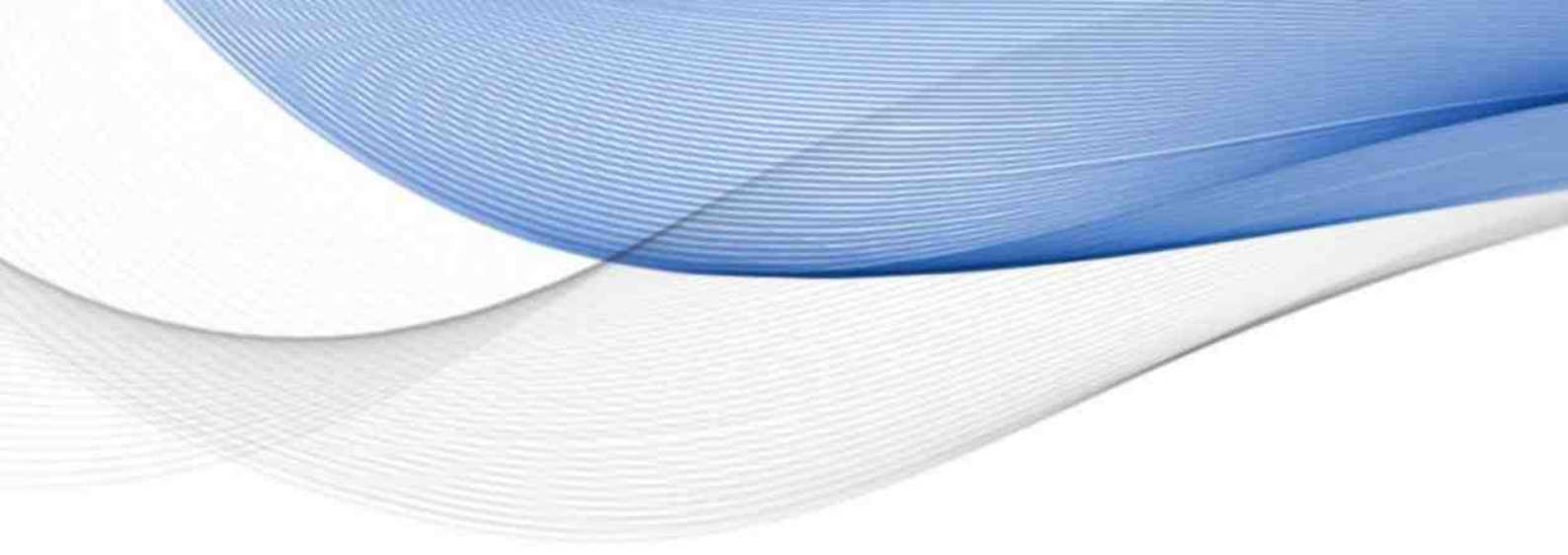




Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
ul. Poleczki 35
02-826 Warszawa
Email: info-poland@neuraxpharm.com

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u osób dorosłych.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym i dostępnymi dowodami klinicznymi oraz wynikami badań biorównoważności (patrz Analiza kliniczna), wykorzystano model zbudowany na potrzeby oceny kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), w oparciu o założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2014 i Lee 2013 (Pediatric Drugs IF 2,2). Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Wniosek w populacji pediatrycznej z wykorzystaniem niniejszego modelu został oceniony pozytywnie przez AOTMiT (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT) (4/2022/ZLC) i w efekcie midazolam jest refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).

W związku z ograniczeniami odnalezionych dowodów klinicznych dedykowanych osobom dorosłym i akceptację przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych, w modelu w analizie podstawowej wykorzystano dane na temat skuteczności z badania dedykowanego populacji pediatrycznej (McIntyre 2005, tj. jak we wcześniej zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku; 4/2022/ZLC) a w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności z badania klinicznego dedykowanego populacji osób dorosłych (Nakken 2011; ograniczenia badania patrz Analiza kliniczna).

Model został przygotowany w formie drzewa decyzyjnego i uwzględniał następujące stany zdrowia: napad drgawkowy (stan wejściowy), podanie leku lub brak możliwości podania leku (bez względu na dawkę), nieudane lub udane podanie leku (bez względu na dawkę), napad drgawkowy trwających krócej lub dłużej niż 10 minut po podaniu leku (bez względu na dawkę), wystąpienie lub nie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym <10 min (bez względu na dawkę), hospitalizacja.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i chorego, w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty zakupu leków i koszty hospitalizacji. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, co jest założeniem

konserwatywnym (zgodnie z parametrami przyjętymi w analizie większy odsetek osób trafia do szpitala, a zatem nie pracuje w tym czasie, w przypadku zastosowania diazepamem niż midazolamu).

Dane dotyczące kosztów jednostkowych przyjęto w oparciu o dane Wnioskodawcy, aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia i dane sprzedażowe (koszty leków) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty procedur medycznych) i Zlecenia MZ (wycena punktu).

Wnioskowaną cenę producenta (cenę zbytu netto) midazolamu (Buccolam®, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg) przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy na poziomie [REDAKTOWANO]. Cenę detaliczną (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej) przyjęto na poziomie [REDAKTOWANO].

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

Wyniki analizy

Perspektywa NFZ:

- Stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną jest związane [REDAKTOWANO] przy kosztach niższych o 440,01 PLN, co wskazuje na dominację midazolamu nad diazepamem podawanym doodbytniczo.
- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że [REDAKTOWANO] midazolam był terapią dominującą wobec diazepamem, [REDAKTOWANO].

Perspektywa wspólna NFZ i pacjent:

- Stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną jest związane [REDAKTOWANO] przy kosztach niższych o 440,07 PLN, co wskazuje na dominację midazolamu nad diazepamem podawanym doodbytniczo.

[REDAKTOWANO] Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że [REDAKTOWANO] midazolam był terapią dominującą wobec diazepamem, [REDAKTOWANO].

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo u dorosłych z przedłużonymi napadami drgawkowymi przynosi korzyści kliniczną w postaci QALY w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo przy [REDAKTOWANO].

Niższe koszty całkowite leczenia wynikają z większej skuteczności leczenia midazolamem niż diazepamem, [REDACTED]

Midazolam podawany podjęzykowo jest terapią dominującą w porównaniu do diazepamu podawanego we wlewkach doodbytniczych w leczeniu przedłużonych, ostrych napadach drgawkowych u dorosłych [REDACTED] z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. [REDACTED]

Lek Buccolam® jest zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NHS 2024, NICE 2025, AES 2016).

Pomimo stosunkowo niedawnego rozszerzenia wskazania rejestracyjnego dla Buccolamu® o populację dorosłych (21 października 2024 r.; EMA 2024) lek jest refundowany ze środków publicznych już w 8 z 27 krajów EU [REDACTED].

Objęcie refundacją preparatu Buccolam® zapewni chorym dostęp do rekomendowanej terapii o udowodnionej skuteczności, oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna, tj. diazepam we wlewkach doodbytniczych. Mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej, [REDACTED], midazolam kwalifikuje się jako jak lek preferowany zarówno klinicznie jak i ekonomicznie.

Słowa kluczowe

midazolam, napady drgawkowe, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Wykaz skrótów i akronimów	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Strategia analityczna	15
4 Perspektywa analizy	16
5 Horyzont czasowy analizy	17
6 Technika analityczna	18
7 Model	19
7.1 Opis modelu	19
7.1.1 Struktura modelu	20
7.1.2 Parametry kliniczne	23
7.1.3 Użyteczności stanów zdrowia	27
7.2 Parametry kosztowe	28
7.2.1 Koszty zakupu leków	28
7.2.2 Koszty hospitalizacji.....	29
7.3 Dyskontowanie	30
7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	31
7.5 Walidacja modelu	32
7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	32
7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	37
7.6 Analiza wrażliwości	40
7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	40
7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	43
7.7 Analiza progowa	43
8 Wyniki analizy.....	44
8.1 Perspektywa NFZ	44
8.1.1 Analiza podstawowa	44
8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	45

8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	45
8.1.4	Analiza progowa.....	46
8.2	Perspektywa wspólna	47
8.2.1	Analiza podstawowa	47
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	48
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	48
8.2.4	Analiza progowa.....	49
9	Ograniczenia	51
10	Dyskusja.....	54
11	Wyniki końcowe	57
12	Podsumowanie i wnioski końcowe	58
13	Aneks	60
13.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	60
13.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	63
13.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	68
Spis tabel		71
Spis rycin		73
Piśmiennictwo		74

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowaną niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®), będącego przedmiotem niniejszego opracowania, stanowi diazepam podawany doodbytniczo zalecany przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018). Diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych jest jedynym lekiem aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	Dorośli doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych
interwencja (I)	Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
komparator (C)	Diazepam podawany w postaci wlewk doodbytniczych.
perspektywa	• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta
horyzont czasowy	1 napad drgawkowych (1 zdarzenie)
parametry	• skuteczność: na podstawie badania klinicznego • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie danych literaturowych • koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Midazolam (Buccolam®) obecnie refundowany jest w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z ryczałtowym poziomem odpłatności (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla midazolamu o dorosłych pacjentów w ramach refundacji aptecznej w ramach istniejącej grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam, przy aktualnie obowiązującym poziomie odpłatności dla pacjenta, będącym na poziomie ryczałtu.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Wnioskowaną cenę zbytu netto midazolamu (Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej 10 mg/2ml, 2.5 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 7.5 mg/1,5 ml) [REDACTED]

Urzędową cenę zbytu (tj. z 8% podatkiem VAT), cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą hurtową) oraz cenę detaliczną (z marżą detaliczną zgodną z Ustawą refundacyjną) przyjęto na poziomie

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2025 roku w wysokości na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu midazolamu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Wnioskowane ceny dla midazolamu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Buccolam, 2,5 mg/0,5 ml, 4 amp.-strzyk.							
Buccolam, 5 mg/ml, 4 amp.-strzyk.							
Buccolam, 7,5 mg/1,5 ml, 4 amp.-strzyk.							
Buccolam, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk.							

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR – wysokość refundacji.

¹ poszczególne dawki midazolamu (Buccolam®) są równorzędne i są stosowane, zgodnie z Charakterystyką Produktu Lekczniczego (Buccolam ChPL), w zależności od wieku chorego

² zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla midazolamu wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (podanie podpoliczkowe)

3 Strategia analityczna

Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Wniosek został oceniony pozytywnie przez AOTMiT (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT) (4/2022/ZLC) i w efekcie jest refundowany jest w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym i dostępnymi dowodami klinicznymi oraz wynikami badań biorównoważności (patrz Analiza kliniczna), wykorzystano model zbudowany na potrzeby wyżej wspomnianej oceny w populacji pediatrycznej, stworzony w oparciu o założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel.



W związku z ograniczeniami odnalezionych dowodów klinicznych dedykowanych osobom dorosłym i akceptację przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych, w modelu w analizie podstawowej wykorzystano dane na temat skuteczności z badania dedykowanego populacji pediatrycznej (McIntyre 2005, tj. jak we wcześniej zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku; 4/2022/ZLC) a w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności z badania klinicznego dedykowanego populacji osób dorosłych (Nakken 2011; ograniczenia badania patrz Analiza kliniczna).

4 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie (ze względu na współpłacenie za diazepam i midazolam).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, co jest założeniem konserwatywnym (zgodnie z parametrami przyjętymi w analizie większy odsetek osób trafia do szpitala, a zatem nie pracuje w tym czasie, w przypadku zastosowania diazepamu niż midazolamu).

5 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego, analogicznie jak w pozytywnie ocenionym wniosku dotyczącym populacji pediatrycznej (4/2022/ZLC).

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść midazolamu podawanego podjęzykowo względem technologii opcjonalnej pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych, tj. odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny (McIntyre 2005) — Europejska Agencja Leków (EMA) zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych.

7 Model

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania midazolamu w porównaniu z diazepamem w populacji osób dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi.

7.1 Opis modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby oceny kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), w oparciu o założenia zaczerpnięte z modelu opisanego w analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Wiarygodność modelu podnosi jego publikacja w recenzowanym piśmie z IF (ang. *Impact Factor*) 2,195 oraz jego pozytywna ocena przez AOTMiT w ramach zlecenia dotyczącego populacji pediatrycznej (4/2022/ZLC). Przyjęto, że odpowiada on również populacji osób dorosłych.

