



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Buccolam (midazolam)

we wskazaniu: **przedłużone, ostre napady
drgawkowe u dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.11.2025

Data ukończenia: 10.07.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AES	American Epilepsy Society
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMC	midazolam podawany podpoliczkowo
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DIAZ	diazepam podawany doodbytniczo (ang. per rectum diazepam)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 r. poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 r. poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2. Wyniki analizy progowej	39
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	52
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	53
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	54
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
10. Kluczowe informacje i wnioski	58
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	61
12. Źródła.....	62
13. Załączniki.....	63

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.707.2025.2.JWI
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 11.04.2025

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Buccolam, *midazolamum*, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk., GTIN: 05909991449599
- Wnioskowane wskazanie:
 - przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w aptece na receptę)

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

– 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

– TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Hiszpania

Wnioskodawca

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

ul. Poleczki 35

02-822 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.04.2025 znak PLR.4500.707.2025.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 11.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Buccolam, *midazolamum*, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk., GTIN: 05909991449599

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.05.2025 r., znak OT.423.0.11.2025.5.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.06.2025 r. pismem znak OT.423.0.11.2025.MPK.14 z dnia 17.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza kliniczna. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. [REDACTED]. Warszawa 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Buccolam, <i>midazolamum</i> , roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk., GTIN: 05909991449599
Kod ATC	N05CD08
Substancja czynna	Midazolam
Droga podania	Na śluzówkę jamy ustnej (roztwór do stosowania w jamie ustnej (podpoliczkowo))
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Substancja podstawowa w stanie wolnym jest lipofilna, słabo rozpuszczalna w wodzie. Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję midazolamu z kwasami i tworzenie soli w postaci chlorowodoru. Dzięki temu otrzymywany jest stabilny roztwór odpowiedni do podania na śluzówkę jamy ustnej.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy
Dawkowanie	Lekarz prowadzący przepisze odpowiednią dawkę leku BUCCOLAM, zasadniczo odpowiadającą wiekowi pacjenta. Różne dawki oznaczono różnymi kolorami, co pokazano na pudełku, tubie i strzykawce zawierającej lek. W zależności od wieku, pacjent będzie otrzymywał jedną z poniższych dawek, z opakowania oznaczonego specjalnym kolorem: (...) od 10 lat i dla osób dorosłych: 10 mg - opakowanie oznaczone kolorem pomarańczowym. Dawkę stanowi cała zawartość jednej strzykawki doustnej. Nie należy podawać więcej niż jedną dawkę.

Źródło: ChPL Buccolam (data aktualizacji: 13.11.2024)¹

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Produkt BUCCOLAM mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Moc 2,5 mg: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania Moce 5 mg; 7,5 mg i 10 mg: Produkt leczniczy wydawany na receptę. Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

¹ Lek posiada cztery prezentacje: Buccolam 2,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej; Buccolam 5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej; Buccolam 7,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej; Buccolam 10 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej. Przedmiotem wniosku jest preparat Buccolam w dawce 10 mg.

Źródło: ChPL Buccolam (data aktualizacji: 13.11.2024)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Buccolam (midazolam) był przedmiotem prac Agencji jednokrotnie we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku²	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568; - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575; - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582; - Buccolam (midazolamum), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599, we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci z rozpoznaną padaczką w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością ryczałtową <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> - Badania naukowe wykazały istotnie statystycznie przewagę nad komparatorem, przy porównywalnym bezpieczeństwie stosowania. - Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie midazolamu w postaci dopoliczkowej we wnioskowanej grupie docelowej. - Technologia jest technologią [] w stosunku do komparatora Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 27/2022 z dnia 04.04.2022 r. - Midazolam w postaci dopoliczkowej u dzieci w wieku do 3 miesięcy do 6 miesiąca życia może być stosowany wyłącznie w szpitalu, w związku z powyższym Rada opowiada się przeciwko objęciu w tej grupie wiekowej refundacją apteczną.
Rekomendacja nr 29/2022 z dnia 5 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji³	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568; Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575; Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582; Buccolam, Midazolamum, Roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599, we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), z poziomem odpłatności dla pacjenta i w ramach nowej grupy limitowej pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Biorąc pod uwagę przedstawioną w ramach analizy klinicznej skuteczność interwencji, wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, a także pozytywne rekomendacje kliniczne i refundacyjne, Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Buccolam pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.

²

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/004/SRP/U_13_82_04042022_s_27_Buccolam_midazolamum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp 6.06.2025]

³

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/004/REK/2022_04_05_BP_Rekomendacja_29-2022_Buccolam_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 6.06.2025]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Buccolam, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk: 222,50 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 259.0, Leki nasenne i uspokajające – midazolam
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie zaproponowano.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy Buccolam (midazolam) zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych.

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania dla midazolamu (Buccolam) – „leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat)” – o populację dorosłych.

Wskazanie zastosowania produktu leczniczego Buccolam (midazolam) w przedłużonych, ostrych napadach drgawkowych u dorosłych zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) w dniu 21 października 2024 r.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek midazolam (Buccolam) obecnie refundowany jest w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z [REDACTED] poziomem odpłatności.

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,

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa lek midazolam (Buccolam) ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające – midazolam.

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej.

Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: G40 – Padaczka

Definicja

Napad drgawkowy (padaczkowy) definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych. Może on występować samodzielnie lub stanowić składową padaczki. U niemowląt i dzieci stosunkowo często występują różne zaburzenia napadowe, które mogą mieć charakter sporadycznych, przygodnych lub nawracających napadów drgawkowych (padaczkowych). Występują spontanicznie i w większości przypadków nie są prowokowane bodźcami zewnętrznymi. Napady drgawek są zróżnicowane pod względem obrazu klinicznego, etiologii, odpowiedzi na leczenie, naturalnego przebiegu i późniejszego rokowania.

Padaczka, natomiast, to choroba o charakterze nawrotowym, będąca wynikiem patologicznych (nadmiernych i gwałtownych) wyładowań neuronów mózgowych, charakteryzujące się nawracającymi napadami. Padaczka nie jest pojedynczą chorobą, lecz objawem będącym wynikiem różnych zaburzeń. Przyczyny padaczki mogą być związane z podłożem genetycznym lub podłożem strukturalnym i zaburzeniami metabolicznymi, jednak w 60% przypadków przyczyna nie jest znana.

Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa International League Against Epilepsy – ILAE) oraz Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) zdefiniowały padaczkę jako „chorobę charakteryzującą się nawracającymi spontanicznymi napadami, które są wynikiem nieprawidłowych, nadmiernych i zsynchronizowanych wyładowań komórek nerwowych w obrębie centralnego układu nerwowego”.

