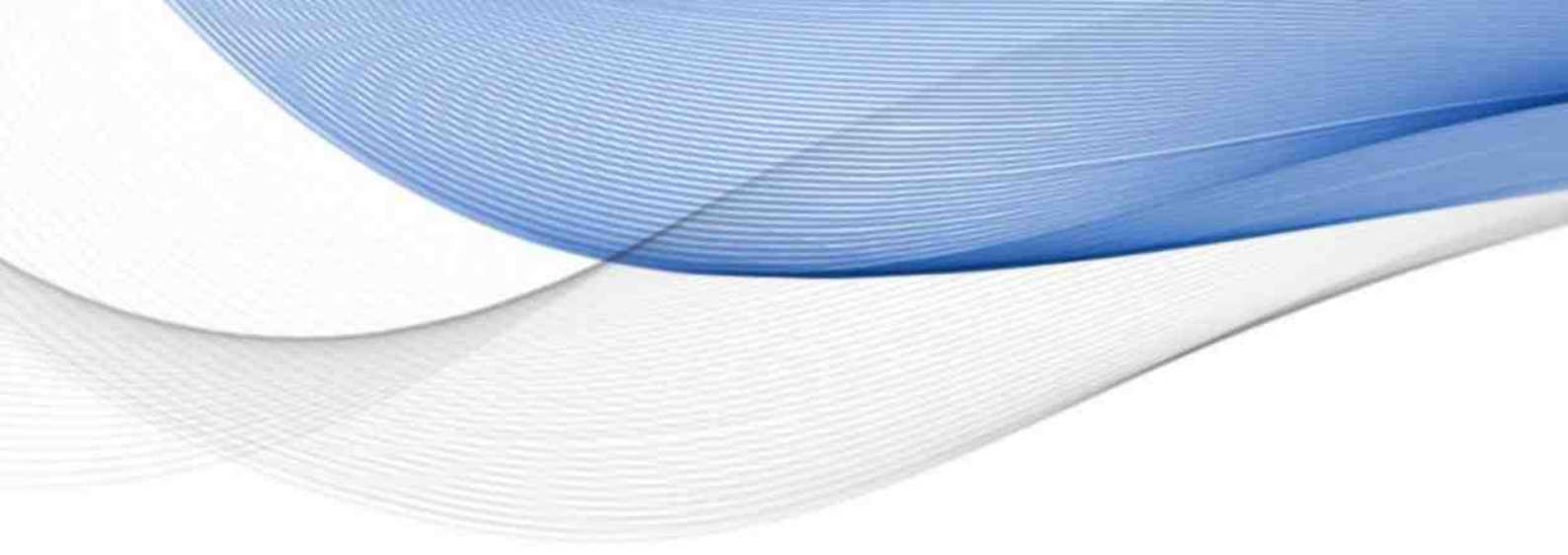




Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych

Analiza wpływu na budżet

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 pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) 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 (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat)” (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowanym niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń/oszczędności budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo.

Metodyka

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach;
- nowy, w którym założono finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W celu oszacowania populacji docelowej dla midazolamu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaną padaczką (G.40) lub stanem padaczkowym (G.41) w 2023 r. (najaktualniejsze dostępne dane; NFZ 2024) w Polsce (bez względu na wiek). Do dalszych oszacowań wykorzystano dane dotyczące liczby dzieci w wieku od 3. miesiąca do 18. roku życia, leczonych aktualnie preparatem Buccolam®, oszacowane w poprzednim raporcie dla preparatu Buccolam® (AOTMiT 2022) oraz zaktualizowane w oparciu o aktualną liczbę ludności w Polsce (dane GUS 2024). W obliczeniach wykorzystano również odpowiednie odsetki pacjentów z rozpoznaniem G.40 i G.41 (NFZ 2024), odpowiedni odsetek pacjentów z padaczką i stanem padaczkowym oraz odsetki pacjentów z drgawkowym stanem padaczkowym, pochodzące z publikacji Trinka 2012. Przyjęto stałą wyjściową liczebność populacji chorych z występującymi napadami drgawkowymi w kolejnych latach analizy.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych literaturowych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten przyjęto w oparciu o doświadczenie i predykcje Wnioskodawcy. Przejmowanie rynku założono na poziomie [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy oraz w ramach analizy wrażliwości na poziomach [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy.

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym przedstawiono wariant minimalny i maksymalny. Liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym oszacowano analogicznie jak w wariantcie podstawowym, przy czym przyjęto odpowiednio najmniejszy (wariant minimalny) i największy (wariant maksymalny) odsetek pacjentów z drgawkowym stanem padaczkowym, raportowany w publikacji Trinka 2022 (w analizie podstawowej przyjęto średnią).

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia leków stosowanych obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych i po wprowadzeniu finansowania midazolamu oraz kosztów hospitalizacji w przypadku braku kontroli napadu drgawkowego.

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).¹

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]

Koszt nabycia diazepamu oszacowano na podstawie danych z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz danych sprzedażowych za okres styczeń-grudzień 2024 (Raport refundacyjny). Koszt hospitalizacji wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024

¹ 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. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Odnaleziono w Analizie klinicznej badania wtórne nie są dedykowane osobom dorosłym a wyniki włączonego do nich badania Nakken 2011 uwzględniono w niniejszej analizie.

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).

Analiza objęła 2 warianty, tj. dwie perspektywy (NFZ i wspólna) bez uwzględnienia RSS.

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe: parametry kliniczne opisujące prawdopodobieństwa przejścia w drzewie decyzyjnym oraz skuteczność kliniczną.

Wyniki analizy

- w scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ w przypadku finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszt wnioskowanej technologii wyniesie [REDAKTOWANE] w kolejnych latach analizy. Oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 7,2 mln PLN i 16,8 mln PLN w II roku odpowiednio w I i II roku refundacji.
- Dla wariantu **minimalnego**, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 5,0 mln PLN i 11,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.
- Dla wariantu **maksymalnego**, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 9,4 mln PLN i 22,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wnioski

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podjęzykowo w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Generowane oszczędności [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] wynikają z większej skuteczności leczenia midazolamem niż diazepamem, [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2025, AES 2016, NHS 2024) produkt Buccolam® (midazolam podawany podjęzykowo) jest terapią o udowodnionych korzyściach klinicznych oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna. Wprowadzenie finansowania preparatu Buccolam® w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w zakresie napadów drgawkowych, w przypadku których podanie doodbytniczej wlewki diazepamu jest problematyczne. W związku z tym, stosowanie midazolamu, oprócz korzyści ekonomicznych, niesie również wyraźne zalety praktyczne i społeczne (Scott 1999).