██

██

██

██

██

Zmiany w odniesieniu do modelu pediatrycznego dotyczą dawek leków (na dawki stosowane u dorosłych zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami analizowanych produktów leczniczych), a także aktualizacji wartości parametrów kosztowych. Nie wprowadzono zmian w odniesieniu do parametrów klinicznych opartych na analizie Lee 2014 czy użyteczności opartych na analizie Lee 2013, w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł. Europejska Agencja Leków (EMA) zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych. **W niniejszej analizie wykorzystano zatem założenia oraz dane zweryfikowane i zatwierdzone przez AOTMiT w ramach wcześniejszego zlecenia dotyczącego midazolamu (4/2022/ZLC).**

Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Wartości i założenia pochodzące z modelu uzupełniono danymi klinicznymi. Wykorzystano wyniki badania klinicznego McIntyre 2005 (a w analizie wrażliwości Nakken 2011 - badanie o mniejszej jakości i wiarygodności od badania McIntyre 2005; patrz rozdz. 7.1.2.3 i 7.1.2.5) w zakresie skuteczności leczenia napadów drgawkowych, tj. odsetek napadów drgawkowych trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut oraz odsetek napadów drgawkowych trwających krócej niż 10 minut po których występują kolejne drgawki, celem oszacowania wpływu stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamem podawanego doodbytniczo na koszty i wyniki zdrowotne.

Badanie McIntyre 2005 to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamem podawanego doodbytniczo w populacji dzieci (wiek ≥ 6 miesięcy) przyjętych do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Badanie Nakken 2011 to jednoośrodkowe

(przeprowadzone w Norwegii) prospektywne badanie kliniczne eksperymentalne typu IIB (patrz klasyfikacja doniesień naukowych - Wytyczne AOTMiT), którego celem było porównanie skuteczności i tolerancji midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz diazepam podawanego doodbytniczo w terapii ratunkowej seryjnych napadów drgawkowych lub niedrgawkowych bądź stanu padaczkowego u dorosłych, a także ustalenie preferencji pacjentów i personelu medycznego w odniesieniu do zastosowanych opcji terapeutycznych w warunkach opieki stacjonarnej.

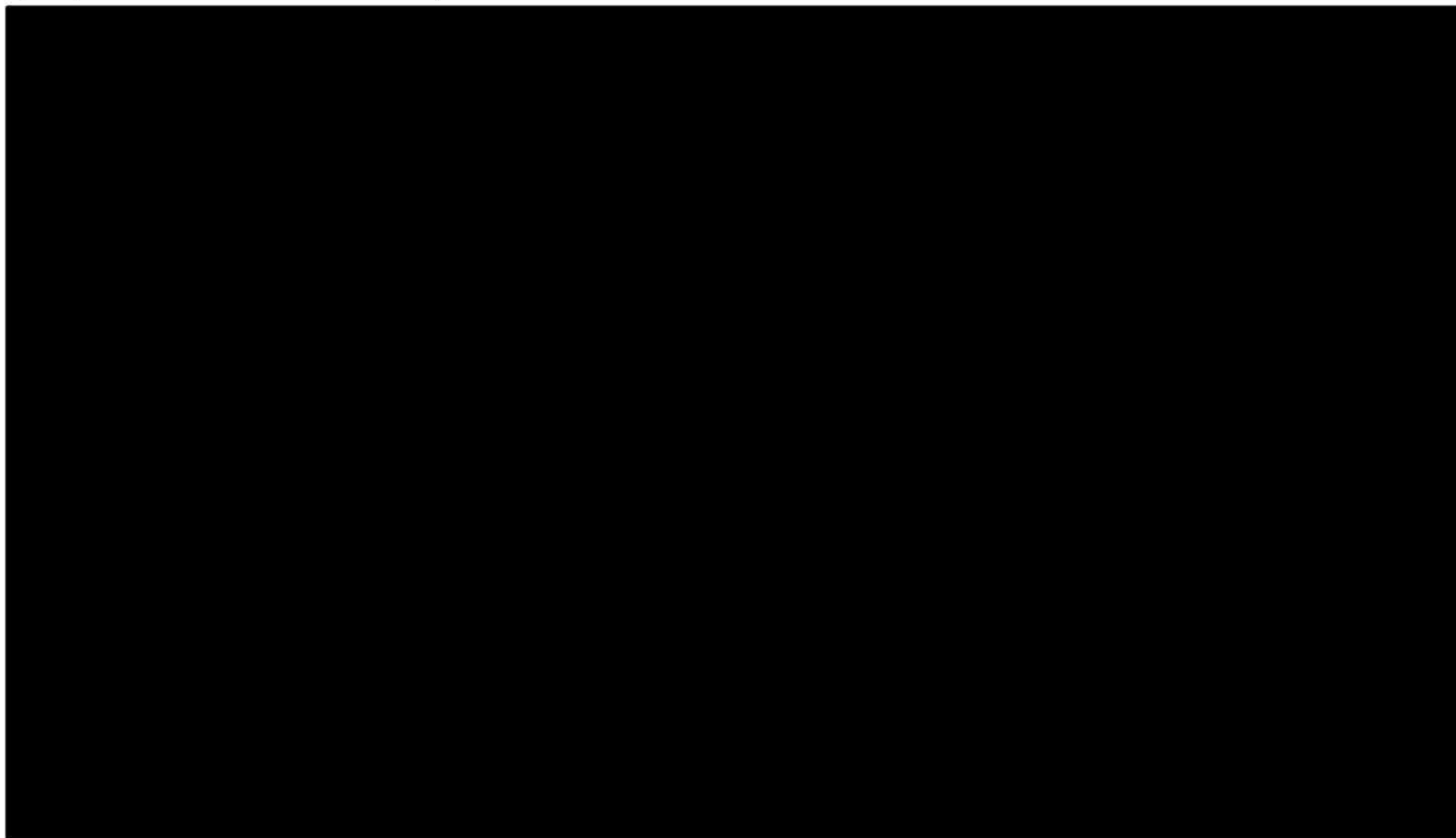
W przypadku parametrów dotyczących odsetków braku możliwości czy nieudanego podania leku oraz podania II dawki przez opiekuna, jako główne źródło danych wykorzystano analizę ekonomiczną Lee 2014 (dane dla różnych krajów europejskich) uzupełnioną o założenia. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano analizę ekonomiczną Lee 2013 - dane w oparciu o opinie ekspertów klinicznych z krajów europejskich. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę, dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe (Zdrowe dane) oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz Zleceniu MZ (wycena punktu).

7.1.1 Struktura modelu



[illegible]

Ryc. 1. [REDACTED]



7.1.2 Parametry kliniczne

Poniżej przedstawiono opis parametrów klinicznych wykorzystanych w niniejszym modelu ekonomicznym.

7.1.2.1 Brak możliwości podania leku przez opiekuna



W analizie wrażliwości uwzględniono brak możliwości podania leku (spowodowany np. brakiem dostępu do leku w miejscu, w którym wystąpił napad) zgodnie z założeniami opublikowanych analiz ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Odpowiednie wartości przyjęto na podstawie średniej z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w analizie ekonomicznej Lee 2014 - patrz poniższa tabela.

Tab. 3. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.

Kraj	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Szkocja	10%	16%
Walia	5%	6%
Niemcy	24%	37%
Hiszpania	10%	70%
Francja	30%	50%
Włochy	30%	39%
Szwajcaria	16%	24%
średnia	18%	35%

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa braku możliwości podania leku przez opiekuna w zależności od wariantu analizy.

Tab. 4. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	■	■
Analiza wrażliwości (SA1)	18%	35%

7.1.2.2 Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia

W analizie ekonomicznej Lee 2013 nieudane podanie leku przez opiekuna zdefiniowano jako opóźnienie w przygotowaniu leku, opóźnienie w podaniu lub nieprawidłowe dawkowanie leku skutkujące koniecznością wezwania karetki pogotowia. Autorzy analizy wskazują, że podanie midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam®) wydaje się proste,

a dawkowanie poprawne biorąc pod uwagę, że każda strzykawka preparatu Buccolam® zawiera odpowiednią dawkę (nie ma konieczności dokładnego odmierzania dawki produktu). Z kolei podanie diazepamu we wlewkach doodbytniczych może być utrudnione/zagrożone w przypadku wystąpienia zatrzymania stolca, które może być związane z napadem drgawkowym.

W modelu odsetki napadów drgawkowych skutkujących wezwaniem karetki pogotowia z powodu nieudanego podania leku przyjęto jako średnią z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w opublikowanej analizie ekonomicznej Lee 2014 – patrz poniższa tabela. Wartości z poszczególnych krajów dla midazolamu (wraz ze średnią) są mniejsze od wartości dla diazepamu, co jest zgodne z założeniami analizy ekonomicznej Lee 2013.

Tab. 5. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.

Kraj	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Szkocja	6%	8%
Walia	3,5%	4%
Niemcy	10%	18%
Hiszpania	5%	10%
Francja	10%	50%
Włochy	15%	40%
Szwajcaria	3%	14%
średnia	8%	21%

W analizie wrażliwości uwzględniono odpowiednio minimalny i maksymalny odsetek nieudanych podań leków przez opiekuna skutkujących wezwaniem karetki pogotowia (warianty 1 i 2) oraz odsetek nieudanych podań w grupie diazepamu na takim samym poziomie jak w grupie midazolamu (wariant 3) – patrz poniższa tabela.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości z badania Kadel 2018 włączonego do Analizy klinicznej, dotyczącego efektywności praktycznej midazolamu podawanego podjęzykowo i diazepam podawanego doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z napadami drgawkowymi w Niemczech. W badaniu tym u 16,7% chorych w grupie midazolamu i u 26,3% w grupie diazepam zgłaszano trudności w podawaniu (m.in. wypluwanie leku lub wymiotowanie lekiem[‡]). Publikacja Lee 2014 nadal pozostaje źródłem wartości w analizie podstawowej, ponieważ pochodzą z niej również inne parametry w modelu oraz dotyczy większej ilości krajów.

[‡] W badaniu Nakken 2011 są dostępne wyniki dla zbliżonego punktu końcowego (brak efektu, potrzebna hospitalizacja) wskazujące na bardzo niskie (kilkuprocentowe) nieudane odsetki podań analizowanych leków, ale podania wykonywane były przez pielęgniarki, w związku z tym nie przyjęto niniejszych odsetków w analizie.

Tab. 6. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.*

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	8%	21%
Analiza wrażliwości (SA1)	3%	4%
Analiza wrażliwości (SA2)	15%	50%
Analiza wrażliwości (SA3)	8%	8%
Analiza wrażliwości (SA4)	17%	26%

* podano wartości zaokrąglone; opis źródeł w tekście nad tabelą.

7.1.2.3 Skuteczność - napad trwający < 10 minut lub >10 minut

Skuteczność leczenia, tj. dane dotyczące odsetka napadów drgawkowych trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut, przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego McIntyre 2005. Wyniki badania McIntyre 2005 wskazują, że w przypadku 65% napadów po podaniu midazolamu podpoliczkowego i 41% napadów po podaniu diazepamem doodbytniczo doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut.

W analizie wrażliwości dane dotyczące skuteczności w zakresie czasu trwania napadów drgawkowych w ramieniu diazepam przyjęto jak w analizie podstawowej, natomiast odpowiednie wartości w ramieniu midazolamu oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności dla różnicy między ramionami wykazanej w badaniu McIntyre 2005.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wartości z badania Nakken 2011 (jednocześnie ze zmianą skuteczności w odniesieniu do wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min; patrz rozdz. 7.1.2.5).

Tab. 7. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut lub >10 minut (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Napad drgawkowy trwający <10 minut		
Analiza podstawowa (BC)	65%	41%
Analiza wrażliwości (SA1)	52%	41%
Analiza wrażliwości (SA2)	78%	41%
Analiza wrażliwości (SA3)*	86%	86%
Napad drgawkowy trwający >10 minut		
Analiza podstawowa (BC)	35%	59%
Analiza wrażliwości (SA1)	48%	59%
Analiza wrażliwości (SA2)	22%	59%
Analiza wrażliwości (SA3)*	14%	14%

Opis w tekście nad tabelą; * podano wartości zaokrąglone, w scenariuszu tym zmienione są jednocześnie parametry skuteczności w odniesieniu do wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min (patrz rozdz. 7.1.2.5).

