. zgonów oraz ich niewielką liczebność, nie można było przeprowadzić odrębnej metaanalizy w tym zakresie.

Dodatkowo, autorzy przeglądu zwracają uwagę, że **mimo powszechnych obaw przed skutkami ubocznymi epinefryny, ryzyko działań niepożądanych jest niewielkie w porównaniu do korzyści** (szczególnie

² Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Apr;8(4):1230-1238. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219819309183> [dostęp 11.04.2025]

w sytuacjach zagrażających życiu), jakie niesie szybkie podanie leku. W grupie dorosłych z chorobami sercowo-naczyniowymi obserwowano najniższy odsetek użycia epinefryny, co mogło wynikać z obawy przed jej potencjalnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy. Jednocześnie autorzy przeglądu podkreślają, że te obawy nie są uzasadnione klinicznie, a opóźnienie leczenia może prowadzić do poważniejszych konsekwencji.

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny w badaniach pierwotnych

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny u pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłego epizodu reakcji alergicznych, tj. anafilaksji, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki z 13 badań pierwotnych, w tym 11 opublikowanych do 2015 r. (Fleming 2015, Simons 2009, Gold 2000, Topal 2013, Gallagher 2011, Bock 2001, Pumphrey 2000, Sampson 1992, RCT Simons 2002, RCT Simons 1998, Campbell 2015; uwzględnionych we wniosku refundacyjnym dot. Adrenaliny WZF z 2015 r.) oraz 2 badania retrospektywne, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat, tj. Short 2024 i Andrew 2018.

W ww. badaniach uwzględnionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla Adrenaliny WZF z 2015 r., większość wyników podkreślała **istotną skuteczność adrenaliny (m.in. we wstrzykiwaczu) w łagodzeniu objawów anafilaksji, pod warunkiem jej wczesnego podania**. Mimo pewnych działań niepożądanych, stosowanie adrenaliny było **bezpieczne, a korzyści przewyższały potencjalne ryzyko**. W badaniu **Fleming 2015** wczesne podanie adrenaliny wiązało się z redukcją czasu hospitalizacji i szansą przyjęcia do szpitala wśród pacjentów dorosłych (OR=0,27 [95%CI: 0,15;0,52]; $p<0,001$), a osoby, które miały przy sobie autowstrzykiwacz miały istotnie statystycznie większą szansę na jej wczesne podanie w momencie wystąpienia anafilaksji niż osoby, który nie posiadały autowstrzykiwacza (OR=12,67 [95%CI: 4,46; 35,96]; $p<0,001$). W badaniu **Simons 2009**, adrenalina podana w autowstrzykiwaczu u dorosłych poprawiała objawy anafilaksji (u 40% uczestników wystąpiła poprawa oddychania, a 74% pacjentów doświadczało ustąpienia objawów w ciągu 30 minut). W przypadku badania **Gold 2000**, osoby, które użyły adrenaliny w autowstrzykiwaczu, rzadziej były hospitalizowane, w porównaniu do tych, którzy nie podali adrenaliny na czas. W badaniach na populacji dzieci i dorosłych **Bock 2001**, **Sampson 1992**, **Pumphrey 2000** wykazano, że opóźnienie podania adrenaliny lub jej brak miały związek ze śmiertelnością. Natomiast w badaniach **Topal 2013** i **Gallagher 2011** mimo przepisanej autowstrzykiwacza, wielu pediatrycznych pacjentów nie używało adrenaliny, co mogło świadczyć o braku edukacji lub opóźnieniu w działaniu. **RCT Simons 1998** dotyczyło głównie parametrów farmakokinetycznych epinefryny i jej różnych dróg podania, wskazując, że w populacji dzieci preferowana jest epinefryna domięśniowa niż podskórna. Jednocześnie zarówno **RCT Simons 1998**, jak i **RCT Simons 2002** (populacji dzieci) oraz badanie **Campbell 2015** odnosiły się do kwestii bezpieczeństwa stosowania adrenaliny. Zgodnie z nimi, adrenalina podawana domięśniowo w autowstrzykiwaczu jest bezpieczna, a zdarzenia niepożądane są zwykle przemijające i łagodne. Ryzyko poważnych zdarzeń, w tym sercowo-naczyniowych, jest znacznie niższe niż przy podaniu dożylnym.

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki pochodzące z dwóch badań retrospektywnych **Short 2024** i **Andrew 2018** włączonych w wyniku aktualizacji wyszukiwania z 2015 r.

- **Short 2024**

Badanie Short 2024 było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym w ramach którego oceniono częstość występowania reakcji dwufazowych, czas pomiędzy zaobserwowaniem pierwszych objawów anafilaktycznych a otrzymaniem pierwszej dawki epinefryny, liczbę i kategorię objawów anafilaktycznych oraz rodzaj alergenów wywołujących reakcję u pacjentów pediatrycznych, którzy zgłosili się na pediatryczny oddział ratunkowy z powodu anafilaksji.

Charakterystyka populacji

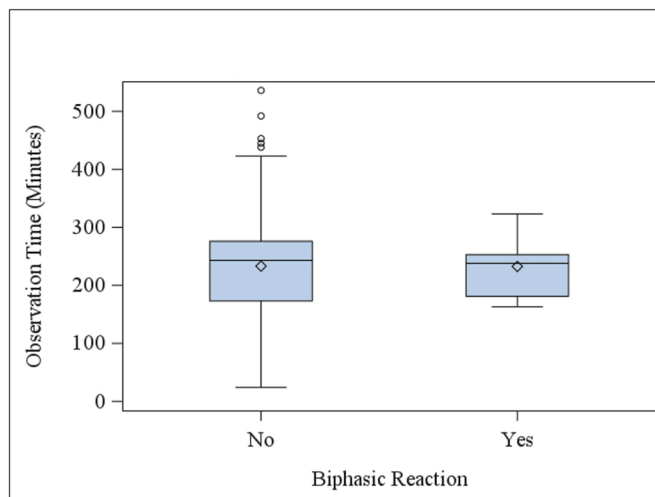
Do badania włączono 292 pacjentów pediatrycznych ze średnią wieku ok. 9 lat. Większość populacji stanowili chłopcy (ok. 60%). Wśród czynników najczęściej wywołujących anafilaksję były: pokarm (ok. 71%) i leki (ok. 8%). Ponad 44% badanych otrzymało epinefrynę przed przyjazdem na oddział ratunkowy. Średni czas od początku objawów do podania pierwszej dawki epinefryny wynosił blisko 94 minuty (ok. 1,5 godz.). Blisko 62% pacjentów odnotowało objawy reakcji anafilaktycznej obejmującej co najmniej 2 układu narządów. Przy początkowym epizodzie anafilaksji, do najczęstszych należały objawy ze strony błony śluzowej (u 91% badanych) oraz objawy ze strony układu oddechowego (u 42% badanych) i pokarmowego (u 36% badanych). Objawy sercowe odnotowywano u ok. 13% badanych. W zakresie terapii adjuwantowej podczas pobytu na oddziale ratunkowym pacjenci otrzymywali głównie leki o działaniu przeciwhistaminowym, tj. difenhydraminę, famotydynę lub glikokortykosteroidy.

Pacjenci kwalifikowani do badania otrzymywali epinefrynę domięśniowo przed przybyciem (samodzielnie, np. autowstrzykiwacz) lub w trakcie pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Całkowity czas obserwacji na szpitalnym oddziale ratunkowym

Wszyscy pacjenci byli obserwowani na oddziale ratunkowym po podaniu epinefryny przez średnio 233,1 minuty (blisko 4 godz.). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z i bez reakcji dwufazowej (odpowiednio 232,6 minuty vs 233,2 minuty; $p=0,98$). Szczegóły – patrz rysunek poniżej.



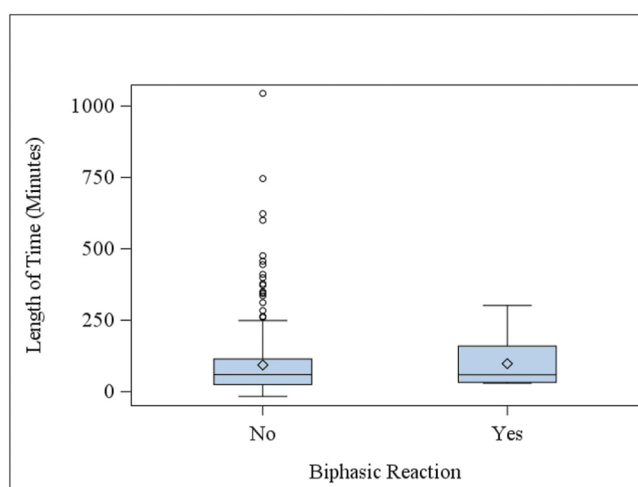
Rysunek 4. Czas obserwacji na oddziale ratunkowym po podaniu epinefryny w badaniu Short 2024

Okresy obserwacji (w minutach) po podaniu epinefryny dla tych pacjentów, u których wystąpiła i nie wystąpiła reakcja dwufazowa.

