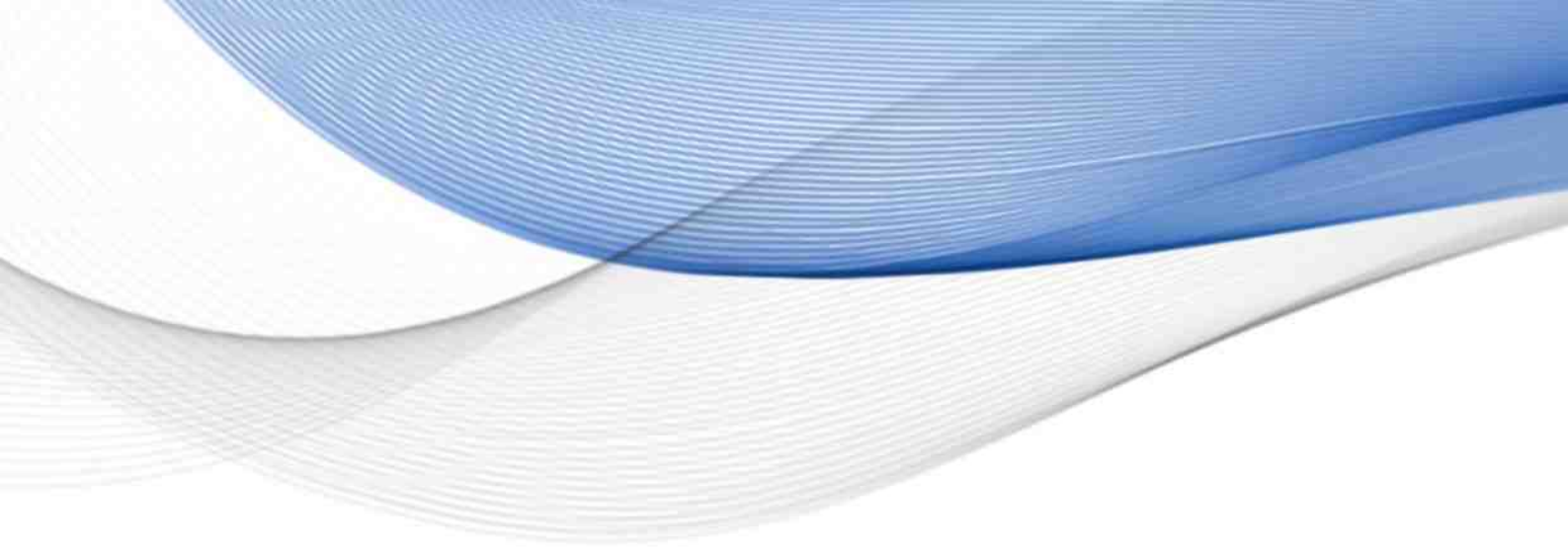




Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane 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

Spis treści

1	Uwaga nr 1.....	3
2	Uwaga nr 2.....	5
3	Uwaga nr 3	7
4	Uwaga nr 4	10
	Spis tabel	11
	Bibliografia	12

1 Uwaga nr 1

Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów należy przedstawić autora opinii, termin jej uzyskania oraz pełną treść opinii.

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2 Uwaga nr 2

Analizy nie zawierają porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Wnioskodawca wskazał jako jedyną technologię alternatywną diazepam w postaci doodbytniczej, refundowany w ramach katalogu A (grupa limitowa 181.1).

Zgodnie z § 2 ust. 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 lutego 2019 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ratownictwa medycznego, świadczeniami gwarantowanymi w tym zakresie są świadczenia zdrowotne udzielane przez zespoły ratownictwa medycznego w warunkach pozaszpitalnych, mające na celu ratowanie osoby znajdującej się w stanie nagłego zagrożenia zdrowotnego. W ramach realizacji tych świadczeń, leki i wyroby medyczne są wydawane świadczeniobiorcy nieodpłatnie - w zakresie niezbędnym do udzielenia świadczenia.