Słowa kluczowe

midazolam, napady drgawkowe, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Metodyka.....	15
3.1 Populacja	15
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	20
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	22
3.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	23
3.2 Perspektywa analizy	23
3.3 Horyzont czasowy analizy	24
3.4 Scenariusze.....	24
3.4.1 Scenariusz istniejący	24
3.4.2 Scenariusz nowy.....	25
3.5 Opis modelu	25
3.5.1 Struktura modelu	26
3.5.2 Parametry kliniczne	29
3.6 Parametry kosztowe	33
3.6.1 Koszty zakupu leków	33
3.6.2 Koszty hospitalizacji.....	34
3.7 Dyskontowanie	35
3.8 Podsumowanie założeń analizy	35
3.9 Walidacja modelu	36
3.10 Analiza wrażliwości	36
3.11 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	40

4	Wyniki analizy.....	41
4.1	Perspektywa NFZ	41
4.1.1	Wariant najbardziej prawdopodobny	41
4.1.2	Wariant minimalny.....	42
4.1.3	Wariant maksymalny	43
4.1.4	Analiza wrażliwości.....	44
4.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.....	45
4.2.1	Wariant najbardziej prawdopodobny	45
4.2.2	Wariant minimalny.....	46
4.2.3	Wariant maksymalny	47
4.2.4	Analiza wrażliwości.....	49
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	50
6	Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	51
7	Ograniczenia i dyskusja	52
8	Podsumowanie i wnioski	57
9	Aneks	59
	9.1 [REDACTED].....	59
9.2	Aspekty etyczne	59
9.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	62
	Spis tabel	64
	Spis rycin	66
	Piśmiennictwo	67

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSZ	Podstawowe Szpitalne Zabezpieczenie Świadczeń Opieki Zdrowotnej
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
WR	wysokość refundacji

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) 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).

Analizę kosztów terapii midazolamem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	Dorośli, u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe
interwencja (I)	Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®)
komparator (C)	Diazepam podawany doodbytniczo
perspektywa	• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta
horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	• brak finansowania ze środków publicznych midazolamu w docelowej populacji chorych
Scenariusz nowy	• finansowanie midazolamu w ramach refundacji aptecznej w docelowej populacji chorych
Wyniki (O)	• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją midazolamu; • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; • aspekty etyczne i społeczne.

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 odpowiednio

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 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.

† Poszczególne dawki midazolamu (Buccolam®) są równorzędne i są stosowane, zgodnie z Charakterystyką Produktu Lekniczego (ChPL Buccolam), w zależności od wieku chorego.

‡ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla midazolamu wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (podanie podjęzykowe).

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. z późn. zm. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

3.1 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (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 (Rozporządzenie MZ), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stanowią niemowlęta od 3 miesiąca życia, małe dzieci, dzieci, młodzież i dorośli, u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.

Midazolam (Buccolam®) był już oceniany przez AOTMiT i uzyskał pozytywne rekomendacje zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT, co przyczyniło się do tego, że jest on obecnie refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) (AOTMiT 2022, Obwieszczenie MZ).

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli, u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.

Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana rozdzielono na 2 etapy, obejmujące oszacowanie liczebności populacji pediatrycznej (tj. niemowląt od 3. miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży) oraz oszacowanie liczebności populacji dorosłych (tj. w wieku ≥ 18 . roku życia).

W celu oszacowania liczebności populacji niemowląt od 3. miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży, u których wnioskowana technologia może być zastosowana posłużono się podejściem zaaprobowanych przez AOTMiT w 2022 r. (zaktualizowanym o nowe dane GUS).

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2024 r. (stan na 30.06.2024 r.) liczba osób w wieku <18 lat w Polsce wynosiła 6 806 103. Założono, że będzie ona stała w kolejnych latach analizy (patrz Tab. 3).

Tab. 3. Liczba osób w wieku <18 lat w Polsce w kolejnych latach analizy na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2024).

Populacja	Liczba osób
Liczba osób w wieku <18 lat	6 806 103

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Buccolam) midazolam podawany podpoliczkowo mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. [REDACTED]

W kolejnym kroku, również spójnie z raportem z 2022 r. (wariant podstawowy), odsetek chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe), przyjęto

Tab. 5. Odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe / stany padaczkowych pomimo leczenia podstawowego ().

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe / stany padaczkowych pomimo leczenia podstawowego		

Prognozowaną na lata 2025-2026 liczebność populacji niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży z padaczką z występującymi napadami drgawkowymi wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Oszacowanie liczebności populacji niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży z padaczką z występującymi napadami drgawkowymi.

Parametr	Liczba chorych
Liczba osób w wieku <18 lat (GUS 2024)	6 806 103
Częstość występowania padaczki u dzieci (Giussani 2014, opinie ekspertów)	
Liczba dzieci w wieku <18 lat z padaczką	
Odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe / stany padaczkowych pomimo leczenia podstawowego (opinie ekspertów (wartość uśredniona)	
Liczba dzieci w wieku <18 lat z padaczką i występującym stanem padaczkowym	

W przypadku oszacowania liczebności populacji dorosłych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, posłużono się danymi NFZ, obejmującymi liczbę pacjentów z rozpoznaną padaczką (G.40) lub stanem padaczkowym (G.41) w 2023 r., która wynosiła 331 212 (oszacowanie na podstawie wszystkich wykupionych leków refundowanych u chorych z rozpoznaniem G.40 i G.41). Następnie odejmując liczebność populacji dziecięcej, oszacowaną w tabeli powyżej, otrzymujemy liczbę dorosłych pacjentów z padaczką/stanem padaczkowym.

Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką/stanem padaczkowym.