Częstość występowania reakcji dwufazowych

Reakcję dwufazową odnotowano wśród 10 na 292 pacjentów (nieco ponad 3% badanych). Sześciu z nich miało nawroty objawów już podczas pobytu na oddziale ratunkowym (średnio 96,3 min po ustąpieniu pierwszych objawów anafilaksji; przy czym wartości wahały się od 30 do 150 min). Pozostałych czterech pacjentów doświadczyło reakcji dwufazowej po wypisie ze szpitala, tj. do 10-33 godz. po ustąpieniu pierwszych objawów anafilaksji. Większość ww. reakcji doświadczyli pacjenci po pożywieniu (ok. 70%). **Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy rodzajem alergenu a rozwojem reakcji dwufazowej ($p=0,97$) oraz istotnej różnicy w średniej liczbie kategorii objawów obecnych na początku anafilaksji między grupami pacjentów z reakcją dwufazową i bez reakcji ($p=0,38$).**

Pacjenci, u których wystąpiła ww. reakcja dwufazowa otrzymali pierwszą dawkę epinefryny w czasie średnio 98,4 min (95%CI: 35,7; 161,1; SD=87,6 min) po wystąpieniu objawów. Natomiast pacjenci, którzy nie doświadczyli reakcji dwufazowej otrzymywali pierwszą dawkę po 93,7 min (95%CI: 79,4; 108,1; SD=121,0 min) od wystąpienia objawów. **Wykazano brak istotnych różnic w czasie do pierwszej dawki epinefryny ($p=0,90$).** Szczegółowy rozkład – patrz rysunek poniżej.



Rysunek 5. Okres czasu między wystąpieniem objawów anafilaksji a pierwszą dawką epinefryny w Short 2024

Czas (w minutach) między wystąpieniem objawów anafilaksji a pierwszą dawką domięśniowej epinefryny dla osób, u których wystąpiła i nie wystąpiła reakcja dwufazowa.

Stwierdzono również brak istotnych statystycznie różnic między wystąpieniem reakcji dwufazowej a wystąpieniem objawów sercowych ($p=0,53$), skórno-śluzówkowych ($p=0,23$), oddechowych ($p=0,16$) lub żołądkowo-jelitowych ($p=0,28$).

Czas między wystąpieniem objawów anafilaksji i łagodzeniem objawów a pierwszą dawką epinefryny

Objawy anafilaksji utrzymywały się u 10,3% badanych ($n=30$), natomiast nie wykazano istotnego statystycznie związku z typem alergenu wywołującego anafilaksję ($p=0,65$) ani z liczbą kategorii objawów, których doświadczał pacjent ($p=0,55$). Jednak **pacjenci, u których na początku epizodu anafilaktycznego wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego, byli znacznie bardziej narażeni na utrzymywanie się objawów po podaniu epinefryny** ($p=0,01$).

Ponadto **pacjenci, którzy doświadczyli więcej niż 3 kategorii objawów, byli o ponad 3 razy bardziej narażeni na utrzymywanie się objawów anafilaksji** w porównaniu z osobami, które doświadczyły tylko jednej kategorii objawów ($OR=3,45$; 95%CI: 1,28; 9,30).

Konieczność przyjęcia dodatkowej dawki epinefryny

Ponad 11% badanych ($n=33$) wymagało co najmniej jednej dodatkowej dawki epinefryny. Konieczność podania dodatkowej dawki epinefryny nie była istotnie związana z typem alergenu ($p=0,96$) czy liczbą kategorii objawów w momencie wystąpienia anafilaksji ($p=0,55$). Powiązania pomiędzy brakiem poprawy klinicznej po podaniu pierwszej dawki epinefryny pozostały nieistotne statystycznie dla objawów sercowych ($p=0,82$), oddechowych ($p=0,65$), skórno-śluzówkowych ($p=0,55$) i żołądkowo-jelitowych ($p=0,06$).

- **Andrew 2018**

Badanie Andrew 2018 było również retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, w którym dokonano oceny częstości występowania, cech charakterystycznych i postępowania w nagłych przypadkach anafilaksji u dzieci z podejrzeniem ww. reakcji i u tych, którzy zastosowali epinefrynę przed dotarciem (samodzielnie, autowstrzykiwacz) lub po dotarciu na szpitalny oddział ratunkowy.

Charakterystyka populacji

W trakcie badania przeanalizowano 2137 przypadków anafilaksji. Większość z nich stanowili chłopcy (ok. 59%) w wieku ≤ 16 lat. Największą analizowaną grupą były dzieci w wieku od 1 do 11 r.ż. Łącznie 70% pacjentów miało wcześniej istniejącą anafilaksję, a odsetek ten wzrastał wraz z wiekiem ($p<0,001$). 65% miało przepisany autowstrzykiwacz epinefryny a ok. 94% miało zdiagnozowane wcześniej alergie. Najczęstszym miejscem wystąpienia reakcji anafilaktycznej był dom (ok. 60%) lub szkoła (ok. 13%).

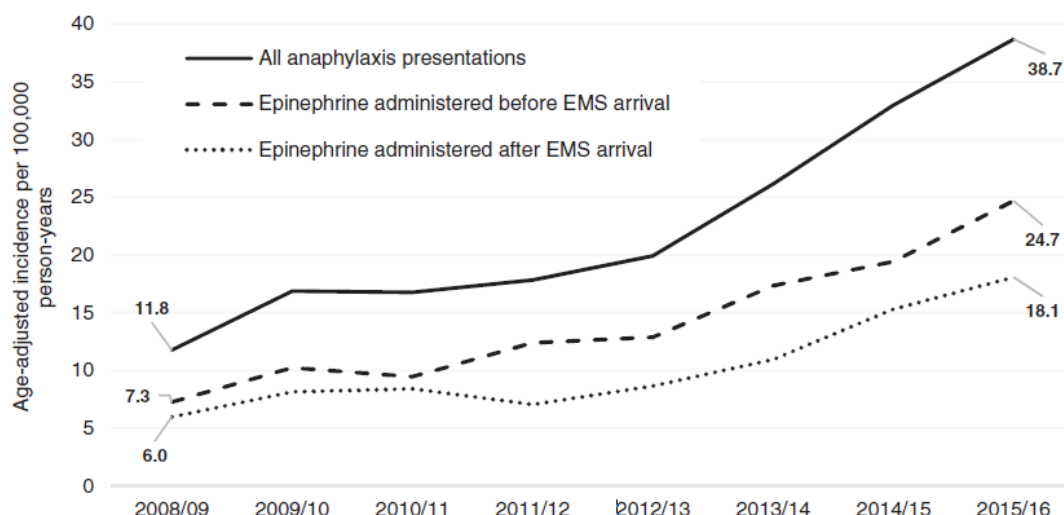
Do powszechnych alergenów należały orzechy (52%), nabiał lub mleko modyfikowane dla niemowląt (17%) i jaja (14%). Wstrząs anafilaktyczny wywołany wysiłkiem fizycznym stwierdzono u 8% pacjentów w wieku 12-16 lat. Najczęstszymi objawami anafilaksji były pokrzywka/wysypka i obrzęk/obrzęk naczyń ruchomych (69% dla obu). Większość pacjentów zgłosiła się z parametrami życiowymi w granicach normy po przybyciu pogotowia ratunkowego, w tym dla skurczowego ciśnienia krwi (87%), częstości oddechów (86%) i saturacji tlenem (87%). Mniej niż jedna czwarta pacjentów zgłosiła się z tachykardią (22%), a częstość ta malała wraz z wiekiem ($p<0,001$).

Spośród pacjentów, u których odnotowano istniejące alergie i przepisany przez lekarza autowstrzykiwacz, ok. 8% ($n=110$) nie zastosowało autowstrzykiwacza podczas reakcji anafilaktycznej przed przybyciem pogotowia ratunkowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Częstość występowania epizodów anafilaksji

Odnotowano istotny wzrost przypadków anafilaksji z 11,8 do 38,7 przypadków / 100 000 osobołat w latach 2008–2016 ($p<0,001$). Współczynniki częstości występowania objawów związanych z anafilaksją w zależności od wieku wzrosły blisko 19-krotnie u pacjentów poniżej 1 roku życia, w pozostałych grupach wiekowych były to wzrosty 3- lub 4-krotne. Szczegółowy rozkład znajduje się na rysunku poniżej.



Rysunek 6. Skorygowana o wiek częstość występowania objawów anafilaksji u dzieci w latach 2008-2016, w badaniu Andrew 2018

p dla trendu < 0,01 dla wszystkich kategorii

Częstość stosowania epinefryny przed przybyciem i po przybyciu na oddział ratunkowy

Częstość podawania epinefryny przed przybyciem pogotowia ratunkowego skorygowana o wiek wzrosła w okresie objętym badaniem (2008-2016 r.) z 7,3 do 24,7 zgłoszeń na 100 000 osobolat ($p < 0,001$).

Łącznie 62% ($n=1333$) pacjentów zastosowało epinefrynę w autowstrzykiwaczu przed przybyciem pogotowia ratunkowego, a dodatkowe 2% ($n=51$) epinefrynę podawaną przez lekarza rodzinnego. Ponad 45% ($n=964$) otrzymało epinefrynę domięśniowo po przyjeździe pogotowia a blisko 8% pacjentów ($n=176$) otrzymało epinefrynę zarówno przed (autowstrzykiwacz), jak i ponownie po przybyciu pogotowia ratunkowego.

Spośród 110 pacjentów, którym wcześniej przepisano autowstrzykiwacz, ale którzy nie zastosowali go przed przybyciem pogotowia ratunkowego, niemal wszyscy ($n=109$) otrzymali epinefrynę od ratowników po przybycia pogotowia.

Zmiana parametrów życiowych pacjentów, w zależności od tego czy przyjęli epinefrynę przed czy po przybyciu na oddział ratunkowy

Pacjenci, którym podano epinefrynę przed przybyciem pogotowia częściej mieli parametry życiowe w granicach normy, zwłaszcza biorąc pod uwagę prawidłową akcję serca (normokardię) (84,2% w porównaniu z 66,4%, $p < 0,001$), prawidłowe skurczowe ciśnienie krwi (92,7% w porównaniu z 76,6%, $p < 0,001$), normalną częstość oddechów (90,5% w porównaniu z 79,2%, $p < 0,001$) i saturację tlenem na poziomie $\geq 94\%$ (94,6% w porównaniu z 75,6%, $p < 0,001$) w porównaniu do pacjentów, którym podano epinefrynę po przybyciu pogotowia ratunkowego.