7.1.2.4 Podanie II dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL) opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut od podania pierwszej dawki midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym oraz przekazać pracownikowi służby zdrowia pustą strzykawkę, aby wiedział, jaką dawkę leku otrzymał pacjent. W związku z tym, w przypadku midazolamu, uwzględniono brak możliwości podania drugiej dawki.

Z kolei Charakterystyka Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Relsed (Relsed ChPL) dopuszcza podanie drugiej dawki leku po 10-15 minutach, jeśli drgawki nie ustępują.

Odsetek napadów drgawkowych trwających >10 minut, w przypadku których zostanie podana przez opiekuna druga dawka diazepam, przyjęto jako średnią z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w analizie ekonomicznej Lee 2014 - patrz poniższa tabela.

Tab. 8. Podanie II dawki diazepam przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.

Kraj	Wartość
Szkocja	0%
Walia	30%
Niemcy	10%
Hiszpania	0%
Francja	10%
Włochy	0%
Szwajcaria	20%
średnia	10%

W analizie wrażliwości uwzględniono odpowiednio minimalny i maksymalny odsetek napadów drgawkowych trwających >10 minut, w przypadku których zostanie podana II dawka diazepam - patrz poniższa tabela.

Tab. 9. Podanie II dawki diazepam przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	0%	10%
Analiza wrażliwości (SA1)	0%	0%
Analiza wrażliwości (SA2)	0%	30%

7.1.2.5 Skuteczność - wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min

Odsetki napadów drgawkowych trwających krócej niż 10 minut po których występują kolejne drgawki przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego McIntyre 2005. W badaniu

wykazano, że kolejne drgawki wystąpiły w przypadku 14% i 33% napadów odpowiednio w ramieniu midazolamu i diazepam.

W analizie wrażliwości dane dotyczące skuteczności w zakresie wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 minut w ramieniu midazolamu przyjęto jak w analizie podstawowej, natomiast odpowiednie wartości w ramieniu diazepam oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności dla różnicy między ramionami wykazanej w badaniu McIntyre 2005.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wartości z badania Nakken 2011 (jednocześnie ze zmianą skuteczności w odniesieniu do wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min; patrz rozdz. 7.1.2.3).

Tab. 10. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających < 10 minut, po których wystąpiły kolejne drgawki (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	14%	33%
Analiza wrażliwości (SA1)	14%	18%
Analiza wrażliwości (SA2)	14%	50%
Analiza wrażliwości (SA3)*	11%	3%

Opis w tekście nad tabelą; * podano wartości zaokrąglone, w scenariuszu tym zmienione są jednocześnie parametry skuteczności w odniesieniu do wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min (patrz rozdz. 7.1.2.3).

7.1.3 Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia (lub jakości życia dotyczącej analizowanych stanów zdrowia) we włączonych do analizy klinicznej badaniach klinicznych w analizie przyjęto dane dotyczące użyteczności uzyskane od ekspertów klinicznych na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2013 (szczegółowy opis analizy przedstawiono w rozdz. 7.5.1). W modelu poza użytecznością podstawową (użyteczność początkowa dla 1 cyklu z występującymi napadami drgawkowymi; przed wystąpieniem napadu drgawkowego) uwzględniono również spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego > 10 minut niewymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego wymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji. Przyjęte wartości użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2013.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
wartość początkowa dla 1 cyklu*	0,0583
napad drgawkowy bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0003
napad drgawkowy trwający >10 min bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0014

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
napad drgawkowy wymagający wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0044

*przed wystąpieniem napadu drgawkowego.

7.2 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków i koszty hospitalizacji.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, co jest założeniem konserwatywnym (zgodnie z parametrami przyjętymi w analizie większy odsetek osób trafia do szpitala, a zatem nie pracuje w tym czasie, w przypadku zastosowania diazepamem niż midazolamem).

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w zakładce „Parametry kosztowe” modelu ekonomicznego dołączonego do niniejszej analizy.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - midazolamu- dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2),
 - diazepam - aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ i komunikat o refundacji aptecznej za rok 2024 (Raporty refundacyjne).
- koszty procedur medycznych:
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 r. oraz Zlecenie MZ 100/2024 ZLC.

7.2.1 Koszty zakupu leków

Koszt midazolamu oszacowano na podstawie danych Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2), a koszt diazepam - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych za okres rok 2024 (w celu obliczenia średniego kosztu ważonego udziałami różnych opak. w sprzedaży; Raport refundacyjny). Koszty te skorygowano o odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie - patrz niżej.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ midazolam znajduje się na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia (wykaz D1) a diazepam znajduje się wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia (wykaz D1) na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia (wykaz D2). Przyjęto zatem, że po rozszerzeniu wskazania dla midazolamu o osoby dorosłe znajdzie się on również na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia (wykaz D2), analogicznie jak diazepam (założenie konserwatywne, powodujące wzrost kosztu leku dla NFZ). Odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie obliczono z uwzględnieniem cen z Obwieszczeń MZ z 2024 r. oraz Raportów refundacyjnych za rok 2024 (szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Parametry kosztowe” w modelu) - założenie upraszczające w związku z brakiem bardziej dokładnych danych (tj. brakiem oddzielenia danych dla dzieci oraz poszczególnych wskazań dla diazepam, który refundowany jest w padaczce i drgawkach innych niż określone w ChPL).

W związku z tym, że osoby w wieku 65+ lat stanowią tylko część wnioskowanego wskazania dla midazolamu u osób dorosłych, niewiarygodnym byłoby przyjęcie dla niego odsetków obliczonych dla preparatów Buccolam® refundowanych obecnie jedynie w populacji pediatrycznej, która w całości objęta jest wykazem D1 (odsetki te byłyby bardzo zawyżone). Przyjęto zatem dla niego odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie jak dla diazepam - do analizy podstawowej średnią ważoną (liczbą sprzedanych opak. wg Raportów refundacyjnych za 2024 r.) z 2 refundowanych opak. diazepam (35% opak. wydawanych bezpłatnie), a do analizy wrażliwości odsetki z poszczególnych opakowań diazepam (warianty określone jako MIN i MAX - odpowiednio 28% i 59%, tj. odsetki jak dla Relsed większego i mniejszego opak.; patrz zakładka „Parametry kosztowe” w modelu).

Koszt zakupu 1 dawki midazolamu (1 amp. strzyk. z roztworem do stosowania w jamie ustnej) oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej - patrz poniższa tabela.

Koszt zakupu 1 wlewki doodbytniczej diazepam oszacowaniu na 5,91 PLN z perspektywy NFZ i 6,46 PLN z perspektywy wspólnej.

Tab. 12. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt, PLN/podanie*	
	NFZ	NFZ + pacjent
midazolam	[REDACTED]	[REDACTED]
diazepam	5,91	6,46

*koszt jednego podania midazolamu lub diazepam to koszt odpowiednio 1 ampułko-strzykawki doustnej lub koszt 1 wlewki doodbytniczej.

7.2.2 Koszty hospitalizacji

W modelu zgodnie z drzewem decyzyjnym (patrz rozdz. 7.1.1) przyjęto, że chory będzie hospitalizowany w następujących przypadkach:

- brak możliwości podania leku przez opiekuna,
- nieudane podanie leku przez opiekuna,
- niepodanie drugiej dawki leku (np. z powodu braku możliwości podania) przy napadzie drgawkowym trwającym >10 min,
- napad drgawkowy trwający >10 min po podaniu drugiej dawki leku,
- wystąpienie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym <10 min.

Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 r. (padaczka - diagnostyka i leczenie - JGP A66 jak we wcześniejszym zleceniu; 945 pkt.) oraz wyceny punktu, która wynosi 1,84 PLN/pkt dla hospitalizacji w ramach JGP, na podstawie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2023 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (Zlecenie MZ 100/2024 ZLC).

Tab. 13. Koszt hospitalizacji (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt, PLN
5.51.01.0001066	Padaczka - diagnostyka i leczenie	945	1,84	1738,80

Opis źródeł w tekście nad tabelą.

7.3 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

Horyzont czasowy w niniejszej analizie nie przekracza roku w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania.

7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 14. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	1 cykl - 1 napad drgawkowy	założenie	5
Brak możliwości podania leku przez opiekuna skutkujący skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	■ ■	■	7.1.2.1
Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	B: 8% R: 21%	Lee 2014	7.1.2.2
Napad trwający <10 min	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005	7.1.2.3
Napad trwający >10 min	B: 35% R: 59%	McIntyre 2005	7.1.2.3
Podanie II dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min	B: 0% R: 10%	B: ChPL R: Lee 2014	7.1.2.4
Wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005	7.1.2.5
Podstawowa użyteczność stanu zdrowia	0,0583	Lee 2013	0
Utrata użyteczności - napad drgawkowy bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0003	Lee 2013	0
Utrata użyteczności - napad drgawkowy trwający >10 min bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0014	Lee 2013	0
Utrata użyteczności - napad drgawkowy wymagający wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0044	Lee 2013	0

B - midazolam; R - diazepam.

Tab. 15. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/podanie*		
midazolam	■	■
diazepam	5,91	6,46
Koszty hospitalizacji, PLN		
midazolam	■	■
diazepam	1738,80	1738,80

*koszt jednego podania midazolamu lub diazepamem to koszt odpowiednio 1 ampułko-strzykawki doustnej lub koszt 1 wlewki doodbytniczej.

7.5 Walidacja modelu

7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA (PRISMA 2020), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności (dopuszczono również publikacje nieprzedstawiające współczynników ICUR/ICER, ale zawierające porównanie kosztów i efektów) dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych oraz u dzieci (od 3 miesiąca do 18 lat) – rozszerzono populację o dzieci w związku z brakiem publikacji dedykowanych osobom dorosłym;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych w populacji określonej jak w kryteriach włączenia;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 5 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 4 marca 2025 r. odnaleziono 4 publikacje oceniające opłacalność stosowania

midazolamu w populacji pediatrycznej w porównaniu z diazepamem (brak analiz w populacji osób dorosłych).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z odnalezionymi analizami terapia midazolamem jest tańsza od terapii diazepamem. Wszystkie analizy wskazują na opłacalność stosowania midazolamu w porównaniu z diazepamem.