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych oszacowana na podstawie wartości refundacji* (w mln zł) leków przeciwpadaczkowych** u pacjentów z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego w 2023 r. (NFZ 2024)	603,3 tys.
Odsetek pacjentów z rozpoznaniem G.40, G.41 ^ (NFZ 2024)	54,9%
Liczba pacjentów z rozpoznaniem G.40, G.41 w 2023 r.	331 212
Liczba dzieci w wieku <18 lat z padaczką	██████
Liczba pacjentów w wieku >18 lat z padaczką/stanem padaczkowym	██████

* Wartość refundacji obejmuje wartość refundacji NFZ oraz dopłaty z budżetu MZ (m.in. w ramach programu Lek75+); ** leki przeciwpadaczkowe zostały zdefiniowane jako leki wchodzące w skład grupy limitowej "leki przeciwpadaczkowe" w obwieszczeniu Ministra Zdrowia; ^ informacja o rozpoznaniu padaczki odnosi się do faktu udzielenia pacjentowi świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu przeciwpadaczkowego (G.40 lub G.41 wg ICD-10) w roku 2023.

Definicja stanu padaczkowego⁵ wydaje się być najbardziej zbliżona do wnioskowanego wskazania, stąd oszacowanie docelowej populacji chorych w oparciu o dane epidemiologiczne, dotyczące SE wydaje się najwłaściwszą opcją, co też jest spójne z poprzednim raportem dla Buccolamu®, gdzie oszacowano liczbę dzieci z padaczką i występującym stanem padaczkowym.

W kolejnym kroku oszacowano liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką oraz liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat ze stanem padaczkowym. Z uwagi na to, że dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem G.40 i G.41 osobno są dostępne jedynie w oparciu o dane nt. wartości refundacji świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (Podstawowe Szpitalne Zabezpieczenie Świadczeń Opieki Zdrowotnej; nie uwzględnia zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych), obliczono odsetek pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem G.41, który wynosi 1,29%.

Tab. 8. Oszacowanie odsetka odnoszącego się do populacji pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem G.41 spośród łącznej populacji pacjentów z rozpoznaniem G.40 i G.41 (NFZ 2024).

Parametr	Liczba chorych
Liczba pacjentów (w tys.) z rozpoznaniem głównym ICD-10: G.40 w 2023 r.*	267,7 tys.
Liczba pacjentów (w tys.) z rozpoznaniem głównym ICD-10: G.41 w 2023 r.*	3,5 tys.
Odsetek pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem G.41.	1,29%

* Wartość refundacji świadczeń odnosi się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (nie uwzględnia zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych).

Obliczony powyżej odsetek wykorzystano w celu oszacowania liczby pacjentów w wieku ≥ 18 lat ze stanem padaczkowym oraz liczby pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką.

⁵ Stan padaczkowy (SE) to termin używany do opisu przedłużającego się i samoistnie utrzymującego się napadu padaczkowego, który może mieć jawne, subtelne lub prawie niezauważalne objawy behawioralne. Jest uznawany za najbardziej ekstremalną formę padaczki lub manifestację ostrego i często zagrażającego życiu zaburzenia mózgu, takiego jak na przykład udar, zapalenie mózgu czy uraz (Trinka 2012).

Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji dorosłych chorych ze stanem padaczkowym oraz szacowanie liczebności populacji dorosłych chorych z padaczką w Polsce (NFZ 2024).

Parametr	Liczba chorych
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką/stanem padaczkowym	██████
Odsetek pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem G.41.	1,29%
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat ze stanem padaczkowym	██████
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką	██████

Z uwagi na to, że wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia napadów drgawkowych, w kolejnym kroku zasadne jest wykorzystanie danych (pochodzących z publikacji Trinka 2012), zgodnie z którymi, u 15% pacjentów z padaczką wystąpi/wystąpił stan padaczkowy -> co daje odpowiednio ██████ pacjentów. Z kolei szacuje się, że drgawkowy stan padaczkowy zgodnie z danymi literaturowymi może wystąpić u 37-70% (średnio u 54%) chorych (Trinka 2012). Na podstawie zaprezentowanych założeń oszacowano, że liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką oraz drgawkowym stanem padaczkowym będzie wynosiła odpowiednio ██████ w wariancie podstawowym, ██████ w wariancie minimalnym oraz ██████ w wariancie maksymalnym - szczegóły patrz Tab. 10. Dalej należy uwzględnić również liczbę pacjentów z rozpoznaniem G.41 (stan padaczkowy) oszacowaną w Tab. 9, skorygowaną o odpowiedni odsetek pacjentów z napadami drgawkowymi, co po dodaniu daje ██████ chorych w wieku ≥ 18 lat, potencjalnie kwalifikujących się do leczenia preparatem Buccolam® we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 10. Oszacowanie liczebności populacji dorosłych chorych z drgawkowym stanem padaczkowym.

Parametr	Liczba chorych		
Liczba pacjentów w wieku > 18 lat z padaczką	██████		
Odsetek pacjentów z padaczką oraz stanem padaczkowym (Trinka 2012)	15%		
Liczba pacjentów z padaczką oraz stanem padaczkowym	██████		
	BC	MIN	MAX
Odsetek pacjentów z padaczką oraz drgawkowym stanem padaczkowym	54%	37%	70%
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką oraz drgawkowym stanem padaczkowym	██████	██████	██████
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem G.41 i drgawkowym stanem padaczkowym	██████	██████	██████
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z drgawkowym stanem padaczkowym	██████	██████	██████

Tab. 11. Oszacowanie liczebności populacji chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Liczba chorych		
Liczba dzieci w wieku < 18 lat z padaczką i występującym stanem padaczkowym	██████		
	BC	MIN	MAX

faktem niedawnego rozszerzenia wskazania rejestracyjnego o wspomnianą populację tj. w 21 października 2024 r., stąd w niniejszym rozdziale w celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana posłużono się danymi sprzedażowymi dotyczącymi jedynie rynku refundowanego.

Częstość występowania napadów drgawkowych u dorosłych w ciągu roku przyjęto na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych przedstawionych w opublikowanej analizie ekonomicznej Lee 2014 (spójnie z poprzednim raportem dla preparatu Buccolam®). Uwzględniono dane dla czterech krajów z największą częstością występowania napadów drgawkowych w miesiącu, tj. Niemiec, Szkocji, Walii i Hiszpanii - spójnie z założeniami przyjętymi w poprzednim raporcie dla preparatu Buccolam (AOTMiT 2022) - patrz tabela poniżej.

Tab. 13. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014).