Przebieg napadów padaczkowych jest bardzo różnorodny – od niewielkich zaburzeń świadomości po zaburzenia motoryczne, sensoryczne, wegetatywne i psychiczne, uzależnione od struktur mózgu, w których doszło do zakłócenia sygnałów elektrycznych. Same napady padaczkowe powodują w obrębie tkanki mózgowej zmiany strukturalne i funkcjonalne, które sprzyjają powstawaniu kolejnych napadów

Klasyfikacja

Wyróżnia się kilkadziesiąt postaci napadów padaczkowych (drgawkowych) oraz padaczek, które charakteryzują się różnymi objawami, np. krótkie – objawiające się kilkusekundową utratą świadomości, albo bez utraty świadomości – polegające na różnorodnych doznaniach i wrażeniach, oraz dłuższe napady – którym towarzyszy utrata przytomności i uogólnione drgawki. Podstawą klasyfikacji napadów jest rozpoznanie postaci klinicznej i badanie EEG. Dotychczas opracowano wiele klasyfikacji napadów drgawkowych oraz padaczek.

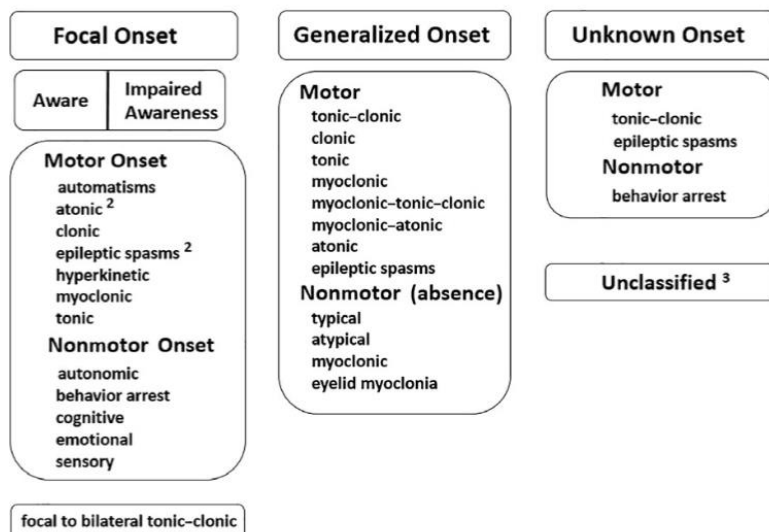
Poniżej przedstawiono nową klasyfikację napadów padaczkowych i padaczek zaproponowaną w 2017 roku przez International League Against Epilepsy (ILAE). Komisja ds. Klasyfikacji i Nazewnictwa ILAE zweryfikowała w 2017 roku obowiązującą wówczas klasyfikację napadów padaczkowych. Zgodnie z obecnymi zaleceniami wyróżnia się trzy podstawowe rodzaje napadów – napady ogniskowe, uogólnione i napady o nieznanym początku. Wśród napadów ogniskowych wyróżniono napady przebiegające z zaburzeniami oraz bez zaburzeń świadomości. Jednym z rodzajów napadów ogniskowych są też wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne. W grupie napadów uogólnionych oraz tych o nieznanym początku wyróżnione zostały napady z manifestacjami ruchowymi (m.in. napady toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne, miokloniczne, atoniczne) oraz napady z objawami innymi niż ruchowe.

Tabela 5. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych wg ILAE (ILAE 2017)

Napady o ogniskowym początku	Napady o uogólnionym początku	Napady o nieznanym początku
Początek ruchowy: • z automatyzmami; • atoniczny; • kloniczny; • napad zgięciowy; • hiperkinetyczny; • miokloniczny; • toniczny.	Ruchowy: • toniczno-kloniczny; • kloniczny; • toniczny; • miokloniczny; • miokloniczno-toniczno-kloniczny; • miokloniczno-atoniczny; • atoniczny; • napad zgięciowy.	Ruchowy: • toniczno-kloniczny; • napad zgięciowy.
Początek bez manifestacji ruchowej: • autonomiczny; • z zatrzymaniem behawioralnym; • poznawczy;	Bez manifestacji ruchowej (nieświadomości): • typowy; • nietypowy;	Bez manifestacji ruchowej: • z zatrzymaniem ruchowym.

• emocjonalny • czuciowy.	• miokloniczny; • z miokloniami powiek.	
Ogniskowy z ewolucją do dwustronnego napadu toniczno-klonicznego.		Niesklasyfikowany.

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹



Rysunek 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych wg ILAE (ILAE 2017) – rysunek z pracy oryginalnej

Istnieją trzy rodzaje napadów w zależności od tego, w której części mózgu rozpoczęła się aktywność epileptyczna:

- proste napady padaczkowe – dotyczą ograniczonego obszaru mózgu. Trwają zwykle kilka minut. Chory pozostaje przytomny i może odczuwać mrowienie, napięcie w części ciała, doświadczać halucynacji zapachowych, wzrokowych, smakowych lub przeżywać niekontrolowane emocje. Objawy prostych napadów częściowych często mylone są z innymi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak migrena, narkolepsja lub choroba psychiczna. Dokładne badanie i testy są konieczne, aby odróżnić padaczkę od innych zaburzeń;
- złożone napady częściowe – podczas takiego napadu osoba jest w stanie zmienionej świadomości. Nie reaguje na stymulację, a spojrzenie jest nieruchome. Może też wykonywać mimowolne, powtarzalne gesty takie jak ciągnięcie ubrania, szczykanie zębami itp. Kiedy napad się skończy, zwykle niewiele lub nic nie pamięta z tego co się wydarzyło. Może być zdezorientowana lub zasnąć;
- uogólnione napady – dotyczą całego mózgu i dzielą się na:
 - napady niedrgawkowe – ataki tego typu występują zwykle w dzieciństwie, w wieku 5–10 lat. Trwają kilka sekund i może im towarzyszyć krótkie mruganie powiekami. Trwają one bardzo krótko, często są niezauważane przez rodziców. U 90 proc. dzieci z tego typu napadami padaczkowymi objawy choroby ustępują w wieku 12 lat;
 - napady toniczno-kloniczne – tak zwykle trwa krócej niż 2 minuty. Są to uogólnione drgawki, które odbywają się w 2 fazach: tonizującej, a następnie klonicznej. To trwa zwykle mniej niż 30 sekund. Następnie w fazie klonicznej chory wpada w konwulsje (niekontrolowane i gwałtowne drgania mięśni). Oddychanie może stać się bardzo nieregularne. Zwykle trwa to mniej niż 1 minutę. Po zakończeniu kryzysu mięśnie rozluźniają się, w tym pęcherza i jelit. Następnie osoba może być zdezorientowana, odczuwać bóle głowy i senność. Efekty te mają zmienny czas trwania, od dwudziestu minut do kilku godzin. Ból mięśni czasami utrzymuje się przez kilka dni.
- napady miokloniczne – przejawiają się w nagłym potrząsaniu rękami i nogami. Ten rodzaj napadu trwa od jednej do kilku sekund, w zależności od tego, czy jest to pojedynczy wstrząs czy seria wstrząsów.
- napady atoniczne – podczas tych rzadkich napadów osoba upada z powodu nagłej utraty napięcia mięśniowego. Po kilku sekundach odzyskuje przytomność. Jest w stanie wstać i chodzić.