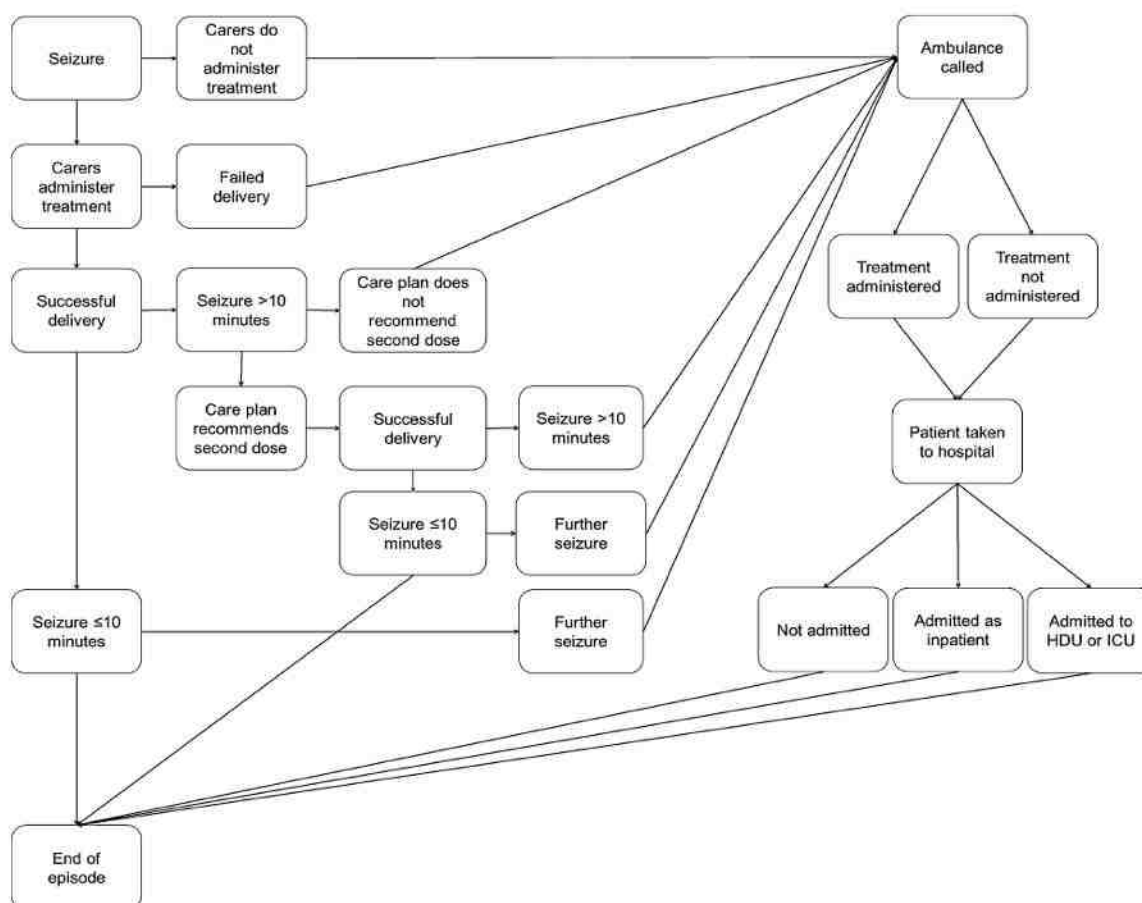
Tab. 16. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Lee 2013	analiza kosztów- użyteczności	Model składał się z dwóch elementów: symulacji zdarzeń, która oszacowywała częstotliwość i lokalizację występowania przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych i drzewa decyzyjnego (Ryc. 2), które oceniało ścieżkę leczenia w przypadku wystąpienia napadu. <u>Założenia analizy :</u> • częstość napadów i dane dotyczące prawdopodobieństw przejść w drzewie decyzyjnym w oparciu o ankietę wśród opiekunów dzieci. • dane dotyczące skuteczności terapii na podstawie badania RCT McIntyre 2005, • dane dotyczące jakości życia i użyteczności przyjęto na podstawie badania przeprowadzonego wśród klinicystów w Walii (w modelu uwzględniono użyteczność początkową i 4 wartości spadku użyteczności w zależności od trwania napadu, nawrotu i przyjęcia do szpitala), • horyzont czasowy analizy: 6 lat.	• QALY: ○ midazolam (B): 0,685 (1 rok), 3,763 (6 lat) ○ diazepam (R): 0,670 (1 rok), 3,681 (6 lat) ○ zysk QALY: 0,014 (1 rok), 0,082 (6 lat) • koszty: ○ różnica kosztów: -£ 2 527 (1 rok), -£ 14 269 (6 lat) TERAPIA MIDAZOLAMEM (B) SKUTECZNIEJSZA I TAŃSZA NIŻ TERAPIA DIAZEPAMEM (R)
Lee 2014	analiza kosztów- użyteczności	Oryginalny model został zaprojektowany na potrzeby raportu HTA w Szkocji i dostosowany w celu zastosowania w pozostałych krajach europejskich. W modelu zastosowano drzewo decyzyjne (analogicznie jak w Lee 2013; patrz: Ryc. 2). Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy węzłami drzewa odzwierciedlają postępowanie w danym kraju. Dane dotyczące skuteczności (prawdopodobieństwo ustania napadu, powtórzenia się napadu i czas trwania napadów) opartą na danych klinicznych z badania McIntyre 2005. Dane dotyczące jakości życia i wartości użyteczności przyjęto na podstawie opinii ekspertów (dostosowywane dla poszczególnych krajów, jeśli było to możliwe). Horyzont czasowy analizy: rok.	• QALY: ○ midazolam (B): 0,388-0,755 ○ diazepam (R): 0,386-0,747 ○ zysk QALY: 0,00025-0,014 • koszty: • różnica kosztów: od -€ 1 540 do -€ 10 811 TERAPIA MIDAZOLAMEM (B) SKUTECZNIEJSZA I TAŃSZA NIŻ TERAPIA DIAZEPAMEM (R)
Sanches-Fernandez 2017	analiza kosztów- efektywności	Model w postaci drzewa decyzyjnego (patrz: Ryc. 3).	• skuteczności* midazolamu (B): 0,73 • skuteczności* diazepam (R): 0,75 • koszt midazolamu (B): \$ 5,79

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		Model uwzględnia możliwość podania 5 leków, w tym midazolamu (B) i diazepam (R), w celu zahamowania napadu drgawkowego u dzieci lub niezastosowanie żadnego leczenia. Parametry wejściowe (tj. dane dotyczące prawdopodobieństwa przerwania napadu drgawkowego po zastosowaniu danego leku) zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych. Skuteczność leczenia dla porównywanych terapii przyjęto na podstawie meta-analizy danych przedstawionych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.	- koszt diazepam (R): \$ 326,37 - koszt/skuteczność (midazolam vs diazepam): \$7,93/SS vs \$435,16/SS MIDAZOLAM (B) JEST TERAPIĄ KOSZTOWO EFEKTYWNĄ
Beghti 2018	aktualizacja analizy kosztów-żyteczności**	Analiza stanowi aktualizację analizy ekonomicznej Lee 2014** przy zastosowaniu bardziej konserwatywnego podejścia opartego na ponownej krytycznej ocenie badań randomizowanych i badań epidemiologicznych. Horyzont czasowy: rok.	- napady trwające >5 minut: - koszt terapii midazolamem: € 10 420 655; - koszt terapii diazepamem: € 13 998 243; - różnica kosztów: €-3 577 588; - napady trwające >10 minut: - koszt terapii midazolamem: € 3 300 462; - koszt terapii diazepamem: € 5 235 239; - różnica kosztów: €-1 934 777 TERAPIA MIDAZOLAMEM (B) JEST TAŃSZA NIŻ TERAPIA DIAZEPAMEM (R)

*skuteczność wyrażona jako zatrzymanie napadu - odsetek chorych, u których doszło do zatrzymania napadu (ang. *seizure stopped*, SS); ** w analizie Lee 2014 przedstawiono wyniki dla siedmiu krajów europejskich, a w analizie Beghti 2018 przedstawiono aktualizację danych dla jednego kraju - Włoch (przedstawiono jedynie wyniki kosztowe, ale w związku z tym, że stanowi aktualizację analizy kosztów-żyteczności, zakwalifikowano ją do przeglądu).

Ryc. 2. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014.



Ryc. 3. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizie ekonomicznej Sanchez-Fernandez 2017.



7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA (PRISMA 2020), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych dorosłych lub dzieci (zastosowano rozszerzenie o populację pediatryczną w związku ze spodziewanym brakiem badań dedykowanych osobom dorosłym) z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność początkowa dla 1 cyklu u dzieci z występującymi napadami drgawkowymi (przed wystąpieniem napadu drgawkowego); spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego >10 minut niewymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego wymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;

- w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia (lub badania dotyczące jedynie wartości bazowej);
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 22 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 4 marca 2025 r. włączono 2 opublikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (lub zbliżone) - analizy ekonomiczne dotyczące populacji pediatrycznej (brak odpowiednich badań w populacji osób dorosłych) z napadami drgawkowymi - patrz rozdz. 13.2.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia z napadami drgawkowymi przedstawione w odnalezionych badaniach. Analogicznie jak w pozytywnie ocenionym Zleceniu nr 4/2022 w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano wartości użyteczności z badania Lee 2013, w związku z tym, że są najbardziej zbliżone do rozpatrywanych stanów zdrowia w niniejszym modelu.

Tab. 17. Użyteczności zdrowia w napadach drgawkowych u dzieci przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Stan	Wartość
Lee 2013	Walia	użyteczność początkowa (1 cykl)	0,0583
		spadek użyteczności po 1 cyklu bez wzywania pogotowia ratunkowego	-0,0003
		spadek użyteczności po 1 cyklu z wezwaniem pogotowia ratunkowego* bez przyjęcia do szpitala	-0,0014
		spadek użyteczności po 1 cyklu z wezwaniem pogotowia ratunkowego* z przyjęciem do szpitala	-0,0044
		spadek użyteczności po 1 cyklu z wezwaniem pogotowia ratunkowego* z przyjęciem na oddział intensywnej opieki medycznej	-0,0057
Lee 2014	Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy, Szwajcaria	<u>Jakość życia chorych bez poważnej niepełnosprawności</u>	
		początkowa	0,864-0,920
		podczas napadu drgawkowego	-0,436: -0,204
		po napadzie drgawkowym - bez wzywania pogotowia ratunkowego	0,358-0,722
		po napadzie drgawkowym - wezwanie pogotowia ratunkowego	0,100-0,413
		<u>Jakość życia chorych z ciężkimi niepełnosprawnościami</u>	
		początkowa	-0,127: -0,001
		podczas napadu drgawkowego	-0,594: -0,359
		po napadzie drgawkowym - bez wzywania pogotowia ratunkowego	-0,313: -0,230
		po napadzie drgawkowym - wezwanie pogotowia ratunkowego	-0,313: -0,216

*wezwanie pogotowia ratunkowego w przypadku napadu drgawkowego trwającego >10 min lub wystąpienia kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po napadzie trwającym <10 min.

7.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.6.2).

7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały:

- parametry kliniczne opisujące prawdopodobieństwa przejścia między „węzłami” drzewa decyzyjnego, tj.:
 - brak możliwości podania leku przez opiekuna,
 - nieudane podanie leku przez opiekuna,
 - podanie drugiej dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu drgawkowego trwającego >10 minut od podania pierwszej dawki,
- skuteczność kliniczną:
 - czas trwania napadów drgawkowych, tj. odsetek napadów trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut,
 - występowanie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 min.

Ponadto analizowano niepewność kosztu midazolamu w następstwie uwzględnienia go na wykazie leków D2.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 18. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 1	brak możliwości podania leku przez opiekuna	■ ■	■	B: 18% R: 35%	Lee 2014	7.1.2.1
SA 2A	odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005 (analiz z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 52% R: 41%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu midazolamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	7.1.2.3
SA 2B				B: 78% R: 41%		
SA 3A	wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 minut	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005 (analiz z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 14% R: 18%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu diazepamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	7.1.2.5
SA 3B				B: 14% R: 50%		
SA 4A	nieudane podanie leku przez opiekuna	B: 8% R: 21%	Lee 2014 (wartości uśrednione)	B: 3% R: 4%	Lee 2014 (wartości minimalne/maksymalne)	7.1.2.2
SA 4B				B: 15% R: 50%		
SA 4C				B: 8% R: 8%	Lee 2014 (odsetek w grupie diazepamu taki sam jak w grupie midazolamu)	
SA 4D				B: 17% R: 26%	Kadel 2018 (Niemcy) - dorośli	
SA 5A	podanie II dawki diazepamu po napadzie drgawkowym trwającym >10 minut	10%	Lee 2014 (wartość uśrednione)	0%	Lee 2014 (wartość minimalna/maksymalna)	7.1.2.4
SA 5B				30%		

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 6	odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut ORAZ	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005 (analiz z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 86% R: 86%	Nakken 2011 (badanie RCT) - wszystkie epizody drgawkowe - dorośli	7.1.2.3
	wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 minut	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005 (analiz z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 11% R: 3%		7.1.2.5
SA 7A	odsetek opak. wydawanych bezpłatnie dla MDZ	B: 35%	średnia ważona (liczbą sprzedanych opak. wg Raportów refundacyjnych za 2024 r.) z 2 refundowanych opak. diazepam (Relsed)	B: 28%	jak dla Relsed większego opak.	7.2.1
SA 7B				B: 59%	jak dla Relsed mniejszego opak.	7.2.1

7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji; ilość powtórzeń można modyfikować w komórce D9 w arkuszu „Analiza probabilistyczna”). Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu).

W Tab. 19 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Ze względu na brak danych dotyczących zmienności parametrów, założono błąd standardowy (ang. *standard error*, SE) na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do użyteczności i parametrów, których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 (Briggs 2006).

Tab. 19. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Beta	Parametry z zakresu skuteczności leczenia, prawdopodobieństwa przejścia między „węzłami” drzewa decyzyjnego, wartości użyteczności.
Gamma	Koszt technologii opcjonalnej, koszt hospitalizacji

7.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 217 641 PLN/QALY (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo u dorosłych z napadami drgawkowymi.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu midazolamu w porównaniu do stosowania diazepamu.

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Analiza podstawowa

We wnioskowanej populacji chorych zastosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo. Jednocześnie zastosowanie midazolamu generuje mniejsze wydatki w porównaniu z diazepamem (niższe o 440,01 PLN). W związku z tym midazolam jest terapią dominującą.

Tab. 20. Wyniki kliniczne: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa.