Na podstawie powyższego rozporządzenia oraz zgodnie z ustawą z dnia 8 września 2006 r. o Państwowym Ratownictwie Medycznym (Dz.U. z 2017 r. poz. 2195, z późn. zm.), na liście produktów leczniczych, które mogą być podawane przez ratownika medycznego w warunkach przedszpitalnych, znajdują się:

- *diazepam (w postaci tabletek, roztworu do wstrzykiwań oraz wlewki doodbytniczej),*
- *midazolam (roztwór do wstrzykiwań),*
- *klonazepam (roztwór do wstrzykiwań).*

Wytyczne kliniczne przywołane przez wnioskodawcę rekomendują stosowanie wszystkich powyższych leków w celu przerywania napadów padaczkowych. W związku z powyższym, za właściwe komparatory - obok diazepamu w postaci doodbytniczej - należy również uznać pozostałe benzodiazepiny stosowane w warunkach przedszpitalnych przez Zespoły Ratownictwa Medycznego: diazepam, midazolam i klonazepam (w odpowiednich postaciach farmaceutycznych).

W opinii Agencji, przyjęte przez wnioskodawcę komparatory nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej w przerywaniu przedłużających się napadów padaczkowych w populacji dorosłych pacjentów. Przyjęcie jedynie diazepamu doodbytniczego jako komparatora może zniekształcać wyniki analizy i prowadzić do nieadekwatnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej.

Odpowiedź:

Midazolam podawany podpoliczkowo oraz diazepam podawany doodbytniczo - ze względu na względną łatwość podania - znajdują głównie zastosowanie w sytuacjach występowania napadów w warunkach domowych, jako leki podawane przez opiekunów chorego (brak angażowania służb medycznych), a co za tym idzie w sytuacjach, w których niemożliwe jest uzyskania dostępu dożylnego, stąd zasadne jest ich porównanie. Leki podawane przez Zespoły Ratownictwa Medycznego: diazepam (i.v., tabl., p.r.), midazolam i.v. i klonazepam i.v. stosowane są w innym kontekście klinicznym, w którym ratownicy w wielu przypadkach

podają już lek drugiego rzutu, który jest odpowiednio dobrany do stanu pacjenta bez względu na rodzaj drogi podania - często wybierana jest droga dożylna - niedostępna w warunkach domowych, w których zastosowanie znajduje midazolam podawany podpoliczkowo. Na tej podstawie można sądzić, że midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam) nie będzie „wypierał” leków aktualnie stosowanych przez Zespoły Ratownictwa Medycznego, a zatem nie stanowią one komparatora dla leku stosowanego w analizowanym wskazaniu.

3 Uwaga nr 3

Analiza ekonomiczna została w populacji w populacji niezgodnej z wnioskowaną. (§ 5. ust. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Struktura i założenia przedstawionego modelu ekonomicznego opierają się na modelu zawartym we wniosku refundacyjnym dla produktu Buccolam, odnoszącym się do populacji pacjentów poniżej 18. roku życia. Model ten bazuje na założeniach opublikowanej analizy efektywności kosztowej Lee (2014), przeprowadzonej również w populacji pediatrycznej.

W dostarczonym modelu po wystąpieniu napadu padaczkowego pacjent może znaleźć się w jednym z dwóch stanów: podania leku przez opiekuna lub braku takiej możliwości. W analizie podstawowej przyjęto, że prawdopodobieństwo braku możliwości podania leku przez opiekuna wynosi 0%, co oznacza, że 100% pacjentów otrzymuje lek. W analizie wrażliwości zastosowano wartości z modelu Lee (2014), odnoszące się do populacji pediatrycznej.

Zdaniem Agencji niezasadne jest przyjęcie założenia, że pacjenci z wnioskowanej populacji (tj. powyżej 18. roku życia) pozostają stale pod nadzorem opiekuna lub że częstość takiej opieki jest porównywalna do populacji pediatrycznej.

