



Rekomendacja nr 64/2025 z dnia 15 maja 2025 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leków EpiPen Jr. oraz EpiPen Senior (adrenalina) w aptece
na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych EpiPen Jr. oraz EpiPen Senior (adrenalina) w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, czyli leczenie anafilaksji na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów oraz anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym, w nowej grupie limitowej z poziomem odpłatności 50%.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy rozważenia zasadności wprowadzenia do refundacji adrenaliny we wstrzykiwaczu do samodzielnego podawania w sytuacji wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej. Należy wskazać, że dostępna i refundowana dla pacjentów z analogicznym wskazaniem Adrenalina WZF nie jest już wytwarzana przez producenta. W konsekwencji, podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o skrócenie obowiązywania decyzji o objęciu refundacją, co przełożyło się na brak dostępu do refundowanej adrenaliny na receptę od stycznia 2025 r. Mając na względzie powyższe wskazuje się, że populacja docelowa ma niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na wynikach opracowań wtórnych ze względu na fakt, że adrenalina w anafilaksji jest technologią medyczną o ugruntowanej pozycji. Wykazano, że u niewielkiej grupy pacjentów (8%) może być konieczne zastosowanie więcej niż jednej dawki leku do skutecznej kontroli objawów. Wystąpienie reakcji istotnie statystycznie wzrastało przy opóźnionym podaniu adrenaliny: niemal czterokrotnie przy podaniu dopiero na oddziale ratunkowym, trzykrotnie przy opóźnieniu powyżej 30 minut. Jako główne ograniczenie należy wskazać, że nie ma aktualnie badań, które byłyby w pełni adekwatne dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego (brak porównań dotyczących podawania adrenaliny we wstrzykiwaczu względem innych form podania, brak danych dotyczących podawania ocenianych produktów leczniczych (EpiPen) względem innych).

Analiza konsekwencji kosztów dostarczona przez wnioskodawcę wskazuje, że ze względu na trudność oszacowania kosztów opóźnionego względem wczesnego podania adrenaliny uwzględniono wyłącznie koszty ocenianej interwencji przeliczonych na parametr osobo-lat. Różniące koszty 12 osobo-miesięcy wyniosły nie więcej niż kilkadziesiąt zł. Wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o około 12 mln zł. Za najbardziej istotne ograniczenie analizy finansowej należy uznać niepewności w zakresie liczebności populacji docelowej, która skorzysta z refundacji.

W ocenie HAS 2019 i Pharmac 2022 podkreślono zasadność finansowania adrenaliny w postaci wstrzykiwaczy w populacji z ciężkimi reakcjami alergicznymi, z objawami wstrząsu anafilaktycznego. W warunkach zarekomendowano, że pacjent powinien otrzymać dwa wstrzykiwacze.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, jednak w szczególności brak refundowanego komparatora dostępnego w aptece na receptę, finansowanie adrenaliny we wstrzykiwaczu uważa za zasadne. Mając na względzie fakt niepewności

związanych ze spodziewaną wielkością populacji sugerowanym działaniem byłoby podjęcie instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: EpiPen Jr. (adrenalina), roztwór do wstrzykiwań, 0,15 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613366, cena zbytu netto: [redacted] zł; EpiPen Senior (adrenalina), roztwór do wstrzykiwań, 0,3 mg/dawkę, 1 wstrzykiwacz, GTIN 05909990613373, cena zbytu netto: [redacted] zł; w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Proponowana odpłatność: 50%, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Wstrząs anafilaktyczny (anafilaksja) to ciężka, szybko rozwijająca się, zagrażająca życiu, układowa lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (alergiczej lub niealergiczej). W przebiegu występuje znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego. Anafilaksja idiopatyczna jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości o objawach podobnych/zbliżonych do innych postaci anafilaksji. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu kilku do kilkunastu minut po narażeniu na czynnik wywołujący. Mogą wystąpić jednocześnie albo sekwencyjnie, w krótkim czasie od wystąpienia pierwszego objawu. Im szybciej się rozwijają, tym większe jest ryzyko ciężkiej reakcji.