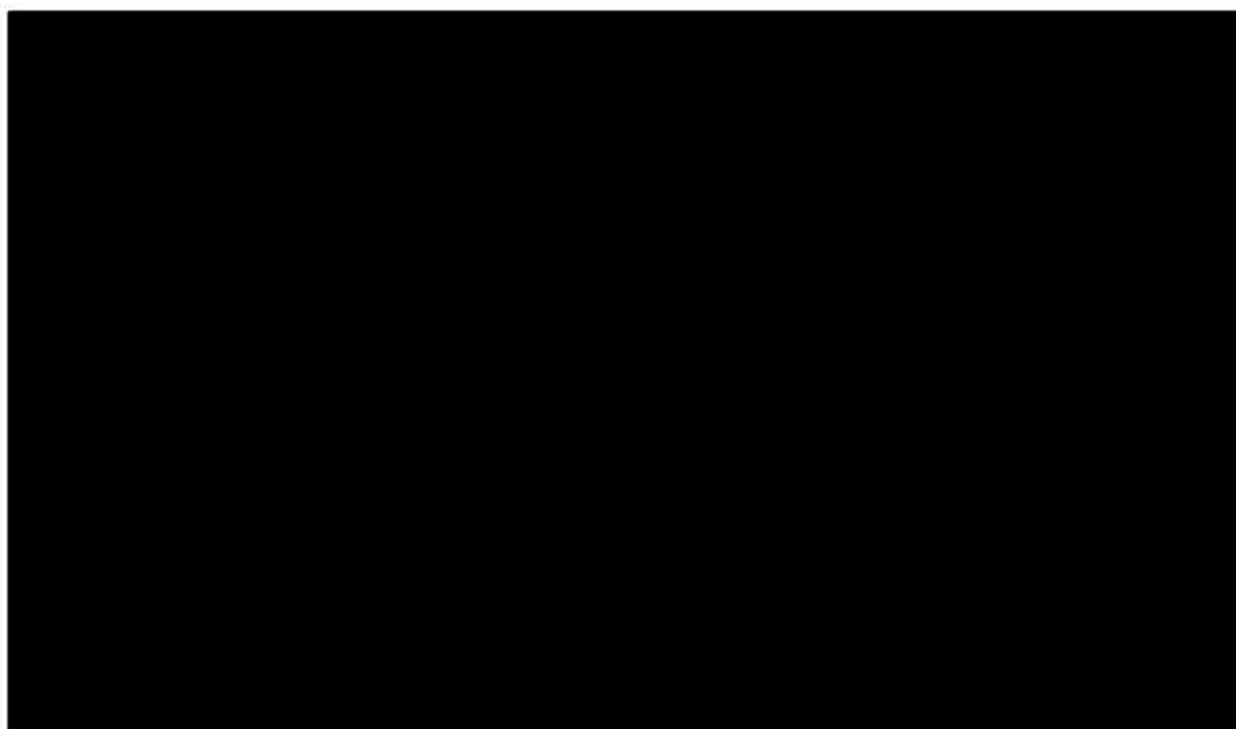
Parametr	Midazolam	Diazepam	Midazolam vs diazepam
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 21. Wyniki kosztowe: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	Midazolam	Diazepam	Midazolam vs diazepam
Koszty leków, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty hospitalizacji, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	-440,01

Tab. 22. Wyniki kosztów-użyteczności: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	Midazolam vs diazepam
ICUR, PLN/QALY	Midazolam jako terapia dominująca

Ryc. 4. Wykres *scatter plot*: midazolam vs diazepam. Perspektywa NFZ.

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności midazolamu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 217 641 PLN/QALY.

8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie midazolamu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Tab. 24. Wyniki analizy progowej: midazolam vs diazepam.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.*	Zmiana, %
BC			
SA 1			
SA 2A			
SA 2B			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.*	Zmiana, %
SA 4B			
SA 4C			
SA 4D			
SA 5A			
SA 5B			
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			

8.2 Perspektywa wspólna

8.2.1 Analiza podstawowa

We wnioskowanej populacji chorych zastosowaniu midazolamu podawanego podjęzykowo w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego przynosi [REDAKTOWANE] w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo. Jednocześnie zastosowanie midazolamu generuje mniejsze wydatki w porównaniu z diazepamem (niższe o 440,07 PLN). W związku z tym midazolam jest terapią dominującą.

Tab. 25. Wyniki kliniczne: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa.

Parametr	Midazolam	Diazepam	Midazolam vs diazepam
QALY	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 26. Wyniki kosztowe: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	Midazolam	Diazepam	Midazolam vs diazepam
Koszty leków, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty hospitalizacji, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty łącznie, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	-440,07

Tab. 27. Wyniki kosztów-użyteczności: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	Midazolam vs diazepam
ICUR, PLN/QALY	Midazolam jako terapia dominująca

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.6.1.

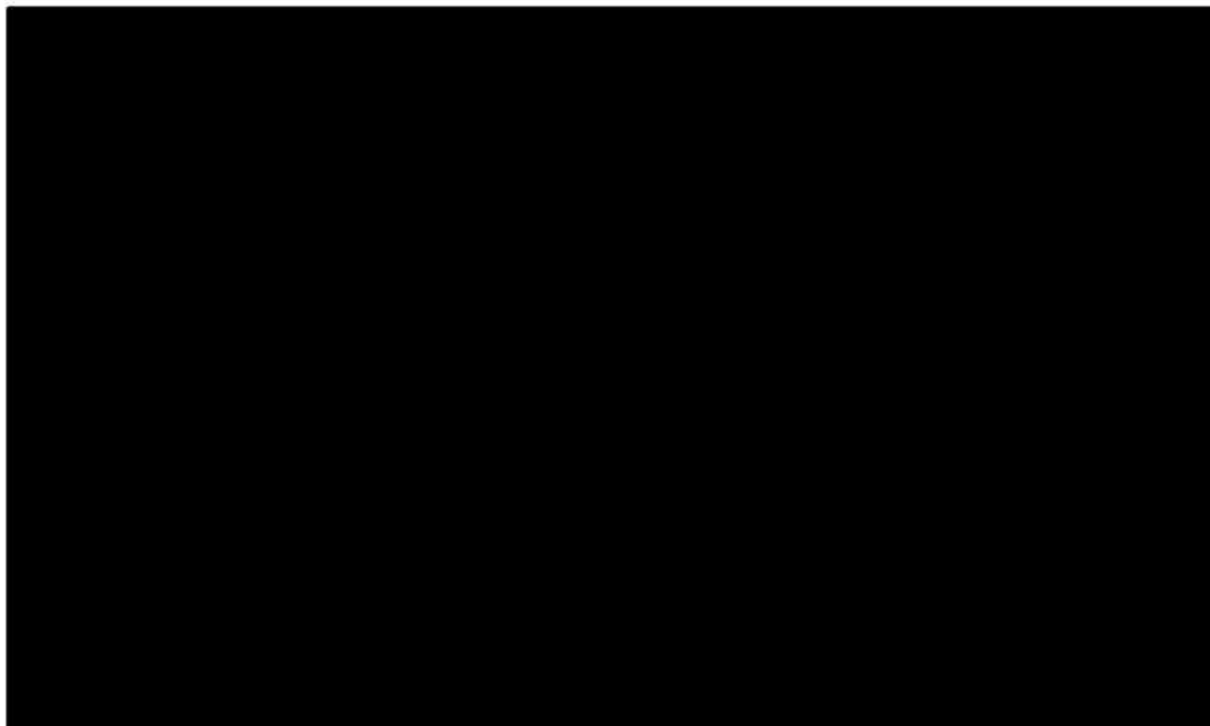
Tab. 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej: midazolam vs diazepam.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności	
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
BC			Midazolam jako terapia dominująca
SA 1			
SA 2A			
SA 2B			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			
SA 4B			
SA 4C			
SA 4D			
SA 5A			
SA 5B			
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 5.

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY).

Ryc. 5. Wykres *scatter plot*: midazolam vs diazepam. Perspektywa wspólna.

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności midazolamu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 217 641 PLN/QALY.

8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie midazolamu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Tab. 29. Wyniki analizy progowej: midazolam vs diazepam.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.*	Zmiana, %
BC			
SA 1			
SA 2A			
SA 2B			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.*	Zmiana, %
SA 4B			
SA 4C			
SA 4D			
SA 5A			
SA 5B			
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			

9 Ograniczenia

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego – porównaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym i dostępnymi dowodami klinicznymi oraz wynikami badań biorównoważności (patrz Analiza kliniczna), wykorzystano model zbudowany na potrzeby oceny kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), w oparciu o założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2014 i Lee 2013 (Pediatric Drugs IF 2,2). Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Wniosek w populacji pediatrycznej z wykorzystaniem niniejszego modelu został oceniony pozytywnie przez AOTMiT (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT) (4/2022/ZLC) i w efekcie midazolam jest refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ [REDAKTOWANE]).

[REDAKTOWANE] Również wytyczne PTE 2018 różnicują dorosłych i dzieci jedynie pod kątem dawek leków (PTE 2018). Ponadto w publikacji Sánchez Fernández 2020, dotyczącej m.in. porównania nie dożylnych benzodiazepin (donosowego midazolamu z doodbytniczym diazepamem), nie różnicowano ścieżki leczenia dla dorosłych i dzieci a także skuteczności w tych grupach (jedynie parametry kosztowe różniły się w tych populacjach).

Do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). W związku z ograniczeniami odnalezionych dowodów klinicznych dedykowanych osobom dorosłym i akceptacją przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych, w modelu w analizie podstawowej wykorzystano dane na temat skuteczności z badania dedykowanego populacji pediatrycznej (McIntyre 2005, tj. jak we wcześniej zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku; 4/2022/ZLC) a w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności z badania klinicznego dedykowanego populacji osób dorosłych (Nakken 2011; ograniczenia badania patrz Analiza kliniczna).⁴

Badanie McIntyre 2005 to wieloośrodkowe (w Wielkiej Brytanii) randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku ≥ 6

⁴ Pozostałe badania włączone do Analizy klinicznej dedykowane populacji osób dorosłych są badaniami o niższej jakości – ponadto większość z włączonych badań oceniających efektywność praktyczną leków (i dodatkowych) dotyczy albo samego midazolamu (Meléndez 2006, Shankar 2021, Fraga 2014) albo punktów końcowych nieodpowiadających strukturze modelu (Jindal 2023, Maltseva 2024, Mukhopadhyay 2013) – wyjątek stanowiło badanie Kadel 2018, które uwzględniono w analizie wrażliwości w przypadku 1 z analizowanych parametrów modelu (patrz rozdz. 7.1.2.2). Odnalezione w Analizie klinicznej badania wtórne nie są dedykowane osobom dorosłym a wyniki włączone do nich badania Nakken 2011 uwzględniono w niniejszej analizie.

mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala. Objęło ono 177 chorych (219 napadów drgawkowych) – 92 (109) w grupie midazolamu i 85 (110) w grupie diazepam. Badanie Nakken 2011 to jednośrodkowe (w Norwegii) badanie kliniczne z pseudorandomizacją, którego celem było porównanie skuteczności i tolerancji midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz diazepam podawanego doodbytniczo w terapii ratunkowej seryjnych napadów drgawkowych lub niedrgawkowych bądź stanu padaczkowego (padaczka trudna w leczeniu) u dorosłych, a także ustalenie preferencji pacjentów i personelu medycznego w odniesieniu do zastosowanych opcji terapeutycznych w warunkach opieki stacjonarnej. Objęło ono 22 chorych (80 napadów) – 18 (37) w grupie midazolamu i 16 (43) w grupie diazepam. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas trwania napadu drgawkowego, tj. odsetek napadów trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut, oraz występowanie kolejnych drgawek po napadzie trwającym krócej niż 10 minut) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym McIntyre 2005 i badaniu Nakken 2011.

Część parametrów skuteczności, niedostępnych we wspomnianych wyżej badaniach, przyjęto z analizy ekonomicznej Lee 2014, w oparciu o wartość średnią z krajów europejskich. Opinia kliniczna w analizie Lee 2014 została uzyskana na podstawie badań panelowych Delphi i wywiadów z ekspertami klinicznymi. Część z ekspertów klinicznych z Lee 2014 nie była z placówek pediatrycznych, tylko ogólnych (lub mieszanych) albo wręcz dedykowanych osobom dorosłym (Lee 2014).