Epidemiologia

Padaczka jest jednym z najczęstszych zaburzeń neurologicznych, które dotyka 1% populacji, co stanowi ok. 65 milionów ludzi na całym świecie. Przyjmuje się zatem, że wskaźnik zachorowalności na padaczkę wynosi 60/100 000 na rok. Z tego tylko u 10% napady będą się powtarzać dając podstawę do rozpoznania padaczki. Występuje ona u osób w każdym wieku, chociaż większy współczynnik zachorowalności na padaczkę notuje się u dzieci w pierwszych latach życia, a także u osób po 60. roku życia. Zachorowalność na padaczkę jest nieco wyższa u mężczyzn.

Aktualnie padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe, czasem jako pierwszą manifestację choroby. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r. ż., i w ok. 80% – do 20 r. ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę.

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie.

Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczania.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej Lee 2014, dane pochodzące z regionów europejskich (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Szwajcaria) dotyczące dzieci (w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia), wskazują, iż napady drgawkowe występują ze częstością 0,32-1,26/miesiąc.

Rokowanie

Ocenia się ogólnie, że padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi w wywiadzie. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki jest lekooporność DN. Ryzyko rozwoju padaczki u dzieci, u których napady ustąpiły w ciągu 48 godzin i nie wymagały zastosowania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych jest w zasadzie populacyjne. Zaburzenia stanu neurologicznego stwierdza się średnio u około połowy dzieci z DN. Ryzyko zgonów oceniane jest na 7% do 30%, w szczególności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Z kolei w przypadku padaczki u 70% dzieci rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny. Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie.

Jeśli po wprowadzeniu leczenia udaje się opanować występowanie napadów padaczkowych, zapis EEG normalizuje się, a dziecko rozwija się dobrze, można po 2–3 latach leczenia zastanowić się nad odstawieniem leków przeciwpadaczkowych. Wiadomo jednak, że u części pacjentów istnieje ryzyko nawrotu napadów. Dlatego decyzję o odstawieniu leków podejmuje się zawsze indywidualnie, nie wcześniej jednak niż po 2–3 letnim okresie wolnym od napadów. Według zaleceń Międzynarodowej Ligi Padaczkowej, o ustąpieniu padaczki mówimy w przypadku osób, u których występował zależny od wieku zespół padaczkowy, a które z upływem lat znalazły się poza grupą wiekową zagrożoną napadami, a także u osób chorych na padaczkę, które przez co najmniej 5 lat nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych i u których przez co najmniej 10 lat nie występowały napady padaczkowe.

Źródło: AWA OT.4230.1.2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 6. Liczba pacjentów, którzy zrealizowali recepty na technologie wnioskowaną i alternatywną

Produkt (substancja)	Wielkość populacji					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
Relsed (diazepam)	10431	9883	10284	10715	10155	6576
Buccolam (midazolam)	-	95	456	719	461	576

* - data odcięcia: 2025-07-04

Tabela 7. Liczba pacjentów, którzy zrealizowali receptę na produkty wymienione w tabeli powyżej, oraz u których sprawozdano wyjazd Zespołu Ratownictwa Medycznego

Świadczenie	Wielkość populacji					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
Wyjazd Zespołu Ratownictwa Medycznego (Podstawowego lub Specjalistycznego)	3328	3478	3671	3748	3435	1231

* - data odcięcia: 2025-04-21

Eksperci kliniczni

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 7. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertek klinicznych

Ekspert kliniczny	Dorośli doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak, prof. CMKP, Specjalista neurolog	<i>Padaczka jest jednym z najczęstszych przewlekłych schorzeń neurologicznych. W populacji ogólnej Europy średnia częstość padaczki wynosi ok. 0,7% do 1,0%, co oznacza, że w Polsce jest około 260- . Do 380 tys.</i>	<i>Zapadalność 40—70 przypadków / 100 000 mieszkańców / rok. Dla populacji Polski - 15-25 tys. nowych zachorowań rocznie. Odsetki są jednak znacznie większe w grupach ryzyka: dzieci do 1 roku i dorośli powyżej 65 roku życia.</i>	<i>10 - 20% całej populacji chorych na padaczkę.</i>	<i>Dane zgodne z raportami: Polskiego Towarzystwa Epileptologii, Narodowego Funduszu Zdrowia oraz międzynarodowych rejestrów (np. EpiCARE EU).</i>
Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieków Rozwojowego	<i>+/- 370 000 - 400 000 (cała populacja chorych na padaczkę). Padaczka lekooporna u 30%.</i>	<i>Wskaźnik zapadalności ok. 61,4 na 100 000 rok [1]. Rozpowszechnienie 7,6 na 1 000 [2].</i>	<i>2 500 - 3 000 - 4 000? (trudno ocenić, nie mam dostępu do polskich danych epidemiologicznych).</i>	<i>[1] Beghi, Ettore. "The Epidemiology of Epilepsy." Neuroepidemiology vol. 54,2 (2020): 185-191. doi:10.1159/000503831 [2] Fiest, Kirsten M et al. "Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies." Neurology vol. 88,3 (2017): 296-303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509</i>

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE) (<https://epilepsy.org.pl/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Epilepsy Society (AES) (<https://www.aesnet.org/>);
- National Health Service (NHS) (<https://www.nhs.uk/>);
- <https://www.tripdatabase.com/>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 05.06.2025 r.

Wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują stosowanie benzodiazepin jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku przedłużających się napadów drgawkowych. Midazolam podawany podpoliczkowo uznawany jest za skuteczny i łatwy w zastosowaniu lek pierwszego rzutu, szczególnie rekomendowany w sytuacjach pozaszpitalnych, gdy dostęp dożylny jest utrudniony (NICE, NHS, PTE, AES). Alternatywą w warunkach domowych, szczególnie gdy lek podaje opiekun, jest diazepam w postaci doodbytniczej (NICE, PTE, AES). W warunkach opieki medycznej, przy dostępności sprzętu i personelu, rekomendowane jest podanie benzodiazepin dożylnych, takich jak lorazepam, diazepam lub midazolam (NICE, NHS, PTE, AES). Midazolam może być również stosowany donosowo lub domięśniowo, zwłaszcza jeśli nie ma możliwości podania dożylnego (NHS, PTE, AES). We wszystkich wytycznych podkreśla się konieczność szybkiego działania w przypadku napadu trwającego ponad 5 minut oraz elastycznego dostosowania terapii do warunków klinicznych. Według klasyfikacji poziomu dowodów przedstawionej przez Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (AES), midazolam *i.m.*, lorazepam *i.v.* i diazepam *i.v./p.r.* uzyskały najwyższy poziom dowodów (poziom A), natomiast midazolam podpoliczkowy oceniono na poziomie B, co oznacza, że jest prawdopodobnie skuteczny.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2025	Wytyczne dotyczące leczenia przedłużających się napadów drgawkowych u dorosłych. W przypadku napadów drgawkowych (ang. convulsive seizures) trwających co najmniej 5 minut należy stosować się do następujących zaleceń, dotyczących leczenia napadu padaczkowego: • w nagłych przypadkach należy przystąpić do resuscytacji i natychmiastowego leczenia; • jeżeli osoba doświadczająca napadu ma opracowany indywidualny plan terapeutyczny, który się natychmiast dostępny, należy przystąpić do jego realizacji; • jeżeli osoba doświadczająca napadu nie ma opracowanego indywidualnego i natychmiast dostępnego planu terapeutycznego należy: ○ podać niezwłocznie benzodiazepinę (midazolam podawany podpoliczkowo lub diazepam doodbytniczo) jako leczenie pierwszego rzutu; ○ podać lorazepam <i>i.v.</i>, jeżeli dostęp dożylny i sprzęt do resuscytacji są dostępne; • należy pamiętać o możliwych przyczynach napadu padaczkowego, w tym hipoglikemii, rzucawce i odstawieniu alkoholu, które mogą wymagać zastosowania innych leków. W sytuacji, kiedy napad drgawkowy trwa więcej niż 2 minuty dłużej niż zazwyczaj, jest on uznawany za przedłużający się napad drgawkowy i należy go identyfikować jako nagły wypadek. Należy postępować według następujących zaleceń: • jeżeli osoba doświadczająca przedłużającego się napadu drgawkowego ma opracowany indywidualny plan terapeutyczny, który jest natychmiast dostępny, należy przystąpić do jego realizacji lub • jeżeli osoba doświadczająca napadu nie ma opracowanego indywidualnego i natychmiast dostępnego planu terapeutycznego należy rozważyć podanie benzodiazepiny tj. midazolamu lub klobazamu. Midazolam podawany podpoliczkowo jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu w przypadku napadów drgawkowych. Jego stosowanie jest zalecane także w przypadku leczenia przedłużających się napadów drgawkowych, realizowanych pod opieką specjalisty. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano.</i>

NHS 2024	Wytyczne NHS dotyczą ogólnego postępowania w przypadku stanu padaczkowego drgawkowego u dorosłych (osób ≥ 16 roku życia). Leczenie może różnić się w zależności od indywidualnych okoliczności klinicznych. W przypadku pacjentek w ciąży należy zastosować się do specjalistycznych wytycznych, dotyczących leczenia stanu padaczkowego. <u>Etap 1 – w przypadku napadu trwającego 0-5 min. należy:</u> • udrożnić drogi oddechowe; • podać tlen; • ocenić funkcje oddechowe i sercowe; • zapewnić dostęp dożylny; • zmierzyć poziom glukozy, temperaturę oraz mierzyć czas od chwili wystąpienia napadu. <u>Etap 2 – w przypadku napadu trwającego > 5 min. należy podać 1 z poniższych leków:</u> • midazolam podpoliczkowo, donosowo lub i.m. w dawce 10 mg; 5 mg u seniorów lub pacjentów ważących < 50 kg; • diazepam i.v. lub p.r. 10 mg; max. 5 mg/min. – ryzyko wystąpienia depresji oddechowej; 5 mg u seniorów lub pacjentów ważących < 50 kg; • lorazepam i.v. do 4 mg. Dawkę benzodiazepiny należy powtórzyć w przypadku braku odpowiedzi w 10 minucie od wystąpienia napadu. Na tym etapie należy również postarać się zidentyfikować przyczynę napadu. <u>Etap 3 - w przypadku napadu trwającego 10-30 min. należy podać 1 z następujących AED:</u> • lewetyracetam i.v. 60 mg/kg, max 4 500 mg/dawkę; • fenytoinę i.v. 18 mg/kg, max 1 800 mg/dawkę. <u>Etap 4 - w przypadku napadu trwającego 30-60 min. należy wprowadzić pacjenta w stan śpiączki farmakologicznej w odpowiednich warunkach oddziału intensywnej terapii za pomocą midazolamu, propofolu, tiopentanu lub fenobarbitalu.</u> Midazolam jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu, zalecanym do stosowania podpoliczkowego, donosowego lub domięśniowego w dawce 10 mg. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano.</i>
PTE 2018	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące postępowania w przypadku przedłużających się napadów drgawkowych (drgawki trwające $> 5-30$ min.) u dorosłych i dzieci. <u>Leczenie przedszpitalne, terapia pierwszego rzutu przedszpitalnych</u> W przypadku przedłużającego się napadu drgawkowego u pacjentów z rozpoznaną padaczką członek rodziny lub opiekun może podać diazepam doodbytniczo przed przybyciem służb ratunkowych. Diazepam podawany doodbytniczo oraz midazolam podawany donosowo lub podpoliczkowo mogą być stosowane jako alternatywne początkowe terapie w warunkach. Diazepam jest dostępny w dawkach 5 mg i 10 mg, a dodatkowa dawka 10 mg doodbytniczo może zostać powtórzona, jeśli napad się utrzymuje. Midazolam podpoliczkowy i donosowy jest łatwiejszy w użyciu i ma krótszy okres półtrwania niż diazepam. <u>Postępowanie wdrażane przez służby ratunkowe</u> Rekomendowane jest podawanie benzodiazepin tj.: diazepam (i.v. lub p.r.), klonazepam i.v., midazolamu (podpoliczkowo, donosowo, i.v. lub p.r.) lub lorazepam i.v. Midazolam jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu, zalecanym do stosowania dożylnego, domięśniowego bądź podpoliczkowego w precyzyjnie określonych dawkach. Jego stosowanie (w postaci bolusu) jest zalecane również w przypadku drgawek trwających > 60 minut. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano.</i>
AES 2016	Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego dotyczące leczenia drgawkowego stanu padaczkowego u dzieci i dorosłych. Leczenie stanu padaczkowego, w zależności od czasu jego trwania, powinno obejmować następujące etapy: • fazę stabilizacji (czas trwania drgawek: 0-5 minut) – początkowe postępowanie ratunkowe oraz wstępna ocena i monitorowanie stanu pacjenta; • fazę początkową (czas trwania drgawek: 5-20 minut) – podanie rekomendowanych leków pierwszego rzutu – benzodiazepin [poziom A]: ○ midazolamu i.m. (10 mg gdy mc. > 40 kg, 5 mg gdy 13 kg $< mc. < 40$ kg) [poziom A]; ○ lorazepam i.v. (0,1 mg/kg mc. do max. 4 mg w pojedynczej dawce) [poziom A]; ○ diazepam i.v. (0,15-0,2 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce) [poziom A]; jeśli żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest dostępna – zalecane jest podanie: ○ fenobarbitalu i.v. (15 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce) [poziom A]; ○ diazepam p.r. (0,2-0,5 mg/kg mc. do max. 20 mg w pojedynczej dawce) [poziom B]; ○ midazolamu podpoliczkowo [poziom B] lub donosowo [poziom B]; • druga faza terapii (czas trwania drgawek: 20-40 minut) – w przypadku nieskuteczności wcześniej wdrożonego leczenia rekomendowane jest podanie [poziom U]: ○ fosfenytoiny i.v. (20 mg PE/kg mc. do max. 1500 mg PE w pojedynczej dawce) [poziom U];