Kraj	Częstość występowania napadów drgawkowych w miesiącu	Roczna częstość występowania napadów drgawkowych
Szkocja	1,26	15,12
Walia	1,17	14,04
Niemcy	1,27	15,24
Hiszpania	0,75	9,00
średnia	1,11	13,35

Na podstawie liczby sprzedanych opakowań preparatu Buccolam, przyjętej na podstawie raportu refundacyjnego za okres styczeń-grudzień 2024 r. (Raport refundacyjny), oszacowano liczbę sprzedanych ampułko-strzykawek preparatu Buccolam. Przyjmując założenie odpowiadające praktyce klinicznej (dane Wnioskodawcy), zgodnie z którym pacjenci po podaniu leku Buccolamu, w przypadku braku ustąpienia SE lub wystąpienia kolejnych napadów, otrzymują kolejny lek (Relsed) przyjęto, że liczba sprzedanych ampułko-strzykawek jest równa liczbie napadów leczonych omawianym preparatem. Uwzględniając obliczoną powyżej średnią częstość występowania napadów drgawkowych, oszacowano, że **preparat Buccolam jest aktualnie stosowany u 3 209 chorych** - patrz Tab. 14.

Tab. 14. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana na podstawie danych sprzedażowych (Raport refundacyjny sty-paź 2024).

Preparat	Ekstrapolacja sty-gru 2024		
	Liczba opakowań	Liczba amp.-strzyk.*	Liczba chorych
Buccolam, 2.5 mg/0,5 ml	326	1 302	98
Buccolam, 5 mg/1 ml	2 483	9 931	744
Buccolam, 7.5 mg/1,5 ml	2 846	11 382	853
Buccolam, 10 mg/2ml	5 058	20 231	1 515
		SUMA	3 209

* Każde opakowanie preparatu Buccolam zawiera 4 ampułko-strzykawki.

3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wielkość docelowej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia midazolamem podawanym podjęczkowo oszacowano na (patrz 3.1.2):

██

██

██

W przypadku aktualnej praktyki klinicznej uwzględniono, że wszyscy chorzy z występującymi napadami drgawkowymi (populacja docelowa) stosują diazepam podawany doodbytniczo, tj. jedyną dostępną i finansowaną ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu terapię.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten przyjęto na podstawie danych wewnętrznych Wnioskodawcy.

Rozpowszechnienie midazolamu w docelowej populacji chorych w wariancie podstawowym (BC) przyjęto na poziomie ██████████ w II roku analizy. Zestawienie liczby pacjentów leczonych midazolamem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy przedstawiono w poniższej tabeli. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również alternatywne odsetki przejmowania rynku - patrz rozdz. 3.10.

Tab. 15. Liczba pacjentów leczonych midazolamem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Populacja	Odsetek chorych leczonych midazolamem		Liczba pacjentów leczonych midazolamem	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy (BC)				
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Wariant minimalny	████	████	████	████
Wariant maksymalny	████	████	████	████
Analiza wrażliwości (SA 7A)				
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Wariant minimalny	████	████	████	████
Wariant maksymalny	████	████	████	████
Analiza wrażliwości (SA 7A)				
Wariant podstawowy	████	████	████	████
Wariant minimalny	████	████	████	████
Wariant maksymalny	████	████	████	████

3.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik
	I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	██████	██████	Rozdz. 3.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████	██████	Rozdz. 3.1.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3 215		Rozdz. 3.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa	██████	██████	Rozdz. 3.1.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny	██████	██████	Rozdz. 3.1.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny	██████	██████	Rozdz. 3.1.4

3.2 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 diazepamem niż midazolamem).

3.3 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

3.4 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach;
- nowy, w którym założono finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji midazolamu w ramach wnioskowanej populacji jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie midazolamem w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

3.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia napadów drgawkowych u dorosłych zdefiniowano jako stosowanie diazepamem podawanego doodbytniczo.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

3.4.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W poniższej tabeli przedstawiono strukturę rynku przyjętą w ramach scenariusza nowego.

Tab. 17. Podział rynku pomiędzy midazolamem oraz diazepamem w scenariuszu nowym.

Terapia	Struktura rynku	
	I rok	II rok
Midazolam	██████	██████
Diazepam	██████	██████
Łącznie	100%	100%

3.5 Opis modelu

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. W analizie ekonomicznej 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 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 (Zlecenia nr 4/2022/ZLC, patrz AOTMiT 2022). 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. 3.5.2.3 i 3.5.2.5) 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 diazepam podawanego doodbytniczo na koszty i wyniki zdrowotne.

Badanie McIntyre 2005 to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepam podawanego doodbytniczo w populacji dzieci (wiek ≥ 6 miesięcy) przyjętych do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Badanie Nakken 2011 to jednośrodkowe (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 (Raport refundacyjny) oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz Zleceniu MZ (wycena punktu).

Wyniki modelu ekonomicznego przedstawiono w przeliczeniu na jeden napad drgawkowy. W analizie wpływu na budżet w celu oszacowania rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz NFZ i pacjenta przyjęto występowanie średnio 1,1 napadu drgawkowego w ciągu miesiąca u jednego chorego na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014 (patrz rozdz.3.1.3, Tab. 13)

[Redacted text block]

3.5.1 Struktura modelu

[Redacted text block]

[REDACTED]