Przyjęta struktura modelu nie pozwoli na rzetelne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z refundacji interwencji w docelowej populacji. Założenie podania terapii we wszystkich przypadkach napadów padaczkowych w populacji dorosłych pacjentów w opinii Agencji może prowadzić do znacznego przeszacowania efektów zdrowotnych ocenianej interwencji.

Odpowiedź:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie wprowadzono zmian w odniesieniu do parametrów klinicznych opartych na analizie Lee 2014 (dedykowanej populacji pediatrycznej), w tym braku możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia, w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł oraz brakiem zmian wnioskowania przy znacznych zmianach tego parametru.

Midazolam ma prostą drogę podania, więc jeśli chory zaznajomi swoje otoczenie ze sposobem podawania leku i miejscem jego przechowywania, zapewne lek ten zostanie podany, chyba że chory nie znajduje się wśród znanych mu osób. W przypadku mniej wygodnej (doodbytniczej) drogi podania diazepam teoretycznie częściej może dochodzić do braku podania leku - zaadresowano tę kwestię w ramach analizy wrażliwości (SA 1).

W związku z niepewnością parametru poniżej przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości (SA 2 - SA 6) przy przyjęciu arbitralnych założeń w odniesieniu do odsetków braku możliwości podania leków - patrz tabela poniżej.

Tab. 1. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - scenariusze.

Scenariusz	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)	Źródło
BC	■	■	■
SA 1	18%	35%	Lee 2014 - średnia z krajów europejskich
SA 2	30%	50%	Lee 2014 - Francja*
SA 3	10%	70%	Lee 2014 - Hiszpania*
SA 4	■	■	■
SA 5	■	■	■
SA 6	■	■	■

* Jako kraje z największym odchyleniem (dodatnim) od średniej sumy przyjętych odsetków.

■ midazolam jako terapia dominująca ■
 ■ a wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na oszczędności w związku z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu. ■
 ■

Tab. 2. Wyniki analizy ekonomicznej: midazolam vs diazepam.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności	
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY
Perspektywa NFZ			
BC	-440,01		Midazolam jako terapia dominująca
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta			
BC	-440,07		Midazolam jako terapia dominująca

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności	
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY

Tab. 3. Wyniki analizy wpływu na budżet: sc. nowy vs sc. istniejący.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Perspektywa NFZ				
BC	-7 173 410	-	-16 829 922	-
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta				
BC	-7 173 410	-	-16 829 922	-

4 Uwaga nr 4

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź:

Wykorzystane dane NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (w tym cena komparatora) są aktualne z wyjątkiem Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ, którego aktualną wersją jest Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 32/2025/DSOZ - wykorzystane w ramach niniejszego raportu dane pozostały niezmiennie.

Aktualnie dostępny jest już Raport Refundacyjny, obejmujący dane dotyczące sprzedaży leków refundowanych za okres styczeń-luty 2025 r. (Raport refundacyjny luty 2025), jednakże wiarygodniejsze w przypadku niniejszej analizy, wydaje się być pozostanie przy wykorzystanych danych catorocznych (Raport refundacyjny), które jest bardziej wiarygodnym odzwierciedleniem rynku sprzedaży refundowanego diazepamu i midazolamu, stąd w tym zakresie nie przeprowadzono aktualizacji.

Spis tabel

Tab. 1. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - scenariusze.	8
Tab. 2. Wyniki analizy ekonomicznej: midazolam vs diazepam.....	8
Tab. 3. Wyniki analizy wpływu na budżet: sc. nowy vs sc. istniejący.....	9

Bibliografia

- | | |
|---------------------------------|---|
| 4/2022 ZLC | Biuletyn Informacji Publicznej - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenia MZ 2022: . Wniosek o objęcie refundacją leku Buccolam (midazolam) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci, https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc [dostęp: 17.01.2025 r.] |
| 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. |
| 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: 22.05.2025 r.] |
| Raport refundacyjny 2025 | 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-luty 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8773.html [dostęp: 22.05.2025 r.] |