Pacjenci ci również rzadziej wymagali dodatkowego leczenia. Podanie dożylnie epinefryny, salbutamolu, intubacja i inne intensywne procedury były stosunkowo rzadkie, zwłaszcza u osób wcześniej leczonych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla epinefryny wg ChPL EpiPen Senior i ChPL EpiPen Jr.

Działania niepożądane związane z aktywacją receptorów alfa- i beta-adrenergicznych mogą obejmować objawy, takie jak tachykardia i nadciśnienie tętnicze oraz działania niepożądane z ośrodkowego układu nerwowego.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub częstość nieznana.

Tabela 10. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych epinefryną wg ChPL EpiPen Jr./Senior

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie miejsca wstrzyknięcia ¹	częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia lękowe	częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, drżenie	częstość nieznana
Zaburzenia serca	kardiomiopatia indukowana stresem (zespół tako-tsubo)	rzadko
	tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, dusznica bolesna, migotanie komór	częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, błądność, niedokrwienie obwodowe po przypadkowym wstrzyknięciu leku w rękę lub stopę	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	trudności w oddychaniu	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadmierna potliwość	częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie psychofizyczne	częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	przypadkowe skałeczenie igłą ²	częstość nieznana

¹ z danych po wprowadzeniu do obrotu znane są rzadko występujące przypadki ciężkich zakażeń skóry i tkanek miękkich, w tym martwiczego zapalenia powięzi i martwica mięśni spowodowane przez bakterie z rodzaju *Clostridium* (zgorzeł gazowa);

² przypadkowe wstrzyknięcia lub nieprawidłowe użycie mogą prowadzić do urazów w miejscu wstrzyknięcia skutkujących siniakami, krwawieniem, przebarwieniem, rumieniem lub uszkodzeniem układu kostnego

Szczególną ostrożność należy zachować podczas podawania epinefryny pacjentom z chorobami serca. Tym pacjentom, jak również pacjentom chorym na cukrzycę, nadczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze oraz osobom w podeszłym wieku, epinefrynę należy przepisywać tylko wówczas, gdy potencjalna korzyść uzasadnia możliwe ryzyko. U pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gruczolakami prostaty, powodującym zaleganie moczu w pęcherzu, hiperkalcemią i hipokaliemią, istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu epinefryny. U pacjentów z chorobą Parkinsona epinefryna może spowodować przemijające nasilenie objawów choroby, takich jak sztywność i drżenie.

Należy poinformować pacjenta i (lub) opiekuna o możliwości wystąpienia dwufazowej reakcji anafilaktycznej, która charakteryzuje się początkowym ustąpieniem objawów a następnie ich nawrotem kilka godzin później. U pacjentów z astmą, może występować zwiększone ryzyko ciężkiej reakcji anafilaktycznej. Zgłoszono przypadkowe wstrzyknięcia produktu w rękę lub stopę, które powodowały niedokrwienie obwodowe. Po przypadkowym wstrzyknięciu produktu pacjenci mogą wymagać leczenia. W przypadku pacjentów z grubą warstwą podskórnej tkanki tłuszczowej epinefryna może nie zostać wstrzyknięta domięśniowo i w związku z tym działanie leku nie będzie optymalne. Może być konieczne wstrzyknięcie dodatkowej dawki EpiPen.

EpiPen Jr. i EpiPen Senior zawierają sodu pirosiarczyn, który rzadko u podatnych osób, szczególnie u osób z astmą w wywiadzie, może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym objawy anafilaktyczne oraz skurcz

oskrzeli. Pacjenci z tymi stanami powinni zostać dokładnie poinformowani, w jakich okolicznościach należy stosować produkt EpiPen Jr./EpiPen Senior

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego EpiPen Jr. i Senior przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Jednak w komunikatach FDA z okresu 2018-2020 r. zwrócono uwagę na ostrożność i uważność w stosowaniu wnioskowanej epinefryny w autowstrzykiwaczu. FDA ostrzegało pacjentów, opiekunów i pracowników ochrony zdrowia, że w przypadku autowstrzykiwaczy EpiPen i EpiPen Jr oraz autoryzowanych wersji generycznych może wystąpić opóźnienie w iniekcji lub mogą one nie być w stanie prawidłowo wstrzykiwać leku, ze względu na awarię urządzenia wywołaną przez spontaniczną aktywację, spowodowaną użyciem siły bocznej w celu usunięcia niebieskiego zabezpieczenia/przycisku bezpieczeństwa; trudności z wyjęciem urządzenia z tuby nośnej lub błędy użytkownika autowstrzykiwacza³.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii epinefryną. Na dzień 04.04.2025 r. zgłoszono 15 624 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń (74%) pochodziła z regionu amerykańskiego, 14% stanowiły zgłoszenia z terenu Europy, 8% z Azji i 3% z Oceanii. Dla 38% zgłoszeń nie podano wieku pacjentów; podobna liczba zgłoszeń dotyczyła chorych w grupach wiekowych 18-44 i 45-64 lat (odpowiednio 19% i 17%). Więcej działań niepożądanych zgłoszono u kobiet (52%) niż u mężczyzn (34%); 14% zgłoszeń nie zawierało informacji o płci pacjenta.

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 5\%$) raportowane działania niepożądane wg WHO. Największy odsetek dotyczył kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21%) oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (17%).

Tabela 11. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu epinefryny wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 040 (21%)
nieefektywność leku	2 294
ból w miejscu podania	430
urazy związane z używaniem urządzenia	279
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4 848 (17%)
przypadkowa ekspozycja na produkt	1 253
wygasły termin przydatności	494
użycie poza wskazaniem	373
Problemy z produktem leczniczym	3 358 (12%)
awaria urządzenia	1 336
problem z jakością produktu	1 124
nieprawidłowe działanie produktu	394
Zaburzenia serca	2 839 (10%)
tachykardia	729
palpitacje	324
zatrzymanie akcji serca	314

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 04.04.2025

³ FDA alerts patients and health care professionals of EpiPen auto-injector errors related to device malfunctions and user administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-patients-and-health-care-professionals-epipen-auto-injector-errors-related-device> [dostęp 15.04.2025]

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było oszacowanie konsekwencji finansowych i zdrowotnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce, wynikających z zastosowania epinefryny (EpiPen Jr., 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.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji, w którym porównano wczesne podanie adrenaliny + SoC z brakiem wczesnego podania + SoC. Przez SoC należy rozumieć m.in. interwencję zespołu ratownictwa medycznego (ZRM) czy wizytę na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), w ramach których stosowana jest adrenalina. Wnioskodawca zaznacza, że komparator może być opisany jako opóźnione podanie adrenaliny.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów względem leku Adrenalina WZF, który był refundowany do końca 2024 roku (patrz dokument EpiPen CMA wnioskodawcy).

Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), roczny horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty preparatów EpiPen, pozostałe koszty SoC uznając za nieróżniące. Opis konsekwencji zdrowotnych na podstawie m.in. przeglądu systematycznego Armstrong 2013, badaniu Sampson 1992 czy Fleming 2015.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W ramach analizy wnioskodawca nie uwzględnił podawania leków, jedynie ich zakup i wymianę po upływie terminu ważności (24 miesiące w przypadku EpiPen Senior i 19 miesięcy w przypadku EpiPen Jr.). Dodatkowo analizy zwracają uwagę, że pacjent powinien być wyposażony w dwie dawki adrenaliny (np. WAO 2020, AAAAI 2023).

Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić koszty wnioskowanych produktów EpiPen, bez przeliczeń związanych z okresem ważności. Takie zestawienie kosztów można traktować jak koszty związane z leczeniem jednego napadu, które ewentualnie ulegną podwojeniu w przypadku konieczności powtórzenia podania adrenaliny we wstrzykiwaczu.

Konsekwencje zdrowotne patrz analiza kliniczna (4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa).

Tabela 12. Zestawienie kosztów EpiPen Jr. oraz EpiPen Senior [zł]

Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit	Odpłatność	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ	Koszt z p. wspólnej

Koszt EpiPen Jr. i EpiPen Senior z perspektywy NFZ wyniesie

W przypadku zakwalifikowania leku jako bezpłatnego dla specjalnych grup pacjentów, tj. pacjentów w wieku poniżej 18 lat, pacjentów powyżej 65 lat oraz kobiet w okresie ciąży i porodu, NFZ będzie ponosił całkowity koszt w wysokości

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na przedstawienie analizy konsekwencji kosztów oraz porównanie EpiPen + SoC vs. SoC wnioskodawca nie oszacował ceny progowej.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wczesnego podania adrenaliny + SoC nad SoC, zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Koszt wnioskowanego leku zgodny z art. 13 ust. 3 musiałby jednak wynosić 0 zł.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla analizy konsekwencji kosztów. Analiza wrażliwości obejmująca jeden scenariusz została przedstawiona dla dodatkowej analizy minimalizacji kosztów.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę konsekwencji kosztów oraz dodatkowo analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Roczny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Roczny horyzont czasowy
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	NIE	Analiza wrażliwości obejmująca jeden scenariusz została przedstawiona dla dodatkowej analizy minimalizacji kosztów

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna wskazuje na przewagę wczesnego podania adrenaliny nad podaniem jej przez ZRM lub personel SOR. W tym kontekście preferowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w ramach analizy wnioskodawca nie uwzględnił podawania leków, jedynie ich zakup i wymianę po upływie terminu ważności. Dodatkowo analizy zwracają uwagę, że pacjent powinien być wyposażony w dwie dawki adrenaliny (np. WAO 2020, AAAAI 2023).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł analiz umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji. Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie przeprowadzali obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych EpiPen Jr. i EpiPen Senior - wstrzykiwaczy zawierających epinefrynę stosowanych w leczeniu anafilaksji na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów oraz anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej dla preparatów EpiPen Junior i EpiPen Senior, uwzględniając wnioskowane wskazanie, oparto na:

- danych refundacyjnych dla preparatu Adrenalina WZF w okresie 01.07.2015 – 31.12.2024,

Produkt EpiPen Junior zawiera 150 µg epinefryny i jest przeznaczony dla pacjentów o masie ciała od 15 do 30 kg. Produkt EpiPen Senior, zawiera 300 µg epinefryny, jest przeznaczony dla pacjentów o masie ciała powyżej 30 kg. Poprzednio refundowany preparat zawierający epinefrynę (Adrenalina WZF) umożliwiał podanie wyłącznie dawki 300 µg tego leku. Na tej podstawie wnioskodawca przyjął, że produkt EpiPen Senior będzie stosowany w tej samej populacji, co preparat Adrenalina WZF, tj. u dzieci i dorosłych o masie ciała min. 30 kg.