W latach 2020-2024 w bazach płatnika publicznego odnotowywano ponad 100 tys. sprzedanych w Polsce w aptece na receptę wstrzykiwaczy zawierających adrenalinę. W ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 roku odnotowano 150 tys.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza terapia standardowa [BSC], rozumiana jako opóźnione podanie adrenaliny przez zespół ratownictwa medycznego lub na SOR.

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę uznano za zasadny.

Do końca 2024 r. refundowana była Adrenalina WZF, aktualnie w aptece na receptę nie ma refundowanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adrenalina 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 powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, co zmniejsza świsły i duszność. Szybko inaktywowana w ustroju, duża część dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL), EpiPen Jr. oraz EpiPen Senior są wskazane w leczeniu nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym. Wniosek dotyczy oceny zasadności refundacji przywołanych produktów leczniczych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii była przedmiotem wielu badań, w związku z czym w rekomendacji uwzględniono dane pochodzące ze źródeł o najwyższej wiarygodności – przeglądów systematycznych z metaanalizami. Ze względu na charakterystykę ocenianych punktów końcowych oraz datę publikacji wzięto pod uwagę wyniki dwóch opracowań. Pierwsze z nich, Patel 2021, dotyczy oszacowania odsetka przypadków anafilaksji, które wymagają podania > 1 dawki. Drugie z opracowań, Miles 2021, miało na celu analizę profilu stosowania adrenaliny w warunkach przedszpitalnych oraz związanych z tym barier.

Włączone do analizy przeglądy zostały ocenione przez wnioskodawcę wg kwestionariusza AMSTAR, pierwszy z nich charakteryzował się wysoką jakością, drugi umiarkowaną.

Szczegółowe wyniki pozostałych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oraz punktów końcowych zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Skuteczność

Reakcje anafilaktyczne wymagające więcej niż pojedynczej dawki adrenaliny (Patel 2021)

- Wykazano, że 7,67% (95%CI: 6,41%; 9,14%) reakcji anafilaktycznych wymagało więcej niż jednej dawki adrenaliny.
- W przypadku pokarmowych reakcji anafilaktycznych odnotowano 7,27% (5,80%; 9,09%), dla reakcji wywołanych przez jad 10,49% (6,24%; 17,11%).

Częstość reakcji dwufazowych¹ (Miles 2021)

- W 13 badaniach przedstawiono dane dotyczące występowania reakcji dwufazowych, a ich występowanie wahało się od 1,4 do 7,7%. Metaanaliza wyników: 3,92% (2,88%; 5,32%).
- W jednym z badań wykazano, że szansa na wystąpienie reakcji istotnie statystycznie wzrastała przy opóźnionym podaniu adrenaliny: niemal czterokrotnie na oddziale ratunkowym OR 3,72 (1,36; 10,14), trzykrotnie przy opóźnieniu powyżej 30 minut OR 3,39 (1,13; 10,18).

Bariery w stosowaniu adrenaliny, wskaźnik compliance (Miles 2021)

- W badaniach wymienia się: niski wskaźnik wypisywanych recept na autowstrzykiwacze (poniżej 50%); 18% pacjentów zagrożonych anafilaksją nosiło przy sobie 2 autowstrzykiwacze; a odsetek osób ogółem z co najmniej jedną dawką przy sobie wahał się między 15-86%; strach pacjentów przed iniekcją, brak dostępności, brak protokołów i przeszkolenia personelu.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Bezpieczeństwo

Zgon (Miles 2021)

- Zaobserwowano śmiertelność na poziomie 0,2-2,9%. W większości badań nie określono jednoznacznie, czy zgony były związane z brakiem lub opóźnieniem podania adrenaliny.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL EpiPen Jr. oraz EpiPen Senior

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. Większość raportowanych działań ma nieznaną częstość występowania. Rzadko odnotowano występowanie kardiomiopatii indukowanej stresem, czyli zespół tako-tsubo, ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$ przypadków).