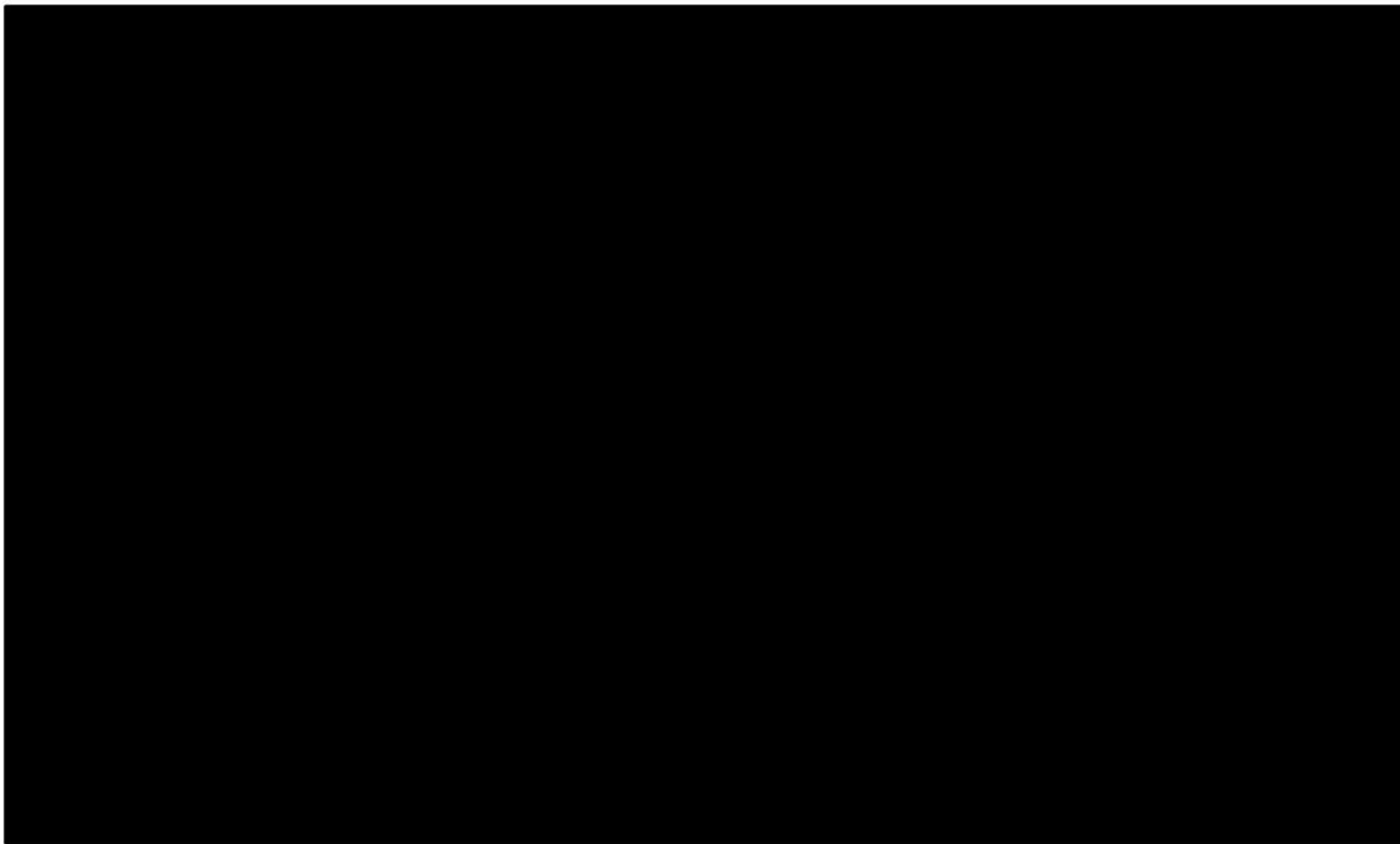
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ryc. 1.

[REDACTED]



3.5.2 Parametry kliniczne

Poniżej przedstawiono opis parametrów klinicznych wykorzystanych w niniejszym modelu ekonomicznym.

3.5.2.1 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. 18. 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. 19. 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%

3.5.2.2 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 podpoliczkowo (Buccolam®) wydaje się być proste, a dawkowanie poprawne biorąc pod uwagę, że każda strzykawka preparatu 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. 20. 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 diazepamu 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 diazepamu zgłaszano trudności w podawaniu (m.in. wypluwanie leku lub wymiotowanie lekiem⁵). Publikacja Lee 2014 nadal pozostaje źródłem wartości w analizie podstawowej, ponieważ pochodzą z niej również inne parametry w modelu oraz dotyczy większej ilości krajów.

⁵ 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. 21. 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.

3.5.2.3 Skuteczność - napad trwającym < 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 podjęzykowego 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. 3.5.2.5).

Tab. 22. 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. 3.5.2.5).

3.5.2.4 Podanie drugiej dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Buccolam) 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 (ChPL Relsed) 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. 23. 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. 24. 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%

3.5.2.5 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 diazepamum 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. 3.5.2.3).

Tab. 25. 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. 3.5.2.3).

3.6 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków (midazolamu i diazepamum) 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 diazepamum niż midazolamu).

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),
 - diazepamum - aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ i komunikat o refundacji aptecznej za okres styczeń-listopad 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.

3.6.1 Koszty zakupu leków

Koszt midazolamu oszacowano na podstawie danych Wnioskodawcy (patrz rozdz.2), a koszt diazepamum - 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 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 obwieszczenia MZ z 2024 r. oraz raportu refundacyjnego 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 padaczkach 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 [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANE] 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. 26. Koszty zakupu leków.

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

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

3.6.2 Koszty hospitalizacji

W modelu zgodnie z drzewem decyzyjnym (patrz rozdz. 3.5.1) 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. 27. 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	1 738,80

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Podsumowanie założeń analizy

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

Tab. 28. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	2 lata	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.3
Brak możliwości podania leku przez opiekuna skutkujący skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	■ ■	■	3.5.2.1
Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	B: 8% R: 21%	Lee 2014	3.5.2.2
Napad trwający <10 min	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005	3.5.2.3
Napad trwający >10 min	B: 35% R: 59%	McIntyre 2005	3.5.2.3

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Podanie drugiej dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min	B: 0% R: 10%	B: ChPL R: Lee 2014	3.5.2.4
Wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005	3.5.2.5

B - midazolam; R - diazepam.

Tab. 29. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/podanie*		
midazolam	■	■
diazepam	5,91	6,46
Koszty hospitalizacji, PLN		
midazolam	■	■
diazepam	1 738,80	1 738,80

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

3.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3.10 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. 30. 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	3.5.2.1
SA 2A	odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005 (analiza z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 52% R: 41%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu midazolamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	3.5.2.3
SA 2B				B: 78% R: 41%		
SA 3A	wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 minut	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005 (analiza z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 14% R: 18%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu diazepamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	3.5.2.5
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)	3.5.2.2
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 drugiej dawki diazepamu po napadzie drgawkowym trwającym >10 minut	10%	Lee 2014 (wartość uśrednione)	0%	Lee 2014 (wartość minimalna/maksymalna)	3.5.2.4
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	3.5.2.3, 3.5.2.5
	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%		
SA 7A	struktura rynku					3.1.4
SA 7B						
SA 8A	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.	3.6.1
SA 8B				B: 59%	jak dla Relsed mniejszego opak.	