- o kwasu walproinowego i.v. (40 mg/kg mc. do max. 3000 mg w pojedynczej dawce) [poziom B];
- o lewetyracetamu i.v. (60 mg/kg mc. do max. 4500 mg w pojedynczej dawce) [poziom U];

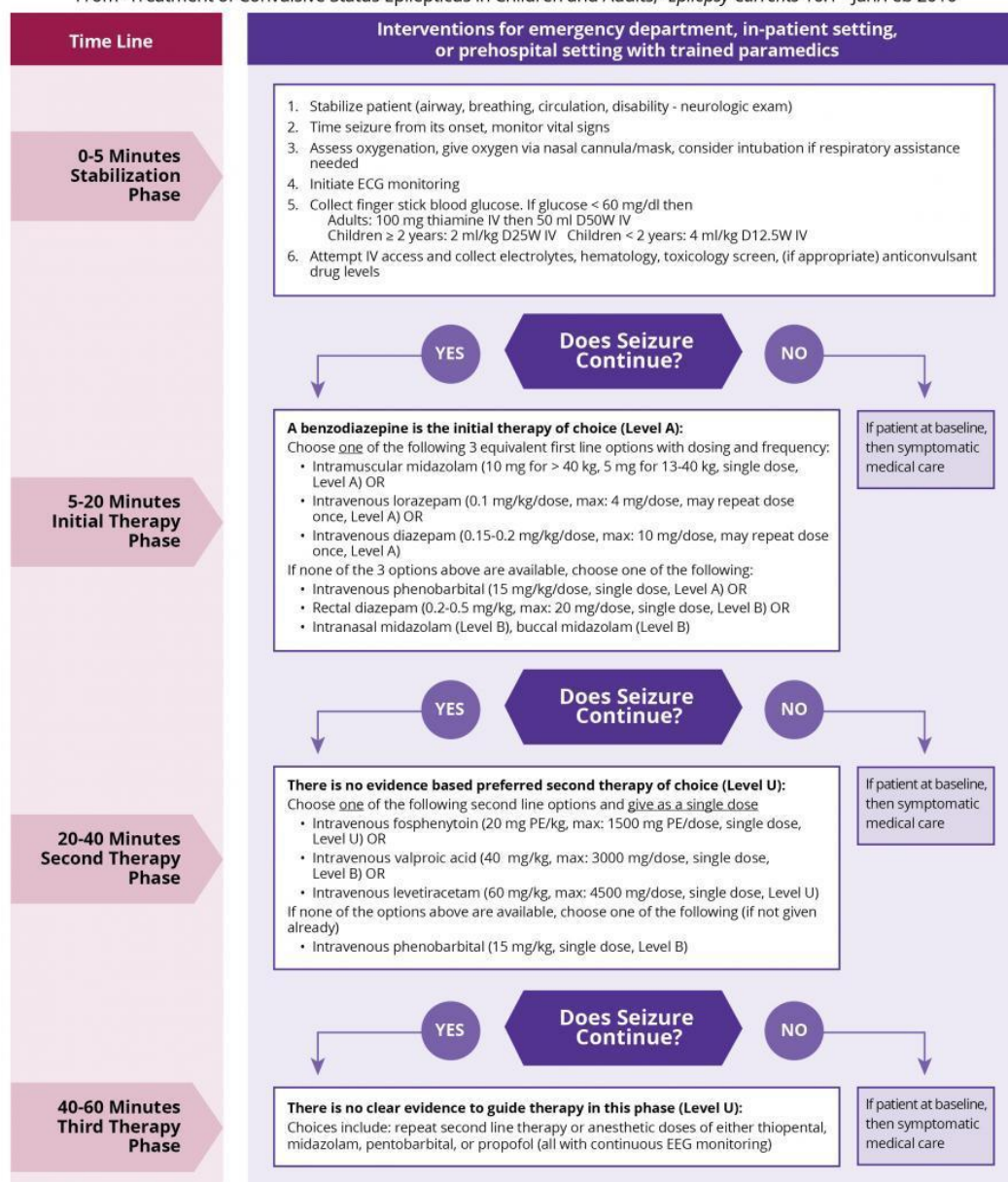
Jeśli żaden z tych środków nie jest dostępny należy ostrożnie (ze względu na działania niepożądane) rozważyć zastosowanie fenobarbitalu i.v. (15 mg/kg mc.) [poziom B].

- trzecia faza terapii (czas trwania drgawek: 40-60 minut) [poziom U] – nie ma wystarczających przesłanek pozwalających określić optymalny schemat leczenia w tej fazie. W sytuacji braku skuteczności wcześniej zastosowanych środków, zalecana jest kontynuacja podaży leków drugiego rzutu albo anestetycznych dawek tiopentalu, **midazolamu**, pentobarbitalu lub propofolu przy jednoczesnym ciągłym monitorowaniu stanu pacjenta (EEG).