Ograniczeniem niniejszej analizy jest przyjęcie wartości użyteczności (tj. użyteczność podstawowa dla 1 cyklu, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego krócej niż 10 minut niewymagającego/ wymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji) zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych na podstawie analizy ekonomicznej Lee 2013. Ze względu na charakter analizowanego wskazania (ostre, krótkotrwale epizody drgawkowe) porównanie jakości życia przed i po napadzie jest utrudnione. Standardowe instrumenty oceny jakości życia służą bowiem do oceny przewlekłych stanów zdrowia i nie obejmują wpływu występowania napadów drgawkowych na jakość życia.

W niniejszej analizie wykorzystano model w formie drzewa decyzyjnego zbudowany na potrzeby niniejszej oceny. Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Wartości i założenia w modelu przyjęto na podstawie opublikowanych i zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014, w których do oceny ścieżki leczenia w przypadku wystąpienia napadu wykorzystano drzewo decyzyjne.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków oraz koszty hospitalizacji. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, co jest założeniem konserwatywnym (zgodnie z parametrami przyjętymi w analizie większy odsetek osób trafia do szpitala, a zatem nie pracuje w tym czasie, w przypadku zastosowania diazepam niż midazolamu).

Podczas szacowania kosztów wykorzystano dane Wnioskodawcy (koszt midazolamu), aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych i dane sprzedażowe (Zdrowe dane; koszt diazepam oraz szacunki bezpłatnych opak.) oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ (koszt jednodniowej hospitalizacji w celu diagnostyki i leczenia padaczki) oraz Zlecenie MZ 100/2024 ZLC (wycena punktu).

Założono, że midazolam, znajdujący się obecnie na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia (wykaz D1), znajdzie się, po rozszerzeniu refundacji o osoby dorosłe, na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia (wykaz D2), tak jak obecnie diazepam (znajdujący się na obu tych wykazach). Odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie obliczono z uwzględnieniem cen z Obwieszczeń MZ z 2024 r. oraz Raportów refundacyjnych za rok 2024 - założenie upraszczające w związku z brakiem bardziej dokładnych danych (tj. brakiem oddzielenia danych dla dzieci oraz poszczególnych wskazań dla diazepamu, który refundowany jest w padaczkę i drgawkach innych niż określone w ChPL). W związku z tym, że osoby w wieku 65+ lat stanowią tylko część wnioskowanego wskazania dla midazolamu u osób dorosłych, niewiarygodnym byłoby przyjęcie dla niego odsetków obliczonych dla preparatów Buccolam® refundowanych obecnie jedynie w populacji pediatrycznej, która w całości objęta jest wykazem D1 (odsetki te byłyby bardzo zawyżone). Przyjęto zatem dla niego odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie jak dla diazepamu - do analizy podstawowej średnią ważoną (liczbą sprzedanych opak. wg Raportów refundacyjnych za 2024 r.) z 2 refundowanych opak. diazepamu (35% opak. wydawanych bezpłatnie), a do analizy wrażliwości odsetki z poszczególnych opakowań diazepamu (warianty określone jako MIN i MAX - odpowiednio 28% i 59%, tj. odsetki jak dla Relsed większego i mniejszego opak).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników, oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: parametry kliniczne opisujące prawdopodobieństwa przejścia między „węzłami” drzewa decyzyjnego oraz skuteczność kliniczną a także odsetek bezpłatnych opakowań dla świadczeniobiorców wpływający na koszt midazolamu. Ze względu na brak parametrów zmienności (dane niezbędne do przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości) dla parametrów uwzględnionych w analizie (tj. prawdopodobieństwa przejścia w drzewie decyzyjnym, skuteczność kliniczna, wartości użyteczności i koszty) założono modelowaną, szeroką zmienność tj. przyjęto SE na poziomie 10% wartości wyjściowej.

10 Dyskusja

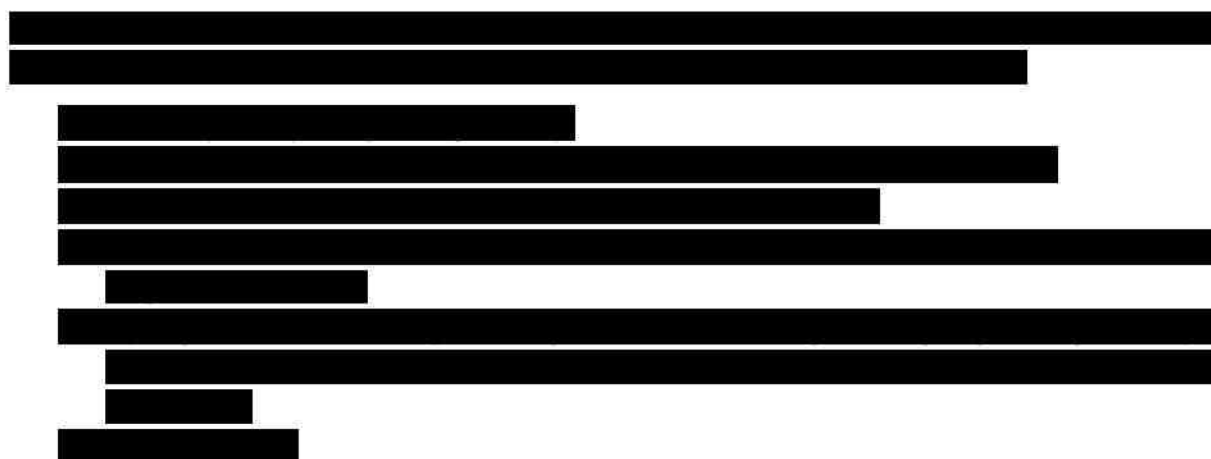
Niniejsza analiza ekonomiczna miała na celu ocenę opłacalności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u osób dorosłych.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym i dostępnymi dowodami klinicznymi oraz wynikami badań biorównoważności (patrz Analiza kliniczna), wykorzystano model zbudowany na potrzeby oceny kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), w oparciu o założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2014 i Lee 2013 (Pediatric Drugs IF 2,2). Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Wniosek w populacji pediatrycznej z wykorzystaniem niniejszego modelu został oceniony pozytywnie przez AOTMiT (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT) (4/2022/ZLC) i w efekcie midazolam jest refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano dane z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna). W związku z akceptacją przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych, w modelu w analizie podstawowej wykorzystano dane na temat skuteczności z badania dedykowanego populacji pediatrycznej (McIntyre 2005, tj. jak we wcześniej pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku będącym podstawą uzyskania refundacji dla midazolamu podawanego podbłoczkowo w populacji pediatrycznej; 4/2022/ZLC).

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej midazolamu podawanego podpoliczkowo jest randomizowane badanie kliniczne McIntyre 2005. W badaniu tym porównano stosowanie analizowanej interwencji oraz diazepam podawanego we wlewkach doodbytniczych w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, tj. w populacji odpowiadającej wnioskowanej. Wyniki badania McIntyre 2005 wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie midazolamu niż w grupie diazepam częstość występowania odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny. W grupie midazolamu wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie diazepam odsetki chorych u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (65% vs 41%), jednocześnie przy istotnie statystycznie mniejszej w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem częstości występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego (14% vs 33%). **Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych (patrz: Analiza kliniczna). Spójność uzyskanych w badaniu klinicznym wyników pozwala na wiarygodną oceną skuteczności analizowanej interwencji.**

W przypadku badań dedykowanych osobom dorosłym główne badanie stanowi jednośrodkowe badanie kliniczne z pseudorandomizacją - Nakken 2011. W związku z mniejszą jakością i wiarygodnością tego badania (analizowano mniejszą liczebność populacji; patrz Analiza kliniczna) parametry skuteczności w oparciu o badanie Nakken 2011 testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. Pomimo wykazania w badaniu Nakken 2011, że **midazolam podawany podpoliczkowo jest istotnie skuteczniejszy niż diazepam podawany doodbytniczo w przerywaniu drgawkowego stanu padaczkowego** w odniesieniu do średniego czasu od podania leczenia do zakończenia napadu drgawkowego w stanie padaczkowym, parametry z badania użyte w modelu (odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut i > 10 minut oraz wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min) są zbliżone dla obu porównywanych leków.



Zastosowano strukturę modelu zbliżoną do przyjętych w opublikowanych analizach ekonomicznych dla midazolamu podawanego podpoliczkowo zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (Lee 2013, Lee 2014, Beghti 2018). Wiarygodność modelu podnosi jego publikacja w recenzowanym piśmie z IF (ang. *Impact Factor*) 2,195, a także wcześniejsza pozytywna weryfikacja przez AOTMiT (4/2022/ZLC).

Parametry kliniczne dotyczące prawdopodobieństw przejść w drzewie decyzyjnym, które nie były bezpośrednio oceniane w zidentyfikowanym badaniu klinicznym, przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych z różnych krajów europejskich zgodnie z opublikowaną analizą ekonomiczną Lee 2014.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy (koszt zakupu midazolamu), Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (Zdrowe dane; koszt zakupu diazepamu) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (koszt hospitalizacji) i Zleceń MZ (wycena punktu). Przyjęto, że hospitalizacja chorych po wystąpieniu napadu drgawkowego trwającego ponad 10 minut będzie rozliczana w ramach grupy JGP: A66. Padaczka - diagnostyka i leczenie. Przyjęto najniższy możliwy koszt leczenia szpitalnego w wyniku wystąpienia napadu drgawkowego u osób z padaczką, co jest założeniem konserwatywnym analizy.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztów związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W badaniu McIntyre 2005 profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji oceniono pod kątem częstości występowania depresji

oddechowej. Nie wykazano istotnych statycznie różnic między grupą midazolamu i diazepamem, w związku z czym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie jest kosztem różnicującym analizowane terapie. W przypadku badania Nakken 2011 brak działań niepożądanych raportowano w istotnie statystycznie mniejszej liczbie napadów w grupie midazolamu w porównaniu do diazepamem (70% vs 41%), jednakże łączna liczba działań niepożądanych była porównywalna (22 vs 24), stąd nie analizowano ich w modelu.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, co jest założeniem konserwatywnym (zgodnie z parametrami przyjętymi w analizie większy odsetek osób trafia do szpitala, a zatem nie pracuje w tym czasie, w przypadku zastosowania diazepamem niż midazolamu).

Wysoka skuteczność kliniczna midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w zakresie czasu trwania napadów drgawkowych i wystąpienia kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego wpływa na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz kosztów leczenia szpitalnego w grupie midazolamu. W związku z tym pomimo wyższych kosztów zakupu leków, stosowanie midazolamu w porównaniu do technologii opcjonalnej generuje oszczędności zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, jak i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym przyjęto zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych na podstawie analizy ekonomicznej Lee 2013, ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu klinicznym. Należy zaznaczyć, że ocena jakości życia u chorych w analizowanym wskazaniu przed i po wystąpieniu napadu drgawkowego jest utrudniona. Autorzy analizy ekonomicznej Lee 2014 wskazują, że wypełnienie kwestionariusza do oceny jakości życia w trakcie napadu lub po ustaniu napadu drgawkowego jest niewykonalne i nieetyczne. W związku z tym standardowe metody oceny jakości życia w przewlekłych stanach zdrowia są nieodpowiednie do oszacowania wpływ ostrych epizodów drgawkowych na jakość życia. Biorąc pod uwagę, że koszty stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo są niższe niż w przypadku stosowania diazepamem podawanego we wlewkach doodbytniczych, przyjęte wartości użyteczności i oszacowany zysk w postaci QALY mają minimalny wpływ na końcowy wynik analizy, tj. współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że

midazolam podawany podpoliczkowo jest terapią dominującą.

Wyniki niniejszej analizy są zgodne z wynikami opublikowanych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Zgodnie z odnalezionymi analizami terapia midazolamem jest tańsza od terapii diazepamem. Wszystkie analizy wskazują na opłacalność stosowania midazolamu w porównaniu z diazepamem.

Lek Buccolam® jest zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NHS 2024, NICE 2025, AES 2016).