3.11 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie stosowania preparatu Buccolam® w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych.

Na podstawie zgromadzonych danych, liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDAKTOWANO] w I i II roku analizy (liczebność populacji przyjęto jak w wariantcie podstawowym).

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmujące koszty zakupu leków (midazolamu i diazepamu) i koszty hospitalizacji oszacowano na [REDAKTOWANO]

Midazolam podawany podpoliczkowo aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

	Populacja, I rok	Populacja, II rok	Koszty I rok, PLN	Koszty II rok, PLN
Aktualna praktyka kliniczna	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- midazolam	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Łącznie	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

4 Wyniki analizy

Poniżej zestawiono wyniki przeprowadzonych analiz.

4.1 Perspektywa NFZ

4.1.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] leczonych midazolamem podawanym podpoliczkowo w kolejnych latach.

W scenariuszu istniejącym łączne [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu midazolamu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 7,2 mln PLN i 16,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 24,0 mln PLN).

Tab. 32. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszt zakupu diazepamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszt zakupu midazolamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN	-7 173 410	-16 829 922

Ryc. 2. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.



4.1.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów leczonych midazolamem podawanym podjęzykowo w kolejnych latach.

W scenariuszu istniejącym [redacted] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym [redacted] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu midazolamu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [redacted]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 5,0 mln PLN i 11,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 16,6 mln PLN).

Tab. 33. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszt zakupu diazepamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszt zakupu midazolamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		

	I rok	II rok
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN	-4 961 050	-11 639 386

Ryc. 3. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.



4.1.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów leczonych midazolamem podawanym podpoliczkowo w kolejnych latach.

W scenariuszu istniejącym [REDACTED] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym [REDACTED] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu midazolamu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 9,4 mln PLN i 22,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 31,4 mln PLN).

Tab. 34. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszt zakupu diazepam, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		

Tab. 35. Zestawienie wyników dla analizy wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	-7 173 410	-	-16 829 922	-
MIN	-4 961 050	30,84%	-11 639 386	30,84%
MAX	-9 385 770	-30,84%	-22 020 459	-30,84%
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				
SA 8A				
SA 8B				

4.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

4.2.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] leczonych midazolamem podawanym podjęzykowo w kolejnych latach.

W scenariuszu istniejącym [REDACTED] dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED]

W scenariuszu nowym [REDACTED] dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED], w tym koszt zakupu midazolamu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Oszczędności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 7,2 mln PLN i 16,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 24,0 mln PLN).

Tab. 36. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ i pacjenta.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszt zakupu diazepam, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszt zakupu midazolamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN	-7 174 370	-16 832 175

Ryc. 5. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ i pacjenta.



4.2.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] pacjentów leczonych midazolamem podawanym podpoliczkowo w kolejnych latach.

W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANO] płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym [REDAKTOWANO] płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku

analizy, w tym koszt zakupu midazolamu (substancji czynnej) wyniesie [REDACTED]

Oszczędności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 5,0 mln PLN i 11,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 16,6 mln PLN).

Tab. 37. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszt zakupu diazepam, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszt zakupu midazolamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN	-4 961 714	-11 640 943

Ryc. 6. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.



4.2.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym liczebność populacji docelowej oszacowano [REDACTED] pacjentów leczonych midazolamem podawanym podjęzykowo w kolejnych latach.

W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANO] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym [REDAKTOWANO] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu midazolamu (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANO]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 9,4 mln PLN i 22,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (łącznie 31,4 mln PLN).

Tab. 38. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.

	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszt zakupu diazepamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Scenariusz nowy, PLN		
Koszt zakupu midazolamu, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty zakupu leków, PLN		
Koszty hospitalizacji, PLN		
Koszty łącznie, PLN	-9 387 026	-22 023 406

Ryc. 7. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.10. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

[illegible]

Tab. 39. Zestawienie wyników dla analizy wrażliwości - perspektywa NFZ i pacjenta.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	-7 173 410	-	-16 829 922	-
MIN	-4 961 050	30,84%	-11 639 386	30,84%
MAX	-9 385 770	-30,84%	-22 020 459	-30,84%
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				
SA 8A				
SA 8B				

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

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.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem midazolamu podawanego podpoliczkowo u dorosłych z napadami drgawkowymi, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

6 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia midazolamem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta lub opiekuna o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Buccolam).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów i ich opiekunów, wynikający z dostępu do opcji terapeutycznej, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, tj. wytycznych Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2018 r., *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2025 r. i *American Epilepsy Society (AES)* z 2016 r. oraz *National Health Service (NHS)* z 2024 r.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji midazolamu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

7 Ograniczenia i dyskusja

Niniejsza analiza wpływu na system ochrony zdrowia miała na celu oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych. Przyjęto wprowadzenie finansowania midazolamu od 2026 roku.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach;
- nowy, w którym założono finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu populacji docelowej tj. rozszerzenie obecnego wskazania refundacyjnego w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych, z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, dla obu analizowanych scenariuszy oraz wydatków inkrementalnych stanowiących różnice między wydatkami ponoszonymi w scenariuszu nowym i istniejącym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W celu oszacowania populacji docelowej dla midazolamu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaną padaczką (G.40) lub stanem padaczkowym (G.41) w 2023 r. (najaktualniejsze dostępne dane; NFZ 2024) w Polsce (bez względu na wiek). Do dalszych oszacowań wykorzystano dane dotyczące liczby dzieci w wieku od 3. miesiąca do 18 roku życia, leczonych aktualnie preparatem Buccolam®, oszacowane w poprzednim raporcie dla preparatu Buccolam® (AOTMiT 2022) oraz zaktualizowane w oparciu o aktualną liczbę ludności w Polsce (dane GUS 2024). W obliczeniach wykorzystano również odpowiednie odsetki pacjentów z rozpoznaniem G.40 i G.41 (NFZ 2024), odpowiedni odsetek pacjentów z padaczką i stanem padaczkowym oraz odsetki pacjentów z drgawkowym stanem padaczkowym, pochodzące z publikacji Trinka 2012. Przyjęto stałą wyjściową liczebność populacji chorych z występującymi napadami drgawkowymi w kolejnych latach analizy.