Ograniczenia oceny klinicznej

Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać, że nie ma aktualnie badań, które byłyby w pełni adekwatne dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego (brak porównań dotyczących podawania adrenaliny we wstrzykiwaczu względem innych form podania, brak danych dotyczących podawania ocenianych produktów leczniczych (EpiPen) względem innych). Populacje uwzględnianych badań są heterogeniczne, co może stanowić potencjalne źródło ograniczeń wnioskowania o skuteczności. Zwraca się również uwagę na fakt, że adrenalina jest technologią o ugruntowanej pozycji w postępowaniu w przedmiotowym problemie zdrowotnym. W badaniach rzeczywistej

¹ anafilaksja dwufazowa opisywana jest jako nawrót lub wystąpienie nowych objawów spełniających kryteria anafilaksji, po ustąpieniu reakcji pierwotnej i bez ponownej ekspozycji na alergen, a nowe objawy pojawiają się po upływie od 1 do 48 godzin od ustąpienia reakcji pierwotnej, maksymalnie do 72 godzin

praktyki klinicznej, opracowaniach wtórnych nie obserwuje się tendencji do zmiany wnioskowania odnośnie zasadności wykorzystania adrenaliny.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów konsekwencji w rocznym horyzoncie czasowym (12 osobo-miesięcy), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Uwzględniono koszty leków i terapii standardowej.

Wyniki analizy podstawowej

Przyjęto, że BSC jest rozliczane w ramach ryczału rocznego. Rozliczenia te są zależne od indywidualnych kontraktów podpisywanych przez poszczególne szpitale, w związku z czym koszt wynosi 0 zł. Różniące koszty 12 osobo-miesięcy wyniosły [] zł EpiPen Senior i [] zł EpiPen Jr.

Nie przedstawiono analizy wrażliwości.

Koszt leczenia pojedynczego napadu z perspektywy NFZ wynosi [] zł.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

Ze względu na niską wartość poznawczą nie przedstawiono oszacowania efektywności kosztowej, rozumianej jako stosunek ponoszonych kosztów względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych. W sytuacji, w której chory w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej nie ma przy sobie adrenaliny, następuje opóźnione podanie przez zespół ratownictwa medycznego.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Nie przedłożono badań RCT, w których wykazano wyższość ocenianej technologii (wczesne podanie adrenaliny we wstrzykiwaczu) nad komparatorem stanowiącym ogólnie rozumiane BSC, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Ze względu na problem decyzyjny oraz na trudność oszacowania kosztów opóźnionego względem wczesnego podania adrenaliny, nie przedstawiono szacunku.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [] (MIN: [] ; MAX: []) osobo-lat w I roku,
- [] (MIN: [] ; MAX: []) osobo-lat w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktów leczniczych EpiPen może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika:

- o 5,52 (4,76; 6,27) mln zł w I roku;
- o 6,39 (4,76; 8,02) mln zł w II roku.

Koszty leku w wariantcie prawdopodobnym wyniosą [] i [] mln zł odpowiednio w I i II roku.

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Parametrem charakteryzującym się największym zakresem niepewności jest liczebność populacji docelowej, która skorzysta z refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne kliniczne 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.

Odnaleziono trzy dokumenty zagranicznych instytucji HTA dotyczące oceny zasadności refundacji wnioskowanej technologii. W ocenie francuskiej HAS 2019 i nowozelandzkiej Pharmac 2022 podkreślono zasadność finansowania adrenaliny w postaci wstrzykiwaczy EpiPen w populacji z ciężkimi reakcjami alergicznymi, z objawami wstrząsu anafilaktycznego. W warunkach refundacji zarekomendowano, że celem odpowiedniego zabezpieczenia pacjent powinien otrzymać dwa wstrzykiwacze. Australijska ocena PBAC 2016 jest negatywna, ze względu na koszty w stosunku do technologii alternatywnych (ampułki).

Oceniana technologia jest w powszechnej refundacji w 21 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2025 z dnia 13 maja 2025 roku w sprawie oceny leków EpiPen Jr. (epinefryna) i EpiPen Senior (epinefryna) we wskazaniu: leczenie nagłych przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji) na użądlenia lub ukąszenia owadów, pożywienie, leki lub inne alergenów, a także w anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.
2. Raport nr OT.423.0.6.2025. 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; Data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 6 marca 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.182.2025.4.RBO; PLR.4500.183.2025.4.RBO w sprawie oceny leków:

- 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;

jako leków dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.