Wnioskodawca oszacował także liczbę osobolat zaopatrzenia w epinefrynę dzięki produktom EpiPen Junior i EpiPen Senior, uwzględniając odpowiednio ich 19- i 24-miesięczny okres przydatności do użycia.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty interwencji – epinefryny – we wstrzykiwaczach EpiPen Junior oraz EpiPen Senior.

Założenia modelu

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca zakłada, że w scenariuszu istniejącym kontynuowana będzie refundacja Adrenaliny WZF, co nazywa scenariuszem pragmatycznym. Preparat Adrenalina WZF był objęty refundacją od 01.07.2015 do 31.12.2024. Koszt tego leku wnioskodawca przyjął za ostatnim obejmującym go Obwieszczeniem MZ z dnia 18.09.2024. Na potrzeby przygotowania analizy wnioskodawca założył, że ponowne włączenie Adrenaliny WZF do refundacji odbędzie się na takich samych warunkach, co uprzednio, przedstawiając tym samym stan na grudzień 2024 roku.

Aktualnie nie ma żadnego refundowanego preparatu zawierającego adrenalinę, który mógłby stanowić komparator dla wnioskowanej technologii. **Analitycy Agencji zwracają uwagę, że producent preparatu Adrenalina WZF zaprzestał jego wytwarzania oraz złożył wniosek o skrócenie obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.** W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił scenariusz, w którym nie ma refundowanego komparatora. Wyniki te zostały przedstawione w niniejszej AWA jako wariant zgodny z aktualną sytuacją refundacyjną.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 14. Populacja docelowa według wnioskodawcy

Liczba osobołat zaopatrzenia w adrenalinę	I rok	II rok

Ze względu na różne okresy ważności produktów leczniczych populację docelową przedstawiono jako osobolata. Termin ważności preparatów EpiPen Junior i EpiPen Senior wynosi odpowiednio 19 i 24 miesiące.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny	0	0		
Prawdopodobny	0	0		
Maksymalny	0	0		
Scenariusz nowy – koszt wnioskowanych preparatów				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty preparatu EpiPen Junior				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty preparatu EpiPen Senior				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów EpiPen Junior i EpiPen Senior spowoduje wzrost wydatków NFZ o [] w I roku i o [] w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca sumaryczną kwotę refundacji produktów leczniczych EpiPen Junior i EpiPen Senior wynosi [] w I roku i [] w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy – objęcie refundacją wnioskowanych produktów będzie się wiązało ze wzrostem wydatków o [] w I roku i [] w II roku refundacji. W scenariuszu istniejącym wnioskodawca zakłada dostępność, bez refundacji, Adrenaliny WZF. **Analitycy Agencji zwracają uwagę, że producent preparatu Adrenalina WZF zaprzestał jego wytwarzania oraz złożył wniosek o skrócenie obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.**

Wariant analizy zakładający kontynuację Adrenaliny WZF

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów EpiPen Jr. i EpiPen Senior w perspektywie NFZ, w wariantcie uwzględniającym kontynuację refundacji Adrenaliny WZF (scenariusz pragmatyczny, komparator niezgodny ze stanem na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) spowoduje wzrost wydatków NFZ o [] zł w I roku i o [] zł w II roku refundacji. Koszt refundacji wnioskowanych produktów leczniczych to [] zł w I roku i [] zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej refundacja spowoduje wzrost wydatków o [] zł w I roku i o [] zł w II roku, w tym koszt produktów leczniczych kolejno [] zł i [] zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 16. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	W scenariuszu istniejącym Wnioskodawca zakłada, że kontynuowana będzie refundacja Adrenaliny WZF, co nazywa scenariuszem pragmatycznym. Od stycznia 2025 roku Adrenalina WZF nie jest refundowana, tym samym na dzień złożenia wniosku prawidłowym komparatorem jest brak wczesnego podania adrenaliny. W związku z powyższym w rozdziale 6.2 przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych, w których brak jest refundowanego komparatora.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W analizie nie określono rocznej wielkości dostaw jako liczby opakowań, w przypadku objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowany poziom odpłatności to 50%. Podobnie jak Adrenalina WZF do końca 2024 r. wnioskowany lek mógłby być dostępny bezpłatnie dla pacjentów powyżej 65 r.ż., poniżej 18 r.ż. oraz kobiet w ciąży i porodu, po umieszczeniu go w wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 i 2 oraz w art. 43b ust. 1 ustawy o świadczeniach.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono prawdopodobne, maksymalne i minimalne wyniki oszacowania wpływu na budżet.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Ograniczenia analizy

- Wnioskodawca przyjął za „komparator pragmatyczny” nierefundowany i niewytwarzany w momencie składania wniosku preparat Adrenalina WZF – prawidłowym komparatorem jest brak podania adrenaliny.
- W związku z ograniczoną liczbą danych scenariusz minimalny analizy oparto na założeniu braku wzrostu zapotrzebowania rynkowego w kolejnych latach, w związku z czym liczba osobolat zaopatrzenia w pierwszym i drugim roku refundacji pozostanie taka sama. Dane NFZ wskazują na stale rosnącą liczbę osób doświadczających anafilaksji – założenie wnioskodawcy wydaje się mało prawdopodobne.
- W 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.
- Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym założył kontynuację refundacji Adrenaliny WZF, trwającej do końca 2024 roku. Producent preparatu zakończył jego wytwarzanie oraz złożył wniosek o skrócenie czasu refundacji produktu. Wnioskodawca przedstawił scenariusz istniejący tożsamy ze stanem na grudzień 2024 roku, zakładając ponowną refundację Adrenaliny WZF na identycznych warunkach.
- W scenariuszu istniejącym w perspektywie wspólnej założono wydatki pacjenta na Adrenalinę WZF ze 100% odpłatnością, przy czym produkt ten nie jest aktualnie dostępny w aptekach.
- [REDAKOWANE]
- Wnioskodawca przyjął ilość osobolat zaopatrzenia w epinefrynę za okresem przydatności do użycia produktów ją zawierających (założenie zużycia 2 produktów na rok) – części pacjentów przepisuje się standardowo dwa autowstrzykiwacze jednocześnie.
- Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości.
- Do uzupełnionych analiz nie dołączono zaktualizowanego dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie kalkulacji.
- Liczebność populacji docelowej szacowano wyłącznie w oparciu o dane refundacyjne [REDAKOWANE]. Nie analizowano danych epidemiologicznych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodu anafilaksji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi HTA, w celu potwierdzenia stabilności wyników należy przedstawić analizę wrażliwości dla parametrów, które obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki analizy podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych CEZ za 2024 rok oszacowano zapotrzebowanie na stosowanie adrenaliny w poszczególnych grupach wiekowych, biorąc pod uwagę zarówno preparaty refundowane, jak i nierefundowane. Przyjęto, że po objęciu refundacją EpiPen Jr. i EpiPen Senior wszyscy pacjenci będą stosować preparaty refundowane. Nie odnaleziono danych pozwalających oszacować jakie było zużycie adrenaliny u kobiet w okresie ciąży i porodu. Na podstawie danych GUS dot. urodzeń w 2023 i liczby kobiet w wieku rozrodczym oszacowano, że odsetek ten będzie zbliżony do 3% (zignorowano ciąży mnogie). Łączną długość trwania ciąży i porodu określono na 46 tygodni. Przyjęto, że w grupach 18-, 65+ oraz u kobiet w okresie ciąży i porodu preparaty EpiPen będą darmowe dla pacjentów, natomiast dla pozostałych grup będą dostarczane z odpłatnością 50%.

Oszacowane roczne koszty zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów refundacji EpiPen Jr. i EpiPen Senior [zł]

Grupa pacjentów	Liczba podań	Koszt EpiPen per. NFZ	Koszt EpiPen per. wspólna
0-17			
18-64			
65+			
ciąża i połóg			
SUMA			

Refundacja EpiPen Jr. i EpiPen Senior, w tym bezpłatnie dla pacjentów 18-, 65+ oraz kobiet w okresie ciąży i połogu, będzie wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ na poziomie . Koszty z perspektywy wspólnej wyniosą .

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku EpiPen Jr. / EpiPen Senior (epinefryna) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „EpiPen Jr. / EpiPen Senior”, „Epi-Pen” oraz „epinephrine”. Odnaleziono trzy opublikowane rekomendacje refundacyjne, tj. francuską HAS 2019, australijską PBAC 2016 oraz nowozelandzką Pharmac 2022.

Zarówno francuska rekomendacja HAS 2019, jak i nowozelandzka Pharmac 2022 podkreślają zasadność finansowania epinefryny w postaci autowstrzykiwaczy EpiPen w populacji z ciężkimi reakcjami alergicznymi, z objawami wstrząsu anafilaktycznego. Rekomendacje HAS 2019 podkreślają istotną wartość terapeutyczną wnioskowanej technologii proponując stawkę refundacyjną na poziomie 65% a zalecenia Pharmac 2022 wskazują, że pacjent powinien otrzymać receptę na refundowaną technologię, gdy doświadczył już wcześniej anafilaksji lub zgodnie z oceną jakiegokolwiek lekarza istniejącym ryzykiem anafilaksji. W obu przypadkach pacjent powinien otrzymać 2 autowstrzykiwacze.