Zgodnie z definicją stanu padaczkowego według ILAE, termin „stan padaczkowy” dotyczy „niestandardowo przedłużających się napadów”, które przez lekarzy mogą zostać sklasyfikowane jako „stan padaczkowy” bądź jako „przedłużający się napad”, a co za tym idzie liczebność populacji oszacowana z uwzględnieniem wyłącznie „stanu padaczkowego” może być niedoszacowana ze względu na niedostateczne raportowanie/rozpoznawanie (Trinka 2015).

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowania populacji docelowej poza wariantem podstawowym przedstawiono wariant minimalny i maksymalny. Liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym oszacowano analogicznie jak w wariantcie podstawowym, przy czym przyjęto odpowiednio najmniejszy (wariant minimalny)

i największy (wariant maksymalny) odsetek pacjentów z drgawkowym stanem padaczkowym, raportowany w publikacji Trinka 2022 (w analizie podstawowej przyjęto średnią). Warto zwrócić uwagę, że ILAE w 2015 roku przedstawiło nową klasyfikację i definicję stanu padaczkowego, a publikacja Trinka 2012 została opublikowana przed tą zmianą. Zgodnie z danymi literaturowymi szacuje się, że nowa definicja SE odnosi się do ok. 10% pacjentów więcej w porównaniu z poprzednią definicją SE. Zwiększona liczebność populacji pacjentów z SE, wynikająca ze zaktualizowanej definicji SE, zawiera się już w scenariuszu maksymalnym, stąd przyjęty odsetek chorych ze stanem padaczkowym wydaje się odzwierciedlać stan aktualny (Leitinger 2019).

Rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto na podstawie d[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak poparcia przyjętego rozpowszechnienia leku dowodami naukowymi, przeprowadzono analizy wrażliwości, w których przyjęto alternatywne rozpowszechnienia rynku - warianty SA 7A i SA 7B analizy wrażliwości.

Prognozowane obciążenia/oszczędności budżetowe w ramach niniejszej analizy oszacowano wykorzystując założenia i wyniki analizy ekonomicznej w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego. W analizie wpływu na budżet w celu oszacowania rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz NFZ i pacjenta 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 - szczegóły patrz Analiza ekonomiczna. 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). Oparcie modelu i jego struktury o populację pediatryczną konsultowano z ekspertami klinicznymi. 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).

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).⁶

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).

Na podstawie analizy ekonomicznej Lee 2014 (uwzględniono dane dla czterech krajów z największą częstością występowania napadów drgawkowych w miesiącu, tj. Niemiec, Szkocji, Walii i Hiszpanii) [REDACTED]

[REDACTED]. W celu uwzględnienia rzeczywistych kosztów ponoszonych na leczenie w analizowanym stanie klinicznym nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

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 u niż midazolamu).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków i koszty hospitalizacji (patrz Raport refundacyjny) za okres styczeń-listopad 2024 r. (koszt diazepam). Podczas szacowania kosztów wykorzystano dane Wnioskodawcy (koszt midazolamu), aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych i dane sprzedażowe (Raport refundacyjny; koszt diazepam) oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ (koszt jednodniowej hospitalizacji w celu diagnostyki i leczenie padaczki) oraz Zlecenie MZ 100/2024 ZLC (wycena punktu).

Założono, że midazolam, znajdujący się obecnie w wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia (wykaz D1), znajdzie się, po rozszerzeniu refundacji o osoby dorosłe, w 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 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®

⁶ 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. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Odnaleziono w Analizie klinicznej badania wtórne nie są dedykowane osobom dorosłym a wyniki włączonego do nich badania Nakken 2011 uwzględniono w niniejszej analizie.

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. 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.).

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 [REDACTED]. 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 [REDACTED]

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że stosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo w docelowej populacji chorych jest związane z oszczędnościami budżetowymi oraz oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

W scenariuszu istniejącym [REDACTED] budżetowe z perspektywy NFZ, związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W wariancie najbardziej prawdopodobnym prognozowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia w scenariuszu nowym, tj. po wprowadzeniu finansowania midazolamu w docelowej populacji chorych oszacowano [REDACTED]

[REDACTED] w kolejnych latach analizy. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym generowane są oszczędności dla budżetu NFZ w wysokości 7,2 mln PLN i 16,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W wariancie minimalnym i maksymalnym generowane przez NFZ oszczędności związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanej populacji chorych wynoszą odpowiednio 5,0 mln PLN i 11,6 mln PLN oraz 9,4 mln PLN i 22,0 mln PLN w kolejnych latach analizy.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2025, AES 2016, NHS 2024) produkt Buccolam® (midazolam podawany podjęzykowo) jest terapią o udowodnionych korzyściach klinicznych oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej

drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna.

Wprowadzenie finansowania preparatu Buccolam® w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w zakresie napadów drgawkowych, w przypadku których podanie doodbytniczej wlewki diazepamu jest problematyczne. W związku z tym, stosowanie midazolamu, oprócz korzyści ekonomicznych, niesie również wyraźne zalety praktyczne i społeczne (Scott 1999).

8 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Liczebność populacji docelowej dla midazolamu podawanego podpoliczkowo we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), danych literaturowych [REDAKTOWANE]. Dane dotyczące liczby osób w Polsce w wieku ≥ 18 lat ograniczono uwzględniając częstość występowania drgawkowego stanu padaczkowego.

Ostatecznie liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] leczonych midazolamem podawanym podpoliczkowo w kolejnych latach (wariant najbardziej prawdopodobny).

W analizie z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) uzyskano następujące wyniki:

- W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE] związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ w przypadku finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszt wnioskowanej technologii wyniesie [REDAKTOWANE] w kolejnych latach analizy. Oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 7,2 mln PLN i 16,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.
- Dla wariantu **minimalnego**, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 5,0 mln PLN i 11,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.
- Dla wariantu **maksymalnego**, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu wyniosą 9,4 mln PLN i 22,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

Tab. 40. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet.