Midazolam podawany podpoliczkowo jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu w przypadku, kiedy niemożliwe jest zastosowanie dożylnych lub domięśniowych leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, lorazepamu, diazepamu). Stosowanie anestetycznych dawek midazolamu jest ponadto zalecane w trzeciej fazie terapii, w przypadku braku skuteczności wcześniej zastosowanych środków.

Proposed Algorithm for Convulsive Status Epilepticus

From "Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults," *Epilepsy Currents* 16.1 - Jan/Feb 2016



Disclaimer: This clinical algorithm/guideline is designed to assist clinicians by providing an analytic framework for evaluating and treating patients with status epilepticus. It is not intended to establish a community standard of care, replace a clinician's medical judgment, or establish a protocol for all patients. The clinical conditions contemplated by this algorithm/guideline will not fit or work with all patients. Approaches not covered in this algorithm/guideline may be appropriate.

2016 © Epilepsy Currents

Rysunek 2. Schemat leczenia stanu padaczkowego według wytycznych AES z 2016 r (AES 2016)

Tabela 9. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych	
Poziom dowodów	Siła rekomendacji
Ocena na poziomie A	
Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić
Ocena na poziomie B	
Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę
Ocena na poziomie C	
Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę
Ocena na poziomie U	
Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak

i.m. – domięśniowo (łac. intramusculare), *i.v.* – dożylny (łac. intravenosus), *p.o.* – doustnie (łac. per os), *p.r.* – doodbytniczo (łac. per rectum)

3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak, prof. CMKP, Specjalista neurolog, Klinika Neurologii i Epileptologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieków Rozwojowego Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych terapeutycznych?	Choć leki rescue są kluczowym elementem przerywania przedłużonych napadów padaczkowych, stanu padaczkowego czy napadów gromadnych ich skuteczność w praktyce może być ograniczona przez czynniki organizacyjne, edukacyjne, prawne i techniczne. Dostępność i wygoda użycia: Niektóre formy (np. doodbytnicza diazepam) są krępujące społecznie, co utrudnia ich zastosowanie w miejscu publicznym lub w szkole, szczególnie w grupie pacjentów dorosłych. Czas działania: Wchłanianie i działanie może być wolniejsze innych preparatów Trudności w podaniu: Leki wymagające iniekcji (np. midazolam i.v./i.m.) są trudne do zastosowania poza szpitalem. Ryzyko błędów w dawkowaniu: Zwłaszcza u dzieci lub osób bez doświadczenia medycznego. Ryzyko działań niepożądanych (senność, depresja oddechowa, paradoksalne pobudzenie). Niepewność co do dawki — zwłaszcza przy lekach przygotowywanych z ampułek (np. midazolam ofilabe).	Opcją terapeutyczną jest podawany doodbytniczo diazepam. Forma podania, zwłaszcza w miejscach publicznych jest nieakceptowalna. Poza tym podanie dorosłemu choremu takiej formy leku przez opiekunów może być trudne.

	Ryzyko interakcji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Brak jednoznacznych zaleceń dotyczących stosowania niektórych form poza szpitalem: Brak standaryzacji powoduje niepewność opiekunów. Nieprzeszkoleni opiekunowie (rodzina, personel szkolny) — brak wiedzy o dawkowaniu, wskazaniach i przeciwwskazaniach. Brak ustandaryzowanego planu postępowania dla konkretnego pacjenta. Problemy z dokumentacją medyczną, np. brak zaleceń lekarza dotyczących leku rescue lub sposobu jego podania. Niepewność prawna wśród nauczycieli lub opiekunów co do możliwości podania leku (czy nie naruszają przepisów). Ograniczenia w uprawnieniach niektórych członków personelu medycznego (np. nie wszyscy ratownicy mogą podać każdy lek bez zgody lekarza). Ratownicy medyczni mogą podawać leki zgodnie z listą dozwoloną przez Rozporządzenie Ministra Zdrowia i wewnętrzne procedury danej jednostki W praktyce najczęściej lek typu rescue podaje opiekun pacjenta, o ile posiada go przy sobie i został odpowiednio przeszkolony. Ratownicy medyczni również mogą podać lek, jednak zależy to od: formy leku dostępnej w zestawie, obowiązujących procedur, aktualnego stanu pacjenta, kompetencji personelu.	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Standaryzacja planów leczenia padaczki z lekami rescue Edukacja lekarzy, ratowników opiekunów i pacjentów, Umożliwienie łatwiejszego i bezpieczniejszego stosowania w warunkach przedszpitalnych Wprowadzenie jednolitego „planu działania w stanie padaczkowym” dla pacjentów z rozpoznaną padaczką lekooporną W przypadku podawania przedszpitalnego Obowiązkowe szkolenia dla personelu szkół, przedszkoli i opiekunów dzieci z padaczką w zakresie Stała dostępność leków rescue w aptekach — w szczególności Buccolamu jako produktu gotowego i standaryzowanego. Refundacja leku Buccolam bez ograniczeń wiekowych i dla wszystkich wskazań padaczkowych, nie tylko dla dzieci do 18 r.ż. Jasne procedury umożliwiające podanie Buccolamu lub innego leku rescue przez ratownika medycznego, także w formach dopoliczkowych	Konieczne jest natychmiastowe wprowadzenie Buccolamu do stosowania u dorosłych pacjentów. Ograniczenie jego przepisywania wyłącznie do populacji dziecięcej stanowi istotne ograniczenie. Niezbędne jest również wyposażenie zespołów ratownictwa medycznego w ten preparat.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Buccolam w omawianym wskazaniu?	Lek może być przepisywany „na zapas”, bez dokładnej oceny ryzyka wystąpienia stanu padaczkowego Możliwe ryzyko przepisywania leku dla pacjentów z napadami łagodnymi, które nie wymagają interwencji farmakologicznej Midazolam jest lekiem z grupy benzodiazepin — ma działanie uspokajające i nasenne, co teoretycznie może prowadzić do niewłaściwego stosowania, np. jako środek uspokajający „na żądanie”.	Konieczna jest bardzo dokładna Instrukcja opiekunów: co do częstości okoliczności stosowania a także objawów niepożądanych.