11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo:

- perspektywa NFZ
 - Stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną jest związane [REDAKTOWANE] przy kosztach niższych o 440,01 PLN, co wskazuje na dominację midazolamu nad diazepamem podawanym doodbytniczo.
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] midazolam był terapią dominującą wobec diazepamu, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- perspektywa wspólna NFZ i pacjent
 - Stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną jest związane [REDAKTOWANE] przy kosztach niższych o 440,07 PLN, co wskazuje na dominację midazolamu nad diazepamem podawanym doodbytniczo.
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że wobec diazepamu, z wyjątkiem jednego scenariusza [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] midazolam był terapią dominującą [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

12 Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym i dostępnymi dowodami klinicznymi oraz wynikami badań biorównoważności (patrz Analiza kliniczna), wykorzystano model zbudowany na potrzeby oceny kosztów-użyteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), w oparciu o założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2014 i Lee 2013 (Pediatric Drugs IF 2,2). Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Wniosek w populacji pediatrycznej z wykorzystaniem niniejszego modelu został oceniony pozytywnie przez AOTMiT (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT) (4/2022/ZLC) i w efekcie midazolam jest refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).

W związku z ograniczeniami odnalezionych dowodów klinicznych dedykowanych osobom dorosłym i akceptacją przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych, w modelu w analizie podstawowej wykorzystano dane na temat skuteczności z badania dedykowanego populacji pediatrycznej (McIntyre 2005, tj. jak we wcześniej zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku; 4/2022/ZLC), a w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności z badania klinicznego dedykowanego populacji osób dorosłych (Nakken 2011; ograniczenia badania patrz Analiza kliniczna).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i chorego. Szacowano wyłączenie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Tab. 30. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Wariant analizy	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY,	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (tj. z wykorzystaniem badania McIntyre 2005)	-440,01/-440,07*		Midazolam jako terapia dominująca
Analiza wrażliwości (z wykorzystaniem badania Nakken 2011 dla dorosłych)			

* z perspektywy NFZ/ perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest terapią dominującą w porównaniu do diazepam podawanego we wlewkach doodbytniczych w przedłużonych, ostrych napadach drgawkowych u dorosłych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Objęcie refundacją preparatu Buccolam® zapewni chorym dostęp do rekomendowanej terapii o udowodnionej skuteczności, oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna, tj. diazepam we wlewkach doodbytniczych. Mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej, tj. wykazanie dominacji we wszystkich wariantach analizy, midazolam kwalifikuje się jako lek preferowany zarówno klinicznie jak i ekonomicznie.

13 Aneks

13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych oraz u dzieci – rozszerzono populację o dzieci w związku z niedawną rejestracją leku u dorosłych i spodziewanym brakiem publikacji dedykowanych osobom dorosłym.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN filtry).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 04.03.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■).

Kryteria włączenia i wykluczenia patrz rozdz. 7.5.1.

Odnaleziono 4 publikacje oceniające opłacalność stosowania midazolamu w populacji pediatrycznej (brak odpowiednich badań w populacji osób dorosłych) w porównaniu z diazepamem.

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 04.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	276 792
#2	Cost allocation [mh]	2 019
#3	Cost-benefit analysis [mh]	97 062
#4	Cost control [mh]	34 454
#5	Cost savings [mh]	12 978
#6	Cost of illness [mh]	36 469
#7	Cost sharing [mh]	4 898
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	276 792
#9	midazolam [NM]	10 186
#10	midazolam	17 341
#11	midazolam maleate	17 340
#12	maleate, midazolam	17 340
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	17 341
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	35 751
#15	#13 AND #14	189

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	Buccolam	10
#17	#15 OR #16	189
#18	#8 AND #17	3

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 04.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	98 891
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	200 628
#3	'Cost of illness'/exp	22 116
#4	'Cost control'/exp	79 978
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 233
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	368 544
#7	'midazolam'/exp	67 426
#8	midazolam	69 831
#9	'midazolam maleate'	1 703
#10	'maleate, midazolam'	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	69 831
#12	buccal OR buccally OR oromucosal	49 272
#13	#11 AND #12	685
#14	Buccolam	47
#15	#13 OR #14	699
#16	#6 AND #15	26

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 04.03.2025 r.

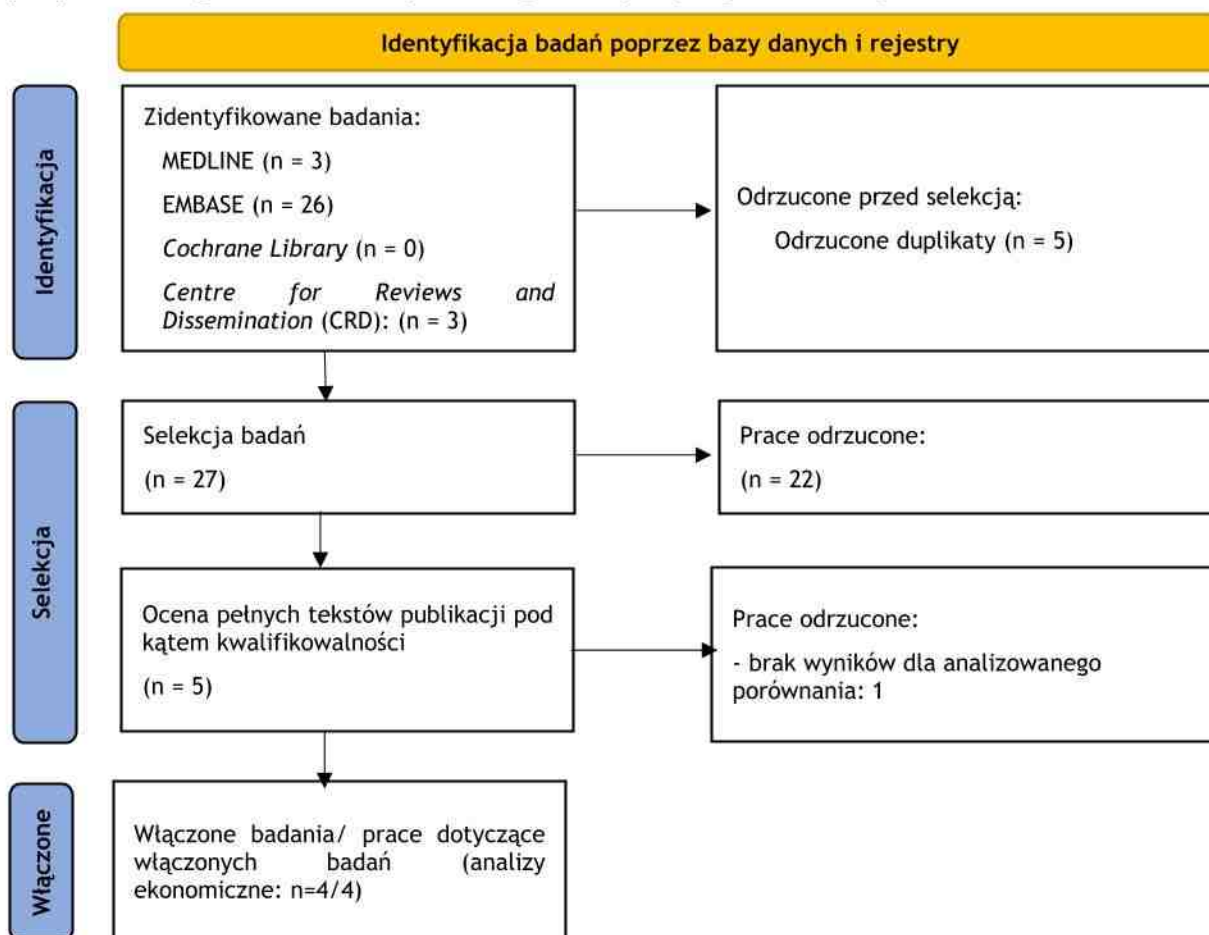
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 363
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 350
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	798
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	602
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1158
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	68
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16 363
#8	MeSH descriptor: [Midazolam] explode all trees	3 695
#9	midazolam	10 825
#10	midazolam maleate	69
#11	maleate, midazolam	69
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	10 825
#13	buccal OR buccally OR oromucosal	6 157
#14	#12 AND #13	97
#15	Buccolam	2

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	#14 OR #15	97
#17	#7 AND #16	0

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 04.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	midazolam	145
#2	buccal OR buccally OR oromucosal	52
#3	#1 AND #2	4
#4	Buccolam	2
#5	#3 OR #4	5
#6	cost*	24 376
#7	#5 AND #6	3

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla midazolamu podpoliczkowego w leczeniu napadów drgawkowych (diagram PRISMA).



Tab. 35. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Beghti 2018	Beghi E., Capovilla G., Franzoni E., Minicucci F., Romeo A., Verrotti A., Vigevano F., Perucca E., Midazolam vs diazepam in prolonged seizures in children: A pharmacoeconomic approach, <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 2018, 137:1, 24-28.
2	Lee 2013	Lee D., Gladwell D., Batty A. J., Brereton N., Tate E., The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited, <i>Paediatr Drugs</i> , 2013, 15(2), 151-62.
3	Lee 2014	Lee D.C., Gladwell D., Hatswell A.J., Porter J., Brereton N., Tate E., Saunders A.L., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, <i>Health Economics Review</i> , 2014, 4:1, 1-15.
4	Sánchez Fernández 2017	Sánchez Fernández I., Gaínza-Lein M., Loddenkemper T., Nonintravenous rescue medications for pediatric status epilepticus: A cost-effectiveness analysis, <i>Epilepsia</i> , 2017, 58(8):1349-1359

Tab. 36. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Sánchez Fernández I., Gaínza-Lein M., Barcia Aguilar C., Amengual-Gual M., The burden of decisional uncertainty in the treatment of status epilepticus, <i>Epilepsia</i> , 2020, 61:10, 2150-2162.	brak wyników dla analizowanego porównania*

* dostępne pod linkiem podanym w publikacji wyniki nie są częścią publikacji ani załącznika.

13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych oraz u dzieci z napadami drgawkowymi – rozszerzono populację o dzieci analogicznie jak w przeglądzie dotyczącym analiza ekonomicznych.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 37. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 4 marca 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■).

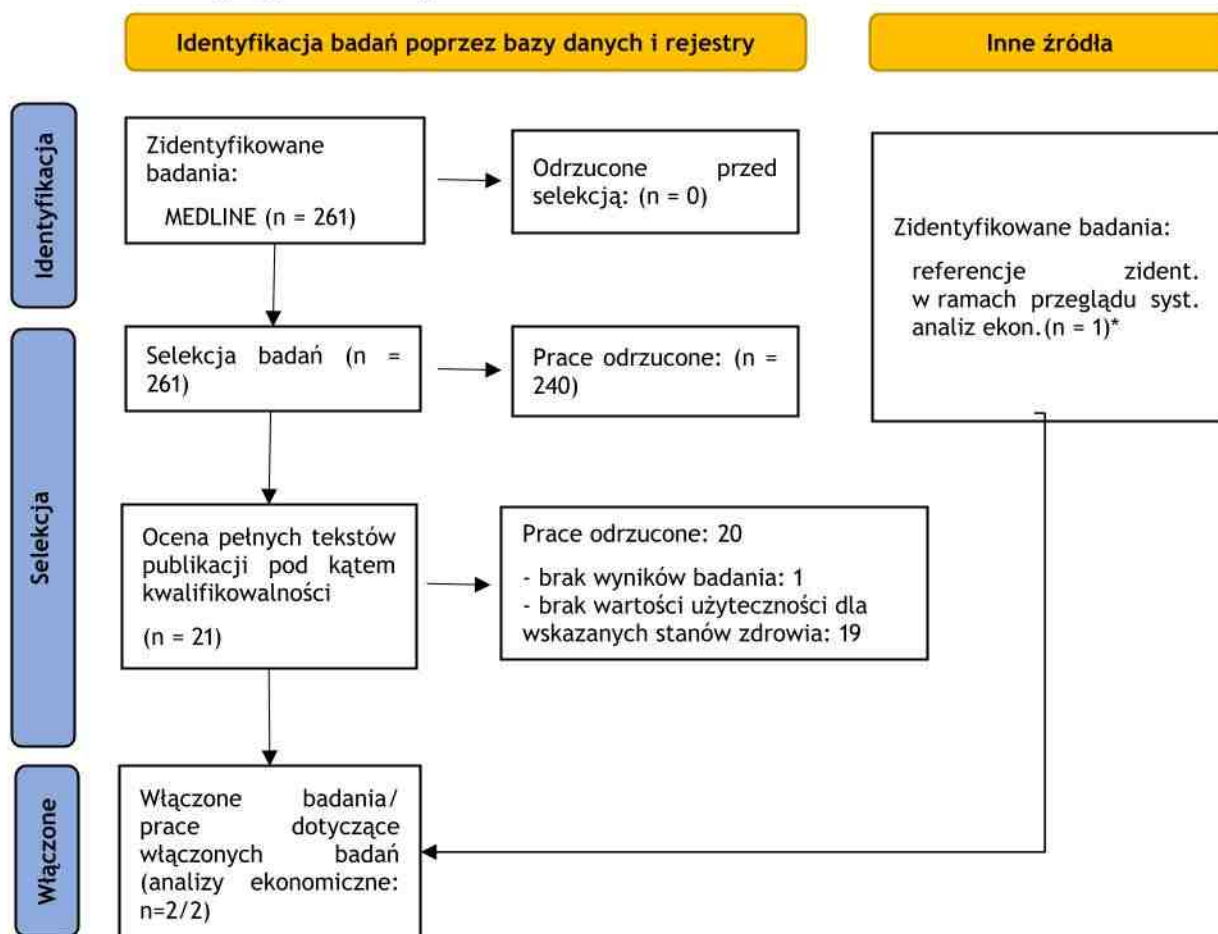
Kryteria włączenia i wykluczenia patrz rozdz. 7.5.2.