Parametr	Rok analizy	
	I rok	II rok
Liczebność populacji docelowej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Parametr	Rok analizy	
	I rok	II rok
Oszczędności budżetowe BC, PLN	7,2 mln	16,8 mln
Oszczędności budżetowe MIN, PLN	5,0 mln	11,6 mln
Oszczędności budżetowe MAX, PLN	9,4 mln	22,0 mln

Generowane oszczędności zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej w przypadku stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo wynikają z większej skuteczności leczenia midazolamem niż diazepamem, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9 Aneks

9.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych (≥ 18 roku życia), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych (≥ 18 roku życia), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe. W analizowanym wskazaniu finansowana jest aktualnie jedna terapia w postaci wlewek doodbytniczych. Wnioskowana technologia stanowi odpowiedź dla pacjentów i opiekunów, dla których droga podania obecnie finansowanego leku (wlewki doodbytnicze) jest problematyczna.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez dostęp do skutecznej i rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi nie wymaga utworzenia nowej grupy limitowej.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	-
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	-
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	-
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	-
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.11	-
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.1.2, 4.1.3, 4.2.2, 4.2.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.8	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 3.8	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	Dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1.4, 3.4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	Nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	Analizy nie obejmują instrumentów dzielenia ryzyka
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Wnioskowana jest refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	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?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	12
Tab. 2. Wnioskowane ceny midazolamu.	14
Tab. 3. Liczba osób w wieku <18 lat w Polsce w kolejnych latach analizy na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2024).	16
.....	17
Tab. 5. Odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe / stany padaczkowych pomimo leczenia podstawowego (.....).	17
Tab. 6. Oszacowanie liczebności populacji niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży z padaczką z występującymi napadami drgawkowymi.....	17
Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów w wieku ≥ 18 lat z padaczką/stanem padaczkowym.	18
Tab. 8. Oszacowanie odsetka odnoszącego się do populacji pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem G.41 spośród łącznej populacji pacjentów z rozpoznaniem G.40 i G.41 (NFZ 2024).	18
Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji dorosłych chorych ze stanem padaczkowym oraz szacowanie liczebności populacji dorosłych chorych z padaczką w Polsce (NFZ 2024).....	19
Tab. 10. Oszacowanie liczebności populacji dorosłych chorych z drgawkowym stanem padaczkowym.	19
Tab. 11. Oszacowanie liczebności populacji chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	19
Tab. 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	20
Tab. 13. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014).....	21
Tab. 14. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana na podstawie danych sprzedażowych (Raport refundacyjny sty-paź 2024).....	21
Tab. 15. Liczba pacjentów leczonych midazolem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	22
Tab. 16. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	23
Tab. 17. Podział rynku pomiędzy midazolem oraz diazepamem w scenariuszu nowym.....	25
Tab. 18. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	29
Tab. 19. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.	29
Tab. 20. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	30
Tab. 21. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.*.....	31
Tab. 22. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut lub >10 minut (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	31
Tab. 23. Podanie II dawki diazepamu przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	32

Tab. 24. Podanie II dawki diazepam u przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut w zależności od wariantu analizy.	32
Tab. 25. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających < 10 minut, po których wystąpiły kolejne drgawki (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	33
Tab. 26. Koszty zakupu leków.	34
Tab. 27. Koszt hospitalizacji (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ).	35
Tab. 28. Podsumowanie parametrów.	35
Tab. 29. Podsumowanie parametrów kosztowych.	36
Tab. 30. Scenariusze analizy wrażliwości.	38
Tab. 31. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	40
Tab. 32. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.	41
Tab. 33. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	42
Tab. 34. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	43
Tab. 35. Zestawienie wyników dla analizy wrażliwości - perspektywa NFZ.	45
Tab. 36. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ i pacjenta.	46
Tab. 37. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.	47
Tab. 38. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.	48
Tab. 39. Zestawienie wyników dla analizy wrażliwości - perspektywa NFZ i pacjenta.	49
Tab. 40. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet.	57
.....	59
.....	59

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu - drzewo decyzyjne.....	28
Ryc. 2. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.....	42
Ryc. 3. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.....	43
Ryc. 4. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	44
Ryc. 5. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ i pacjenta.....	46
Ryc. 6. Zestawienie wyników dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.	47
Ryc. 7. Zestawienie wyników dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ i pacjenta.....	48

Piśmiennictwo

- AES 2016** Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48. PMID: 26900382; PMCID: PMC4749120.
- Analiza ekonomiczna** [redacted] Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
- Analiza kliniczna** [redacted]., Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenia MZ 2022. Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 14.02.2025 r.]
- ChPL Buccolam** Buccolam, Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 15.11.2024 r.]
- ChPL Buccolam** Buccolam® (midazolam). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.08.2021 r.]
- ChPL Relsed** Relsed. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7954/characteristic>, <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/7955/characteristic> [dostęp 19.11.2024 r.]
- Giussani 2014** Giussani G., Cricelli C., et al., Prevalence and Incidence of Epilepsy in Italy Based on a Nationwide Database, *Neuroepidemiology*, 2014, 43:228-232.
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r. (stan w dniu 30.06) [dostęp: 22.01.2025 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.
- 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.
- Leitinger 2019** Leitinger M, Trinkla E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, Kalss G, Neuray C, Kreidenhuber R, Höfler J, Kuchukhidze G, Granbichler C, Dobesberger J, Novak HF, Pilz G, Meletti S, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and

	outcomes. <i>Epilepsia</i> . 2019 Jan;60(1):53-62. doi: 10.1111/epi.14607. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478910; PMCID: PMC7380005.
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. <i>Lancet</i> . 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. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2011 Aug;124(2):99-103. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01474.x. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21208198.
NFZ 2024	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) NFZ o zdrowiu. Padaczka. aktualizacja 2024. https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/11476 [dostęp: 23.12.2024 r.]
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 27.02.2025r.].
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.]
PTE 2018	Jędrzejczak J., et al., Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology, <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> , 2018, 52, 419-426.
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Raport refundacyjny. Informacje o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html [dostęp: 04.03.2025 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.
Scott 1999	Scott, R. C., F. M. Besag, et al., Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. <i>Lancet</i> , 1999, 353(9153): 623-626.
Trinka 2012	Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. <i>Epilepsia</i> . 2012 Sep;53 Suppl 4:127-38. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x. PMID: 22946730.
Trinka 2015	Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. <i>Epilepsia</i> . 2015

Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.

**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 leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1202024dsoz,7824.html> [dostęp: 19.02.2025 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: 19.02.2025 r.].