	Ryzyko dotyczy zwłaszcza sytuacji, gdy lek znajduje się w domu, a domownicy nie są odpowiednio przeszkoleni.	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Największe korzyści kliniczne i praktyczne obserwuje się u: dzieci, młodzieży i dorosłych z padaczką lekooporną Szczególnie w wieku od 3 miesięcy do 18 lat (grupa objęta rejestracją Buccolamu). (choć tu można również podać preparat doodbytniczy) W przypadku występowania napadów długotrwałych (2-5 minut) lub napadów gromadnych. Dzieci, u których wcześniej wystąpił stan padaczkowy i istnieje wysokie ryzyko nawrotu. W grupie pacjentów z padaczką lekooporną zmniejszenie ryzyka SUDEP. Pacjentów pozostających pod opieką przeszkolonych opiekunów - Buccolam jest prostszy do zastosowania niż diazepam doodbytniczy czy midazolam domięśniowy. Pacjentów w odległych lokalizacjach lub z utrudnionym dostępem do szybkiej pomocy medycznej Pozwala na samodzielne lub opiekuńcze przerywanie napadu przed przyjazdem ZRM. Pacjentów z niepełnosprawnościami intelektualnymi i współistniejącą padaczką w tej grupie często występują trudne do kontrolowania napady i wysoka śmiertelność związana z opóźnieniem interwencji.	Wszyscy dorośli pacjenci z rozpoznaną padaczką oraz z drgawkami objawowymi stanowią istotną grupę kliniczną. Częstość występowania ostrych objawowych drgawek wynosi 29–30 przypadków na 100 000 osób rocznie. Napady te występują również u dorosłych w przebiegu chorób naczyniowych mózgu, zaburzeń metabolicznych, urazów głowy czy odstawienia leków. Z kolei dane epidemiologiczne dotyczące padaczki wskazują na częstość występowania wynoszącą 61 przypadków na 100 000 osób rocznie. Odsetek dorosłych pacjentów z padaczką systematycznie rośnie i jest wyższy niż wśród dzieci i młodych dorosłych [1, 2].
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z częstymi krótkimi napadami, które samoistnie ustępują - stosowanie leku ratunkowego w takich przypadkach może być niepotrzebne lub nadmierne. Pacjenci z zaburzeniami połykania, obturacją dróg oddechowych lub nadmiernym ślinotokiem W sytuacjach, gdy dopoliczkowa droga podania może być utrudniona lub nieskuteczna (np. stany zapalne jamy ustnej). U pacjentów z wysokim ryzykiem depresji oddechowej - buccolam, jako benzodiazepina, może nasilić zaburzenia oddychania u niektórych pacjentów, np. z ciężką niewydolnością oddechową lub po zatruciach. Grupa hospitalizowanych pacjentów szczególnie starszych ze stanem padaczkowym ze słabym dostępem do wkłucia iv.	Chorzy na padaczkę z dobrze kontrolowanymi napadami padaczkowymi.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Ryzyko działań niepożądanych — m.in. depresji oddechowej, nadmiernej sedacji, pobudzenia paradoksalnego. Brak skuteczności w przypadku opóźnionego podania — szczególnie powyżej 10 minut od początku napadu. Brak doświadczenia i przeszkolenia opiekunów — prowadzi do lęku przed użyciem leku lub niewłaściwego zastosowania. Problemy z dostępnością leku w aptekach i jego przechowywaniem — możliwy brak ciągłości terapii rescue. Potencjalne nadużycia i niewłaściwe przepisywanie — zwłaszcza jeśli lek wydawany „na wszelki wypadek”, bez jasnych wskazań. Problemy prawne i proceduralne: Niejasności w zakresie odpowiedzialności prawnej w przypadku podania leku przez osoby	Nie widzę takich problemów.

	niebędące pracownikami medycznymi (szkoły, placówki). Brak standaryzacji protokołów postępowania — różnice między ośrodkami i brak ogólnokrajowych wytycznych. Problemy refundacyjne: Refundacja ograniczona do dzieci i młodzieży — brak możliwości wykorzystania leku rescue w ramach refundacji u pacjentów dorosłych. Ryzyko nadużyć refundacyjnych — m.in. przepisywanie poza wskazaniem, brak monitorowania stosowania, wykorzystywanie do celów pozamedycznych	
Czy mają Państwo wiedzę, kto w praktyce przedszpitalnej najczęściej podaje lek pacjentowi w trakcie napadu padaczkowego – członek Zespołu Ratownictwa Medycznego czy opiekun pacjenta? Czy istnieją ograniczenia, które mogą wpływać na możliwość podania tej formy leku przez ratowników medycznych?	W warunkach przedszpitalnych w Polsce u dorosłych pacjentów z przedłużającym się napadem padaczkowym ZRM rutynowo stosuje midazolam (i.m. lub i.v.) lub diazepam (iv). Buccolam, mimo swojej prostoty użycia i skuteczności, nie znajduje zastosowania w tej grupie pacjentów, ponieważ: posiada rejestrację wyłącznie pediatryczną nie jest objęty refundacją dla dorosłych nie znajduje się na standardowym wyposażeniu zespołów ratunkowych Opiekun pacjenta najczęściej podaje lek (jeśli został wcześniej przepisany i zalecony przez neurologa). Ograniczenia dla ratowników: Ratownicy medyczni mają ograniczony zakres stosowania niektórych leków (uzależniony od rozporządzeń i procedur medycznych). Buccolam nie zawsze znajduje się na wyposażeniu ZRM — zależnie od województwa i standardów. Nie wszystkie zespoły są przeszkolone w zakresie podania dopoliczkowego midazolarnu.	W praktyce przedszpitalnej leki pacjentowi w czasie napadu podają opiekunowie. Bardzo dobrym rozwiązaniem byłoby zaopatrzenie ratowników medycznych w taką formę leku. Nie widzę żadnych ograniczeń, które mogą wpłynąć na możliwość podania tej formy leku przez ratowników medycznych.
Czy posiadają Państwo wiedzę, jakie leki i w jakich postaciach farmaceutycznych są obecnie najczęściej stosowane przez Zespoły Ratownictwa Medycznego w warunkach przedszpitalnych w celu przerywania przedłużających się napadów padaczkowych u dorosłych pacjentów?	Standardy postępowania w napadach padaczkowych w warunkach przedszpitalnych Zespół Ratownictwa Medycznego (ZRM) w Polsce działają na podstawie: Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji (ERC) – ALS 2021, Wytycznych International League Against Epilepsy (ILAE) – dotyczy status epilepticus, Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie medycznych czynności ratunkowych (Dz.U. 2019 poz. 1098), oraz zgodnie z zatwierdzonym wyposażeniem ambulansów i kompetencjami ratowników medycznych. Midazolam i.v. lub i.m. – najszybciej działający, dostępny w standardzie wyposażenia karetek. Diazepam i.v. – rzadziej stosowany z powodu dłuższego czasu działania i większego ryzyka depresji oddechowej. Midazolam dopoliczkowy (intranazalny) – stosowany coraz częściej w praktyce przed szpitalnej, wygodny i szybki, poza ZRM.	Najczęściej stosowanymi benzodiazepinami są: diazepam podawany doodbytniczo (p.r.), domięśniowo (i.m.) lub dożylnie (i.v.) oraz klonazepam podawany domięśniowo i dożylnie. W warunkach przedszpitalnych podanie dożylnie jest często niemożliwe, a podanie domięśniowe nie znajduje uzasadnienia.