Odnaleziono 2 publikacje opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (lub zbliżone) - analizy ekonomiczne dotyczące populacji pediatrycznej (brak odpowiednich badań w populacji osób dorosłych) z napadami drgawkowymi.

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 04.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	799 427
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	146 503
#3	seizures [MeSH]	77 695
#4	seizures	182 857
#5	convulsants [MeSH]	3 753
#6	convulsants	188 319
#7	convulsions	188 319
#8	convulsive seizures	153 162
#9	status epilepticus	17 599
#10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	218 690
#11	#1 AND #2 AND #10	261

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA).



* wyselekcjonowane i ocenione już pod kątem pełnego tekstu w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 38. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Lee 2013	Lee D., Gladwell D., Batty A. J., Brereton N., Tate E., The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited, Paediatr Drugs, 2013, 15(2), 151-62
2	Lee 2014	Lee D.C., Gladwell D., Hatswell A.J., Porter J., Brereton N., Tate E., Saunders A.L., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, Health Economics Review, 2014, 4:1, 1-15.

Tab. 39. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Strzelczyk A, et al. Dravet syndrome: A systematic literature review of the illness burden. Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1256-1270. doi: 10.1002/epi4.12832. Epub 2023 Oct 11.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
2	Linka L, et al. First epileptic seizure and quality of life - A prospective study. Epilepsy Behav. 2024 Apr;153:109704. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109704. Epub 2024 Feb 24.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
3	Flint I, et al. Mapping analysis to predict SF-6D utilities from health outcomes in people with focal epilepsy. Eur J Health Econ. 2023 Sep;24(7):1061-1072. doi: 10.1007/s10198-022-01519-w. Epub 2022 Oct 19.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
4	Willems LM, et al. EuroQOL-5D-3L does not adequately map quality-of-life deterioration in severely affected patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2022 Feb;127:108554. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108554. Epub 2022 Jan 18.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
5	Phumart P, et al. EQ-5D-based utilities and healthcare utilization in Thai adults with chronic epilepsy. Epilepsy Behav. 2018 Jun;83:140-146. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.039. Epub 2018 Apr 26.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
6	Walker L, et al. Immunomodulatory interventions for focal epilepsy syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 27;(6):CD009945. doi: 10.1002/14651858.CD009945.pub2.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
7	Marquina C, et al. Work productivity, quality of life, and care needs: An unfolding epilepsy burden revealed in the Australian Epilepsy Project pilot study. Epilepsia Open. 2024 Apr;9(2):739-749. doi: 10.1002/epi4.12919. Epub 2024 Feb 15.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
8	Gil-Nagel A, et al. Patient profile, management, and quality of life associated with Dravet syndrome: a cross-sectional, multicentre study of 80 patients in Spain. Sci Rep. 2023 Feb 27;13(1):3355. doi: 10.1038/s41598-023-30273-z.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
9	Wijnen B, et al. Fenfluramine for Treating Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2023 Jan;41(1):33-42. doi: 10.1007/s40273-022-01209-8. Epub 2022 Oct 27.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
10	Lo SH, et al. Patient and Caregiver Health State Utilities in Tuberous Sclerosis Complex. Pharmacoecon Open. 2022	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia	
	Jan;6(1):105-121. doi: 10.1007/s41669-021-00296-1. Epub 2021 Sep 15.	wskazanych zdrowia.	stanów
11	Kalra S, et al. A Comparison of the Quality of life of People With Epilepsy Receiving Home-Based and Clinic-Based Epilepsy Care Using the European Quality of life Five-Dimension Three-Level (EQ-5D-3L) Scale. Cureus. 2023 Feb 16;15(2):e35045. doi: 10.7759/cureus.35045. eCollection 2023 Feb.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
12	Gao L, et al. Health-Related Quality of life and Willingness to Pay per Quality-Adjusted Life-Year Threshold-A Study in Patients with Epilepsy in China. Value Health Reg Issues. 2015 May;6:89-97. doi: 10.1016/j.vhri.2015.03.019. Epub 2015 May 16.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
13	Neuberger EE, et al. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. Pharmacoeconomics. 2020 Nov;38(11):1237-1245. doi: 10.1007/s40273-020-00945-z.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
14	Foster E, et al. Prospective multisite cohort study of patient-reported outcomes in adults with new-onset seizures. Epilepsia Open. 2022 Mar;7(1):201-209. doi: 10.1002/epi4.12571. Epub 2021 Dec 20.	Brak wyników badania.	
15	Strzelczyk A, et al. A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. Epilepsia. 2019, 60(8):1697-1710	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
16	Gupta S, et al. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: An analysis from the National Health and Wellness Survey. Epilepsy Behav. 2016 Feb;55:146-56. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.018. Epub 2016 Jan 14.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
17	Gao L, et al. Burden of epilepsy: a prevalence-based cost of illness study of direct, indirect and intangible costs for epilepsy. Epilepsy Res. 2015 Feb;110:146-56. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.12.001. Epub 2014 Dec 15.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
18	Argyriou AA, et al. Psychosocial effects and evaluation of the health-related quality of life in patients suffering from well-controlled epilepsy. J Neurol. 2004, 251(3):310-3.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
19	Dworetzky BA, et al. The impact of a single seizure on health status and health care utilization. Epilepsia, 2000, 41(2):170-6.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów
20	Finnell SME, et al. Application of classic utilities to published pediatric cost-utility studies. Acad Pediatr. 2012 May-Jun;12(3):219-28. doi: 10.1016/j.acap.2011.09.003. Epub 2011 Nov 10.	Brak użyteczności wskazanych zdrowia.	wartości dla stanów

13.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 8.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.5.1, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 8.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 8.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 8.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 8.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 8.2	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.4, 8.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 7, 7.4	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak, patrz rozdz. 2
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem	5, 7.3,	nie; horyzont czasowy analizy nie przekracza roku

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.5.2, 13.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.6 oraz podrozdziały rozdz. 7.1.2	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	13.1, 13.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	12
Tab. 2. Wnioskowane ceny dla midazolamu.	14
Tab. 3. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	23
Tab. 4. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.	23
Tab. 5. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	24
Tab. 6. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.*.....	25
Tab. 7. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut lub >10 minut (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	25
Tab. 8. Podanie II dawki diazepamem przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	26
Tab. 9. Podanie II dawki diazepamem przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut w zależności od wariantu analizy.	26
Tab. 10. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających < 10 minut, po których wystąpiły kolejne drgawki (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	27
Tab. 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2013.	27
Tab. 12. Koszty zakupu leków.	29
Tab. 13. Koszt hospitalizacji (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ).	30
Tab. 14. Podsumowanie parametrów.	31
Tab. 15. Podsumowanie parametrów kosztowych.	32
Tab. 16. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	34
Tab. 17. Użyteczności zdrowia w napadach drgawkowych u dzieci przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	39
Tab. 18. Scenariusze analizy wrażliwości.....	41
Tab. 19. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.....	43
Tab. 20. Wyniki kliniczne: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa.	44
Tab. 21. Wyniki kosztowe: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	44
Tab. 22. Wyniki kosztów-użyteczności: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	44
Tab. 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ: midazolam vs diazepam.	45
Tab. 24. Wyniki analizy progowej: midazolam vs diazepam.....	46
Tab. 25. Wyniki kliniczne: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa.	47
Tab. 26. Wyniki kosztowe: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	47

Tab. 27. Wyniki kosztów-użyteczności: midazolam vs diazepam. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	47
Tab. 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej: midazolam vs diazepam.	48
Tab. 29. Wyniki analizy progowej: midazolam vs diazepam.	49
Tab. 30. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.	58
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 04.03.2025 r.	60
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 04.03.2025 r.	61
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 04.03.2025 r.	61
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 04.03.2025 r.	62
Tab. 35. Spis badań włączonych do przeglądu.	63
Tab. 36. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	63
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 04.03.2025 r.	64
Tab. 38. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	66
Tab. 39. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	66

Spis rycin

Ryc. 1. [REDACTED]	22
Ryc. 2. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014.	36
Ryc. 3. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizie ekonomicznej Sanchez-Fernandez 2017.....	37
Ryc. 4. Wykres <i>scatter plot</i> : midazolam vs diazepam. Perspektywa NFZ.	46
Ryc. 5. Wykres <i>scatter plot</i> : midazolam vs diazepam. Perspektywa wspólna.	49
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla midazolamu podpoliczkowego w leczeniu napadów drgawkowych (diagram PRISMA).	62
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA).	65

Piśmiennictwo

- 4/2022 ZLC** Biuletyn Informacji Publicznej - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenia MZ 2022: . Wniosek o objęcie refundacją leku Buccolam (midazolam) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci, <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 17.01.2025 r.]
- AES 2016** Glause T., et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016, 16, 1, 48-61.;
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- Analiza kliniczna** ██████████ Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- Briggs 2006** Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006.
- Buccolam ChPL** Buccolam® (midazolam). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.01.2025 r.]
- Kadel 2018** Kadel J, Bauer S, Hermsen AM, Immisch I, Kay L, Klein KM, Knake S, Menzler K, Reif PS, Rosenow F, Strzelczyk A. Use of Emergency Medication in Adult Patients with Epilepsy: A Multicentre Cohort Study from Germany. *CNS Drugs*. 2018 Aug;32(8):771-781. doi: 10.1007/s40263-018-0544-2. PMID: 30019316.
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>, [dostęp: 19.02.2026 r.]
- Lee 2013** Lee D., Gladwell D., Batty A. J., Brereton N., Tate E., The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited, *Paediatr Drugs*, 2013, 15(2), 151-62.
- Lee 2014** Lee D.C., Gladwell D., Hatswell A.J., Porter J., Brereton N., Tate E., Saunders A.L., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, *Health Economics Review*, 2014, 4:1, 1-15.
- McIntyre 2005** McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety, and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.
- Nakken 2011** Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2011 Aug;124(2):99-103. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01474.x. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21208198.
- NHS 2024** National Health Service (NHS). Jennifer Murphy. Management of generalised convulsive status epilepticus in adults. Marzec 2024.

NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence „Epilepsies: diagnosis and management” Clinical guideline: https://www.nice.org.uk/guidance/ng217 [dostęp 27.02.2025 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 18.03.2025 r.]
PRISMA 2020	PRISMA. PRISMA Flow Diagram, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 17.01.2025 r.]
PTE 2018	Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Bęldzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, Owczuk R, Bartkowska-Śniatkowska A, Widera E, Rejdak K, Siemiński M, Nagańska E. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2018 Aug;52(4):419-426.
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Aktualności centrali. Raport refundacyjny, 03.02.2025, https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8725.html [dostęp 03.03.2025 r.]
Rozporządzenie MZ	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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r. (Dz.U. z 2024 r. poz. 1362)
Sánchez Fernández 2020	Sánchez Fernández I., Gaínza-Lein M., Barcia Aguilar C., Amengual-Gual M., The burden of decisional uncertainty in the treatment of status epilepticus, <i>Epilepsia</i> , 2020, 61:10, 2150-2162.
SIGN filtry	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/ [dostęp 19.11.2020 r.]
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dz.U. 2023 poz. 1938.
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz świadczenia wysokospecjalistyczne, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1202024dsoz,7824.html [dostęp: 03.03.2025 r.].
Zlecenie MZ 100/2024 ZLC	BIP AOTMiT, Zlecenia MZ 2024, 100/2024 ZLC, https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 03.03.2025 r.].