Z kolei, australijski komitet PBAC 2016 nie zarekomendował refundacji ww. technologii m.in. z powodu zbyt wysokich kosztów w stosunku do technologii alternatywnych. Jednakże zgodnie z aktualnym schematem PBS i rekomendacjami do innych technologii stosowanych w anafilaksji, pacjenci mają dostęp do refundowanej epinefryny m.in. w postaci autowstrzykiwaczy jak EpiPen.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego EpiPen Jr. / EpiPen Senior (epinefryna)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
Pharmac 2022 (Nowa Zelandia)	Pacjenci z kolejną ciężką reakcją alergiczną (anafilaksją) lub ze znacznym ryzykiem jej wystąpienia	Pozytywna rekomendacja Nowozelandzka agencja Pharmac rekomenduje refundację autowstrzykiwaczy adrenaliny EpiPen i EpiPen Jr. Decyzja ta miała na celu poprawę jakości życia pacjentów zagrożonych anafilaksją. Główne kryteria kwalifikacji do leczenia: • pacjenci, którzy doświadczyli wcześniejszej reakcji anafilaktycznej skutkującej hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym; • pacjenci będący w znacznym ryzyku anafilaksji wg oceny odpowiedniego praktyka/lekarza (ang. practitioner). Początkowo pacjent może otrzymać maks. 2 urządzenia na receptę. Wejście w życie decyzji: 1 lutego 2023 r. Dodatkowe zmiany po konsultacjach społecznych: • usunięcie wymogu zaangażowania specjalisty (ang. specialist; np. alergologa) w ocenę ryzyka anafilaksji; teraz każdy odpowiedni praktyk (ang. practitioner; np. lekarz pierwszego kontaktu) może dokonać takiej oceny (ułatwienie dostępu do leku – pacjent nie musi już czekać na wizytę u specjalisty); • aktualizacja ograniczenia finansowania, aby umożliwić dostęp do maks. 2 urządzeń na receptę oraz wymianę do 2 urządzeń przed upływem terminu ważności lub po użyciu w leczeniu anafilaksji; • zniesiono limit liczby EpiPen dostępnych w szpitalach.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		Pharmac współpracuje z organizacjami takimi jak Allergy New Zealand oraz dostawcą, aby zapewnić odpowiednie wsparcie edukacyjne i zasoby dla pacjentów, ich rodzin oraz pracowników służby zdrowia.
HAS 2019 (Francja)	Pacjenci z ciężkimi reakcjami alergicznymi (z objawami wstrząsu anafilaktycznego) wywołanymi m.in. ukąszeniami/użądleniami owadów, pokarmem, lekami lub innymi alergenami, a także z anafilaksją idiopatyczną lub wstrząsem anafilaktycznym wywołanym wysiłkiem fiz.	Pozytywna rekomendacja Komisja uznała, że EPIPEN (adrenalina; automatyczny wstrzykiwacz jednorazowy [autostrzykawką] 0,15 mg/0,3 ml oraz 0,30 mg/0,3 ml) nadal zapewnia istotną wartość terapeutyczną w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych i zaleciła utrzymanie jego refundacji w ramach francuskiego systemu ubezpieczeń społecznych. Komisja przeprowadziła ocenę w celu odnowienia wpisu EPIPEN na listę leków refundowanych. EPIPEN jest wskazany w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny) wywołanych przez ukąszenia lub użądlenia owadów, pokarmy, leki lub inne alergeny, a także w leczeniu idiopatycznego wstrząsu anafilaktycznego lub wywołanego wysiłkiem fizycznym. Proponowana stawka refundacji to 65%. Decyzja podtrzymująca stanowisko z 2014 r. <i>Uzasadnienie</i> Komisja zwraca uwagę, że w zakresie: • skuteczności ocenianej technologii: przeprowadzona metaanaliza Cochrane'a nie dostarczyła jednoznacznych dowodów na skuteczność adrenaliny w leczeniu anafilaksji z powodu braku badań kontrolowanych z placebo; • bezpieczeństwa: dane gromadzone od 24 lipca 2013 do 26 lipca 2017 nie wykazały nowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem technologii EPIPEN; • zaleceń/rekomendacji: ○ należy zadbać o to by pacjenci mieli zawsze przy sobie 2 autostrzykawkę EPIPEN oraz byli odpowiednio przeszkoleni w zakresie ich użycia; ○ najbliższe otoczenie pacjenta (rodzina, personel medyczny, nauczyciele) powinno być przeszkolone w zakresie prawidłowego stosowania EPIPEN w sytuacjach nagłych.
PBAC 2016 (Australia)	Pacjenci z ostrą reakcją alergiczną, z anafilaksją	Negatywna rekomendacja Komitet postanowił nie rekomendować autostrzykawkę z adrenaliną EpiPen 300 mikrogramów/0,3 ml i EpiPen Jr. 150 mikrogramów/0,3 ml (Alphapharm Pty Limited) do sekcji Prescriber Bag w ramach australijskiego programu Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) jako alternatywy dla już istniejących opcji leczenia. Wcześniej, od 2003 r. produkt był zalecaną opcją ze względu na brak jakiegokolwiek alternatywy. Jednak zgodnie z aktualną treścią PBS⁴, jak również treścią rekomendacji refundacyjnej dla innego produktu w postaci autostrzykawk Jext⁵, produkty lecznicze EpiPen oraz EpiPen Jr. są obecnie opcjami refundowanymi we wskazaniu znaczne ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. <i>Uzasadnienie</i> Wśród głównych argumentów decyzji wskazywano, m.in.: • zbyt wysoki koszt w porównaniu z tradycyjnymi ampułkami adrenaliny, co nie uzasadniało refundacji (koszt autostrzykawk był ok. 40 razy wyższy niż samych ampulek); • brak dowodów klinicznych potwierdzających wyższość autostrzykawk pod względem łatwości i szybkości podania oraz zmniejszenia ryzyka przedawkowania; • brak badań klinicznych w samym wniosku refundacyjnym, opierał się on jedynie na korespondencji organizacji alergologicznych (Allergy & Anaphylaxis Australia oraz Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy) i przykładach dot. użycia autostrzykawk w aptekach na pokładach samolotów; • PBAC uznał ampulkę adrenaliny za właściwy komparator i stwierdził, że twierdzenie o łatwiejszym i szybszym podaniu leku w postaci autostrzykawk nie jest poparte dostatecznymi dowodami.

HAS, Haute Autorité de Santé; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme

⁴ PBS adrenaline (epinephrine) 300 microgram/0.3 ml injection, 0.3 ml pen device <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/8698T> [dostęp 03.04.2025]

⁵ Public Summary Document (PSD) July 2024 PBAC Meeting. Adrenaline (Epinephrine); I.M. injection 150 micrograms in 0.15 mL (as acid tartrate) single dose syringe auto injector, I.M. injection 300 micrograms in 0.3 mL (as acid tartrate) single dose syringe auto injector; Jext®, Jnr, Jext® <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/adrenaline-epinephrine-PSD-July-2024> [dostęp 03.04.2025]

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 19. Warunki finansowania produktu EpiPen Jr. w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bułgaria	ND	ND		
Chorwacja	TAK	TAK		
Cypr	ND	ND		
Czechy	TAK	TAK		
Dania	TAK	TAK		
Estonia	TAK	TAK		
Finlandia	TAK	TAK		
Francja	ND	ND		
Grecja	ND	ND		
Hiszpania	TAK	TAK		
Holandia	TAK	TAK		
Irlandia	TAK	TAK		
Islandia	TAK	TAK		
Liechtenstein	ND	ND		
Litwa	TAK	TAK		
Luksemburg	TAK	TAK		
Łotwa	TAK	NIE		
Malta	ND	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	TAK		
Portugalia	TAK	TAK		
Rumunia	TAK	TAK		
Słowacja	ND	ND		
Słowenia	TAK	TAK		
Szwajcaria	TAK	TAK		
Szwecja	TAK	TAK		
Węgry	TAK	NIE		
Włochy	TAK	TAK		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy EpiPen Jr. w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 21 krajach spośród 30 krajów UE i EFTA.

. W dwóch krajach (Łotwa i Węgry) lek jest dostępny w obrocie, ale nie jest refundowany.

Tabela 20. Warunki finansowania produktu EpiPen Senior w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bułgaria	ND	ND		
Chorwacja	TAK	TAK		
Cypr	ND	ND		
Czechy	TAK	TAK		
Dania	TAK	TAK		
Estonia	TAK	TAK		
Finlandia	TAK	TAK		
Francja	ND	ND		
Grecja	ND	ND		
Hiszpania	TAK	TAK		
Holandia	TAK	TAK		
Irlandia	TAK	TAK		
Islandia	TAK	TAK		
Liechtenstein	ND	ND		
Litwa	TAK	TAK		
Luksemburg	TAK	TAK		
Łotwa	TAK	NIE		
Malta	ND	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	TAK		
Portugalia	TAK	TAK		
Rumunia	TAK	TAK		
Słowacja	ND	ND		
Słowenia	TAK	TAK		
Szwajcaria	TAK	TAK		
Szwecja	TAK	TAK		
Węgry	TAK	NIE		
Włochy	TAK	TAK		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy EpiPen Jr. w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 21 krajach spośród 30 krajów UE i EFTA.

. W dwóch krajach (Łotwa i Węgry) lek jest dostępny w obrocie, ale nie jest refundowany.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.03.2025 r., znak PLR.4500.182.2025.4.RBO/PLR.4500.183.2025.4.RBO (data wpływu do AOTMiT 06.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- EpiPen Jr. (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613366;
- EpiPen Senior (epinefryna), roztwór do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613373;

w kategorii w aptecę na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym obecnie nie ma refundowanej technologii opcjonalnej dla wnioskowanej.

Komparatorem uwzględnionym przez wnioskodawcę jest brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu lub ampulko-strzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego połączony ze standardową terapią (opóźnione podanie adrenaliny przez personel medyczny) oraz nierefundowana już Adrenalina WZF (roztwór do wstrzykiwań).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa epinefryny w postaci autowstrzykiwaczy (EpiPen Jr./Senior) w populacji pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), włączono:

- badania pierwotne i wtórne uwzględnione we wniosku refundacyjnym dla preparatu Adrenalina WZF z 2015 roku, tj. pięć przeglądów systematycznych (Dhami 2014, Armstrong 2013, Sheikh 2012, Sheikh 2009, Choo 2007) oraz 11 badań pierwotnych, w tym 2 RCT oceniające bezpieczeństwo (Simons 2002, Simons 1998) oraz 9 badań obserwacyjnych (Fleming 2015, Simons 2009, Gold 2000, Topal 2013, Gallagher 2011, Bock 2001, Pumphrey 2000, Sampson 1992, Campbell 2015);
- 2 nowe przeglądy systematyczne z metaanalizą, tj. Patel 2021 i Miles 2021;
- 2 nowe badania obserwacyjne, retrospektywne uwzględniające populację pediatryczną, tj. Short 2024 i Andrew 2018.

Nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego umożliwiającego bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z analizowanym komparatorem, tj. porównującego zastosowanie epinefryny z placebo, brakiem jakiegokolwiek interwencji lub wykorzystaniem innego, podobnie działającego leku bądź epinefryny w innej formie niż wnioskowana. Jednak jak wskazują wyniki przeglądu Cochrane'a Sheikh 2012, uwzględnienie grupy kontrolnej przyjmującej placebo w leczeniu anafilaksji byłoby nieetyczne i tego rodzaju badania nie powinny być przeprowadzane w przypadku anafilaksji.

Mając na uwadze powyższe wnioskodawca przedstawił wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny w autowstrzykiwaczu w oparciu o zestawienie opisowe/jakościowe danych z ww. przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz badań obserwacyjnych. Nie przeprowadzono dodatkowych porównań pośrednich.

Skuteczność i bezpieczeństwo epinefryny w opracowaniach wtórnych

Odnalezione badania wtórne, zarówno w ramach strategii sprzed 2015 r., jak i jej aktualizacji, wskazują, że mimo braku badań randomizowanych, autowstrzykiwacze z epinefryną (adrenaliną) są powszechnie zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku anafilaksji ze względu na ich działanie ratujące życie.

Metaanaliza Patel 2021 wykazała, że jedynie 8% reakcji anafilaktycznych niezależnie od ich wyzwalacza wymagało więcej niż jednej dawki epinefryny (7,67% [95%CI: 6,41; 9,14]). Zbliżony odsetek odnotowano dla pokarmowych reakcji anafilaktycznych głównie w populacji pediatrycznej (7,27% [95%CI: 5,80; 9,09]) i nieco większy dla reakcji wywołanych przez jad głównie wśród dorosłych pacjentów (10,49% [95%CI: 6,24; 17,11]).

W przeglądzie Miles 2021 wykazano, że w warunkach przedszpitalnych średni odsetek użycia epinefryny wśród dzieci wynosił 8,78% (95%CI: 4,87; 15,33, $p<0,01$) a u dorosłych wynik ten nie był istotny statystycznie (3,84% [95%CI: 1,48; 9,59], $p>0,05$). W przypadku populacji pediatrycznej, bardziej prawdopodobne było użycie epinefryny u starszych dzieci niż u młodszych (~7 vs ~4 r.ż., $p=0,008$) i rzadziej obserwowano ryzyko hospitalizacji po zastosowaniu epinefryny (17 vs 43%, $p<0,001$). Zestawiając populację dzieci z dorosłymi, użycie epinefryny w warunkach przedszpitalnych, przed interwencją pogotowia ratunkowego, było istotnie wyższe u dzieci (20,98% [95%CI: 16,38; 26,46] vs 7,17% [95%CI: 2,71; 17,63], $p=0,0027$). Jednak trzeba podkreślić, że uwzględnione w Miles 2021 badania dot. głównie populacji pediatrycznej. Z kolei, w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego średnia częstość stosowania epinefryny w populacji dzieci oscylowała w granicach 9,23% (95%CI: 3,60; 21,69; $p<0,01$). W przeglądzie tym odniesiono się również do występowania reakcji dwufazowych, tj. nawrotu objawów anafilaktycznych przez określony czas po podaniu pierwszej dawki epinefryny. Wynik metaanalizy Miles 2021 ($n=12$ badań) wskazywał na częstość reakcji dwufazowych wśród wszystkich przypadków anafilaksji na poziomie 3,92% (95%CI: 2,88; 5,32; $p=0,01$). W jednym z ww. badań Liu 2020, ryzyko reakcji dwufazowych wzrastało przy opóźnionym podaniu epinefryny (np. na oddziale ratunkowym – OR=3,72 [95%CI: 1,36; 10,14; $p=0,007$], opóźnienie powyżej 30 minut – OR=3,39 [95%CI: 1,13; 10,18; $p=0,02$]).

W przeglądzie Miles 2021 raportowano również przypadki śmiertelne anafilaksji (0,2-2,9%), ale nie wykazano ich bezpośredniego, jednoznacznego związku z brakiem lub opóźnieniem podania epinefryny. Jedynie w badaniu Pouessel 2019, zwrócono uwagę, że w większości zgony u dzieci po podaniu epinefryny wiązały się z opóźnionym leczeniem, tj. wstrzyknięcie ponad 30 minut od objawów.

W przeglądach systematycznych uwzględnionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla Adrenalina WZF z 2015 r. zwracano w dużej mierze uwagę na brak rzetelnych badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa epinefryny w porównaniu z innymi interwencjami w leczeniu anafilaksji. W przeglądzie systematycznym Dhami 2014 stwierdzono na podstawie danych rejestrowych zgonów i serii przypadków, że szybkie podanie domięśniowej adrenaliny w udo jako najszybszą formę leczenia pierwszego rzutu anafilaksji. Należy jednak zwrócić uwagę, że przy niektórych chorobach współistniejących jak np. astma może dojść do zgonu pacjenta, nawet jeśli adrenalina była podana prawidłowo. Inne drogi podania (np. podskórna) są znacznie mniej skuteczne w kontekście szybkiej interwencji. W przeglądzie Armstrong 2013 oceniającym kwestię przepisywania autowstrzykiwaczy z adrenaliną, podobnie jak w Dhami 2014 podkreślano, że chociaż brakuje jednoznacznych wyników dotyczących skuteczności adrenaliny, dane sugerują, że wczesne jej podanie może być korzystne w leczeniu anafilaksji. Przegląd Cochrane'a (Sheikh 2009, aktualizacja Sheikh 2012) wskazywał, że autowstrzykiwacze z adrenaliną są powszechnie zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku anafilaksji ze względu na ich potencjalnie ratujące życie działanie. Przegląd Choo 2007 odnosił się do strategii długofalowego leczenia anafilaksji i wskazywał, że nie ma wysokiej jakości dowodów na ich skuteczność.

Skuteczność i bezpieczeństwo epinefryny w badaniach pierwotnych

Jednoośrodkowe badania retrospektywne włączone w wyniku aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy dotyczyły populacji pediatrycznej, odpowiednio poniżej 18 r.ż. – Short 2024 ($n=292$) i poniżej 16 r.ż. – Andrew 2018 ($n=2137$). W obu badaniach pacjenci otrzymywali epinefrynę domięśniowo przed przybyciem do szpitala (samodzielnie, np. autowstrzykiwacz) lub w trakcie pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym.

W badaniu Short 2024 jednym z głównych punktów końcowych było wystąpienie reakcji dwufazowej. Reakcje te odnotowano u ok. 3% badanych (10/292 pacjentów). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy rodzajem alergenu a rozwojem reakcji dwufazowej ($p=0,97$) oraz istotnej różnicy w średniej liczbie kategorii objawów obecnych na początku anafilaksji między grupami pacjentów z reakcją dwufazową i bez reakcji ($p=0,38$). Wykazano również brak istotnych różnic w czasie do pierwszej dawki epinefryny ($p=0,90$) a ewentualnym wystąpieniem ww. reakcji. Pacjenci, u których na początku epizodu anafilaktycznego wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego, byli znacznie bardziej narażeni na utrzymywanie się objawów po podaniu epinefryny ($p=0,01$). Podobnie pacjenci, którzy doświadczyli więcej niż 3 kategorii objawów, byli o ponad 3 razy bardziej narażeni na utrzymywanie się objawów anafilaksji w porównaniu z osobami, które doświadczyły tylko jednej kategorii objawów (OR=3,45; 95%CI: 1,28; 9,30). W badaniu tym wykazano również konieczność przyjęcia jednej dodatkowej dawki epinefryny u 11% pacjentów.

W badaniu Andrew 2018 jednym z istotnych punktów końcowych była częstość stosowania epinefryny oraz zmiana parametrów życiowych potencjalnych pacjentów. Częstość podawania epinefryny przed przybyciem pogotowia ratunkowego skorygowana o wiek wzrosła w okresie objętym badaniem (2008-2016 r.) z 7,3 do 24,7 zgłoszeń na 100 000 osobolat ($p<0,001$). Łącznie 62% ($n=1333$) pacjentów zastosowało epinefrynę w autowstrzykiwaczu przed przybyciem pogotowia ratunkowego, a dodatkowe 2% ($n=51$) epinefrynę podawaną przez lekarza rodzinnego. Ponad 45% ($n=964$) otrzymało epinefrynę domięśniowo po przyjeździe pogotowia a blisko 8% pacjentów ($n=176$) otrzymało epinefrynę zarówno przed (autowstrzykiwacz), jak i ponownie po przybyciu pogotowia ratunkowego. Spośród 110 pacjentów, którym wcześniej przepisano autowstrzykiwacz, ale

którzy nie zastosowali go przed przybyciem pogotowia ratunkowego, niemal wszyscy (n=109) otrzymali epinefrynę od ratowników po przybyciu pogotowia. Pacjenci, którym podano epinefrynę przed przybyciem pogotowia częściej mieli parametry życiowe w granicach normy w porównaniu do pacjentów, którym podano epinefrynę po przybyciu pogotowia ratunkowego (biorąc pod uwagę prawidłową akcję serca [84,2% w porównaniu z 66,4%, $p<0,001$], prawidłowe skurczowe ciśnienie krwi [92,7% w porównaniu z 76,6%, $p<0,001$], normalną częstość oddechów [90,5% w porównaniu z 79,2%, $p<0,001$] i saturację tlenem na poziomie $\geq 94\%$ [94,6% w porównaniu z 75,6%, $p<0,001$].

W badaniach uwzględnionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla Adrenalina WZF z 2015 r., większość wyników podkreślała istotną skuteczność adrenaliny (m.in. we wstrzykiwaczu) w łagodzeniu objawów anafilaksji, pod warunkiem jej wczesnego podania. Mimo pewnych działań niepożądanych, stosowanie adrenaliny było bezpieczne, a korzyści przewyższały potencjalne ryzyko. W badaniu Fleming 2015 wczesne podanie adrenaliny wiązało się z redukcją czasu hospitalizacji i szansą przyjęcia do szpitala wśród pacjentów dorosłych (OR=0,27 [95%CI: 0,15;0,52]; $p<0,001$), a osoby, które miały przy sobie autowstrzykiwacz miały istotnie statystycznie większą szansę na jej wczesne podanie w momencie wystąpienia anafilaksji niż osoby, który nie posiadały autowstrzykiwacza (OR=12,67 [95%CI: 4,46; 35,96]; $p<0,001$). W badaniu Simons 2009, adrenalina podana w autowstrzykiwaczu u dorosłych poprawiała objawy anafilaksji (u 40% uczestników wystąpiła poprawa oddychania, a 74% pacjentów doświadczało ustąpienia objawów w ciągu 30 minut). W przypadku badania Gold 2000, osoby, które użyły adrenaliny w autowstrzykiwaczu, rzadziej były hospitalizowane, w porównaniu do tych, którzy nie podali adrenaliny na czas. W badaniach na populacji dzieci i dorosłych Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000 wykazano, że opóźnienie podania adrenaliny lub jej brak miały związek ze śmiertelnością. Natomiast w badaniach Topal 2013 i Gallagher 2011 mimo przepisano autowstrzykiwacza, wielu pediatrycznych pacjentów nie używało adrenaliny, co mogło świadczyć o braku edukacji lub opóźnieniu w działaniu. RCT Simons 1998 dotyczyło głównie parametrów farmakokinetycznych epinefryny i jej różnych dróg podania, wskazując, że w populacji dzieci preferowana jest epinefryna domięśniowa niż podskórna. Jednocześnie zarówno RCT Simons 1998, jaki RCT Simons 2002 (populacji dzieci) oraz badanie Campbell 2015 odnosiły się do kwestii bezpieczeństwa stosowania adrenaliny. Zgodnie z nimi, adrenalina podawana domięśniowo w autowstrzykiwaczu jest bezpieczna, a zdarzenia niepożądane są zwykle przemijające i łagodne. Ryzyko poważnych zdarzeń, w tym sercowo-naczyniowych, jest znacznie niższe niż przy podaniu dożylnym.

Bezpieczeństwo EpiPen (epinefryny) na podstawie innych źródeł

Zgodnie z bazą WHO, najczęściej raportowane działania niepożądane dotyczą głównie kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21%); urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (17%); problemy z produktem leczniczym (12%, np. awarie wstrzykiwacza) oraz zaburzenia serca (10%, np. tachykardia).

Zgodnie z ChPL EpiPen Jr. i Senior, szczególną ostrożność należy zachować podczas podawania epinefryny pacjentom z chorobami serca. Tym pacjentom, jak również chorym na cukrzycę, nadczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze oraz w podeszłym wieku, epinefrynę należy przepisywać tylko wówczas, gdy potencjalna korzyść uzasadnia możliwe ryzyko.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono polskie wytyczne PTGHiŻDz z 2015 roku, PTA z 2022 roku, PTP z 2024 roku, wytyczne europejskie EEACI i ERC z 2021 roku, brytyjskie NICE z 2021 roku, RCUK z 2021 roku, BSACI z 2023, irlandzkie IAEM z 2022 roku, niemieckie DGAKI z 2021 roku, japońskie JSPACI z 2020 roku, amerykańskie AAP z 2017 roku, WMS z 2022 roku, AAAAI z 2023 roku oraz trzy dokumenty z wytycznymi ASCIA z 2024 i 2025 roku (Australazja), dotyczące postępowania w nagłej anafilaksji oraz przepisywania produktów zawierających epinefrynę.

Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie domięśniowej iniekcji epinefryny – niezwłocznie po rozpoznaniu anafilaksji. Epinefryna powinna być podana przez jakimkolwiek innym lekiem i nie może być zastąpiona przez inną substancję. Epinefryna pozostaje lekiem pierwszego rzutu we wszystkich populacjach, także w przypadku małych dzieci i kobiet w ciąży. Czynnikiem decydującym o wielkości dawki jest masa ciała. W przypadku wątpliwości, co do zasadności podania epinefryny lub wielkości dawki należy podać lek – potencjalne korzyści znacznie przeważają ryzyko.

Podanie epinefryny dożylnie jest bardziej ryzykowne i powinno mieć miejsce w warunkach szpitalnych; podanie podskórne wiąże się z niewystarczającą absorpcją i skutkuje opóźnionym działaniem. Kluczowym postępowaniem w każdych okolicznościach pozostaje jak najszybsze podanie domięśniowe epinefryny, również

przezsamego pacjenta, opiekunów lub świadków epizodu anafilaksji. Wytyczne zalecają przepisywanie pacjentom narażonym na anafilaksję jednego lub więcej autowstrzykiwaczy zawierających epinefrynę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Koszt EpiPen Jr. i EpiPen Senior z perspektywy NFZ wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [REDAKTOWANE]. Dopłata pacjenta wyniesie [REDAKTOWANE] do każdego opakowania leku.

W przypadku zakwalifikowania leku jako bezpłatnego dla specjalnych grup pacjentów, tj. pacjentów w wieku poniżej 18 lat, pacjentów powyżej 65 lat oraz kobiet w okresie ciąży i porodu, NFZ będzie ponosił całkowity koszt w wysokości [REDAKTOWANE]

Ze względu na przedstawienie analizy konsekwencji kosztów oraz porównanie EpiPen + SoC vs. SoC wnioskodawca nie oszacował ceny progowej.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wczesnego podania adrenaliny + SoC nad SoC, zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Koszt wnioskowanego leku zgodny z art. 13 ust. 3 musiałby jednak wynosić 0 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych EpiPen Junior i EpiPen Senior - wstrzykiwaczy zawierających epinefrynę stosowanych w leczeniu anafilaksji na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów oraz anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktów EpiPen Junior i EpiPen Senior spowoduje wzrost wydatków NFZ o [REDAKTOWANE] w I roku i o [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca sumaryczną kwotę refundacji produktów leczniczych EpiPen Junior i EpiPen Senior wynosi [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy – objęcie refundacją wnioskowanych produktów będzie się wiązało ze wzrostem wydatków o [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca zakłada dostępność, bez refundacji, Adrenaliny WZF. **Analitycy Agencji zwracają uwagę, że producent preparatu Adrenalina WZF zaprzestał jego wytwarzania oraz złożył wniosek o skrócenie obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.**

Na podstawie danych CEZ za 2024 rok oszacowano zapotrzebowanie na stosowanie adrenaliny w poszczególnych grupach wiekowych, biorąc pod uwagę zarówno preparaty refundowane, jak i nierefundowane. Przyjęto, że po objęciu refundacją EpiPen Jr. i EpiPen Senior wszyscy pacjenci będą stosować preparaty refundowane. Przyjęto, że w grupach 18-, 65+ oraz u kobiet w okresie ciąży i porodu preparaty EpiPen będą darmowe dla pacjentów, natomiast dla pozostałych grup będą dostarczane z odpłatnością 50%.

Refundacja EpiPen Jr. i EpiPen Senior, w tym bezpłatnie dla pacjentów 18-, 65+ oraz kobiet w okresie ciąży i porodu, będzie wiązać się z dodatkowymi wydatkami NFZ na poziomie [REDAKTOWANE]. Koszty z perspektywy wspólnej wyniosą [REDAKTOWANE].

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy opublikowane rekomendacje refundacyjne, tj. francuską HAS 2019, australijską PBAC 2016 oraz nowozelandzką Pharmac 2022.

Zarówno francuska rekomendacja HAS 2019, jak i nowozelandzka Pharmac 2022 podkreślają zasadność finansowania epinefryny w postaci autowstrzykiwaczy EpiPen w populacji z ciężkimi reakcjami alergicznymi, z objawami wstrząsu anafilaktycznego. Rekomendacje HAS 2019 podkreślają istotną wartość terapeutyczną wnioskowanej technologii proponując stawkę refundacyjną na poziomie 65% a zalecenia Pharmac 2022 wskazują, że pacjent powinien otrzymać receptę na refundowaną technologię, gdy doświadczył już wcześniej anafilaksji lub zgodnie z oceną jakiegokolwiek lekarza istniejącym ryzykiem anafilaksji. W obu przypadkach pacjent powinien otrzymać 2 autowstrzykiwacze.

Z kolei, australijski komitet PBAC 2016 nie zarekomendował refundacji ww. technologii m.in. z powodu zbyt wysokich kosztów w stosunku do technologii alternatywnych. Jednakże zgodnie z aktualnym schematem PBS i rekomendacjami do innych technologii stosowanych w anafilaksji, pacjenci mają dostęp do refundowanej epinefryny m.in. w postaci autowstrzykiwaczy jak EpiPen.

10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna wskazuje na przewagę wczesnego podania adrenaliny nad podaniem jej przez ZRM lub personel SOR. W tym kontekście preferowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów, natomiast wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji oraz dodatkowo analizę minimalizacji kosztów względem nier refundowanego komparatora. Model wnioskodawcy nie uwzględniał podawania leku, a jedynie wymianę po upływie terminu ważności. Ostatecznie uznano, że analiza wnioskodawcy nie spełnia wymogów opisanych w § 5 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna wskazuje na przewagę wczesnego podania adrenaliny nad podaniem jej przez ZRM lub personel SOR. W tym kontekście preferowaną techniką analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów, natomiast wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji oraz dodatkowo analizę minimalizacji kosztów względem nierefundowanego komparatora.

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości w analizie wpływu na budżet. Zgodnie z wytycznymi HTA, w celu potwierdzenia stabilności wyników należy przedstawić analizę wrażliwości dla parametrów, które obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki analizy podstawowej.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Andrew 2018	Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Smith K. Pediatric Anaphylaxis in the Prehospital Setting: Incidence, Characteristics, and Management. <i>Prehosp Emerg Care</i> . 2018 Jul-Aug;22(4):445-451.
Miles 2021	Miles LM, Ratnarajah K, Gabrielli S, Abrams EM, Protudjer JLP, Bégin P, Chan ES, Upton J, Wasserman S, Watson W, Gerdtts J, Ben-Shoshan M. Community Use of Epinephrine for the Treatment of Anaphylaxis: A Review and Meta-Analysis. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2021 Jun;9(6):2321-2333.
Patel 2021	Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, Turner PJ. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2021 Nov;148(5):1307-1315.
Short 2024	Short HB, Walters B, Fabi M et al. Evaluating Practice Patterns of Observation Periods Following Epinephrine Administration for Anaphylaxis Among Pediatric Patients. <i>Cureus</i> . 2024;16(9):e69419. Published 2024 Sep 14.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAAI 2014	AAAAI. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: A practice parameter. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 113(6), 599–608. 2014 https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.10.007 [dostęp 08.04.2025]
AAAAI 2023	Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 132(2), 124–176. 2023 https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.015 [dostęp 08.04.2025]
AAP 2017	AAP. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. <i>Pediatrics</i> , 139(3), e20164006. 2017 https://doi.org/10.1542/peds.2016-4006 [dostęp 08.04.2025]
ACSQHC 2021	ACSQHC. Acute Anaphylaxis Clinical Care Standard. Australian Commission on Safety & Quality in Health Care. 2021. https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2021-11/Acute-Anaphylaxis-Clinical-Care-Standard-2021.pdf [dostęp 08.04.2025]
ASCIA 2024	ASCIA. Guidelines for health professionals. Acute management of anaphylaxis — Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). 2024. https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines [dostęp 08.04.2025]
ASCIA 2024	ASCIA. Guidelines for health professionals. Acute Management of Anaphylaxis in Pregnancy — Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. 2024. https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-in-pregnancy?highlight=Wvjll0= [dostęp 08.04.2025]
ASCIA 2025	ASCIA. Guidelines for health professionals. Adrenaline (Epinephrine) Device Prescription — Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. 2025. https://www.allergy.org.au/hp/anaphylaxis/adrenaline-device-prescription [dostęp 08.04.2025]
BSACI 2023	BSACI. Adrenaline auto-injector prescription for patients at risk of anaphylaxis: BSACI guidance for primary care. <i>Clinical & Experimental Allergy</i> , 53(9), 951–954. 2023. https://doi.org/10.1111/cea.14325 [dostęp 08.04.2025]
DGAKI 2021	DGAKI. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. <i>Allergo Journal International</i> , 30(1), 1–25. 2021. https://doi.org/10.1007/s40629-020-00158-y [dostęp 08.04.2025]
EEACI 2021	European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. 2022. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). <i>Allergy</i> , 77(2), 357–377. https://doi.org/10.1111/all.15032 [dostęp 08.04.2025]
ERC 2021	European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. <i>Resuscitation</i> , 161, 1–60. 2021. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003 [dostęp 08.04.2025]
HAS 2019	HAS. 2019. EPIPEN (adrénaline/ épinéphrine). Commission De La Transparence Avis 3 avril 2019. https://www.has-sante.fr/icms/c_2966046/en/epipen-adrenaline/-epinephrine [dostęp 03.04.2025]
IAEM 2022	IAEM Clinical Guideline Emergency Management of Anaphylaxis in Adult Patients. 2022. https://iaem.ie/wp-content/uploads/2022/11/IAEM-Management-of-Anaphylaxis-in-adult-patient-V1-Final-1.pdf [dostęp 08.04.2025]
JSPACI 2020	JSPACI. Japanese guidelines for food allergy 2020. <i>Allergology International</i> , 69(3), 370–386. 2020. https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.03.004 [dostęp 08.04.2025]

NICE 2021	NICE Clinical Guideline 134, issue date: December 2011, last updated 2021. Anaphylaxis. Assessment to confirm the anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. https://www.nice.org.uk/guidance/cg134 [dostęp 08.04.2025]
PBAC 2016	Public Summary Document (PSD) March 2016 PBAC Meeting. Adrenaline: 300 microgram/0.3 mL injection, 1 x 0.3 mL syringe 150 microgram/0.3 mL injection, 1 x 0.3 mL syringe, EpiPen®, EpiPen Jr. ®. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/adrenaline-epipen-epipenjr-psd-03-2016 [dostęp 03.04.2025]
Pharmac 2022	Pharmac 15 December 2022. Decision to fund adrenaline auto-injectors for the emergency treatment of anaphylaxis. https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2022-12-15-decision-to-fund-adrenaline-auto-injectors-for-the-emergency-treatment-of-anaphylaxis [dostęp 03.04.2025]
PRR 2021	PRR. Wytyczne resuscytacji 2021. Sytuacje szczególne. https://www.prc.krakow.pl/wytyczne-resuscytacji-2021/sytuacje-szczegolne/ [dostęp 08.04.2025]
PTA 2022	PTA. Anafilaksja. Algorytm postępowania w pomocy doraźnej/SOR. 2022. https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/02/Plakat_anafilaksja_PTA.pdf [dostęp 08.04.2025]
PTGHiZd 2015	PTGHiZd. Anafilaksja u niemowląt i małych dzieci – zasady postępowania. Stanowisko Grupy Roboczej Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci. 2015. https://ptghizd.pl/cm/uploads/2020/12/Anafilaksja-u-niemowlat.pdf [dostęp 08.04.2025]
PTP 2024	PTP. Anafilaksja u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego 2024. Przegląd Pediatryczny, 53(3), 7–27. 2024. https://doi.org/10.26625/10050 [dostęp 08.04.2025]
RCUK 2021	RCUK. Emergency treatment of anaphylaxis. Guidelines for healthcare providers. Working Group of Resuscitation Council UK. 2021. https://www.resus.org.uk/sites/default/files/2021-05/Emergency%20Treatment%20of%20Anaphylaxis%20May%202021_0.pdf [dostęp 08.04.2025]
WAO 2020	World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. World Allergy Organization Journal, 13(10), 100472. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472 [dostęp 08.04.2025]
WMS 2022	Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines on Anaphylaxis. 2022. Wilderness & Environmental Medicine, 33(1), 75–91. https://doi.org/10.1016/j.wem.2021.11.009 [dostęp 08.04.2025]

Pozostałe publikacje

ChPL EpiPen Jr	Charakterystyka Produktu Leczniczego EpiPen Jr. Data zatwierdzenia 16 listopada 2023 r.
ChPL EpiPen Senior	Charakterystyka Produktu Leczniczego EpiPen Senior. Data zatwierdzenia 16 listopada 2023 r.
Interna Szczeklika 2024	Cichocka-Jarosz, E., Błażowski, Ł., Kruszewski, J., Jankowski, M. Anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny. 15 lipca 2024 r. Interna – Mały Podręcznik. A Szczeklika 2024. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.1 . [dostęp 02.04.2025]
Podręcznik pediatrii 2021	Kruszewski, J., Cichocka-Jarosz, E., Błażowski, Ł. Anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny. Alergologia - Podręcznik pediatrii oparty na zasadach EBM. 2021. https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.26 . [dostęp 02.04.2025]
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Adrenalina WZF 2015	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 ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/037/REK/RP_42_2015_Adrenalina_WZF.pdf [dostęp 02.04.2025]
Stanowisko RP Adrenalina WZF 2015	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 alergenów, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/037/SRP/U_15_167_150507_stanowisko_67_Adrenalina_w_ref.pdf [dostęp 02.04.2025]
Termedia 2021	Rachtan, M. Termedia 2021. Anafilaksja – adrenalina jedynym skutecznym lekiem. Podsumowanie debaty debaty eksperckiej „Wstrząs anafilaktyczny – fakty i mity”. https://www.termedia.pl/poz/Anafilaksja-adrenalina-jedynym-skutecznym-lekiem-43293.html [dostęp 02.04.2025]