3.6. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 23), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu napadów drgawkowych”, jest:

- diazepam (produkt leczniczy Relsed) we wlewkach doodbytniczych w ramach grupy limitowej 181.1, *Leki przeciwlękowe – diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)* we wskazaniu: padaczka oraz drgawki inne niż określone w ChPL;
- midazolam – (produkty lecznicze Buccolam oraz Soloxelam) do stosowania w jamie ustnej w ramach grupy limitowej 259.0, *Leki nasenne i uspokajające – midazolam do stosowania w jamie ustnej* we wskazaniu: przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Refundacja apteczna							
Diazepamum, Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751518	20,92	22,17	17,02	ryczałt	11,81
Diazepamum, Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751617	25,09	26,59	34,03	ryczałt	2,88
Midazolamum, Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	4 amp.-strzyk. po 2 ml	05909991449599	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5ml	4 amp.-strzyk. po 0,5 ml	05909991449568	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/1 ml	4 amp.-strzyk. po 1 ml	05909991449575	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5ml	4 amp.-strzyk. po 1,5 ml	05909991449582	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	4 amp.-strzyk. po 2 ml	05909991500269	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5ml	4 amp.-strzyk. po 0,5 ml	05909991500207	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/1ml	4 amp.-strzyk. po 1 ml	05909991500221	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20
Midazolamum, Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5ml	4 amp.-strzyk. po 1,5 ml	05909991500245	240,30	254,72	274,77	ryczałt	3,20

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych	Biorąc pod uwagę leki pierwszego rzutu zalecane przez omówione w rozdz. 2.1.7 wytyczne i rekomendacje kliniczne, w tym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, komparatory dla midazolamu podawanego podpoliczkowo mogą stanowić: • diazepam p.r.; • diazepam i.v.; • midazolam i.v.; • midazolam podawany donosowo; • midazolam i.m.; • klonazepam i.v.; • lorazepam i.v.; • fenobarbital i.v. Midazolam podawany domięśniowo oraz donosowo oraz benzodiazepiny podawane dożylnie, wymieniane w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018), tj. diazepam, midazolam, lorazepam, klonazepam i fenobarbital nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych (Obwieszczenie MZ), w związku z tym nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji. Na liście leków aktualnie refundowanych w Polsce (Obwieszczenie MZ), spośród benzodiazepin zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (bez względu na sposób podania), znajduje się diazepam podawany doodbytniczo oraz klonazepam podawany doustnie (w formie tabletek). Należy jednak zaznaczyć, że w żadnych z odnalezionych wytycznych klinicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących doustnego, tj. w formie tabletek, podawania leków w celu przerywania napadu drgawkowego/padaczkowego, a ponadto nie są one refundowane w Polsce we wskazaniu obejmującym przerywanie napadów drgawkowych u dorosłych. W związku z powyższym, nie uwzględniono ich jako komparatorów dla midazolamu w analizowanym wskazaniu. Podsumowując, jedynym lekiem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych, jest diazepam podawany doodbytniczo. W związku z tym diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych stanowi jedyny i odpowiedni komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®).

Ocena wyboru wg analityków Agencji

Ocena wyboru komparatora przez firmę wskazuje na istotne ograniczenia w kontekście zgodności z aktualną praktyką kliniczną oraz obowiązującymi przepisami prawnymi.

Wnioskodawca za jedyny właściwy komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam) uznał diazepam w postaci wlewki doodbytniczej. Uzasadnienie tego wyboru oparto na kryterium refundacyjnym, wskazując, że pozostałe benzodiazepiny rekomendowane w wytycznych (takie jak midazolam, lorazepam, klonazepam w formach dożylnych, domięśniowych czy donosowych) nie są finansowane w analizowanym wskazaniu, a zatem nie mogą być traktowane jako właściwe komparatory.

Tymczasem, takie podejście pomija szerszy kontekst systemowy i kliniczny. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 4 lutego 2019 r. oraz ustawą o Państwowym Ratownictwie Medycznym, benzodiazepiny, w tym diazepam (różne postacie), midazolam i klonazepam w formach iniekcyjnych, są dostępne i rutynowo stosowane w warunkach pozaszpitalnych przez zespoły ratownictwa medycznego w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Są one więc realnie wykorzystywane w systemie ochrony zdrowia i w opinii Agencji powinny być uwzględnione jako opcjonalne technologie alternatywne w analizach farmakoekonomicznych.

W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, analitycy Agencji wskazali, iż analizy wnioskodawcy należy uzupełnić o następujące technologie alternatywne: diazepam (w postaci tabletek, roztworu do wstrzykiwań oraz wlewki doodbytniczej), midazolam (roztwór do wstrzykiwań) oraz klonazepam (roztwór do wstrzykiwań). Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo, wskazał, iż „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 uzyskanie 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”.

W ocenie Agencji przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie wyboru komparatora nie jest wystarczające. Przyjęte podejście pomija istotne aspekty systemowe i kliniczne, wynikające z obowiązujących przepisów prawa oraz rzeczywistych warunków stosowania technologii. W związku z tym Agencja podtrzymuje stanowisko o konieczności uwzględnienia w analizie dodatkowych technologii alternatywnych.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli (>18 roku życia), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.	-
Interwencja	Midazolam podawany podjęzykowo w dawkowaniu 10mg (Buccolam ChPL).	-
Komparatory	Diazepam podawany doodbytniczo.	-
Punkty końcowe	W ramach oceny skuteczności: - przerwanie napadu drgawkowego; - czas do przerwania napadu drgawkowego, w tym czasy do przerwania poszczególnych typów napadów. W ramach oceny bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane.	-
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: - prospektywne, - z randomizacją/pseudorandomizacją, - z grupą kontrolną.	Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria: - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków; - badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; - badania, w których <50% populacji stanowili dorośli (tj. w wieku >18 lat); - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; - badania porównujące różne dawki midazolamu lub badania, w których midazolam stosowany był w dawkowaniu innym niż przedstawione w ChPL; - nieadekwatny cel badania; - doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań); - badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 20.02.2025 r.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz. Przeszukano bazy:

- Center for Reviews and Dissemination,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych oraz wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z pseudorandomizacją, porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi (**Nakken 2011**).

Ponadto wnioskodawca postanowił o włączeniu do analizy pięć badań efektywności praktycznej, w tym trzy badania umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji chorych z napadami drgawkowymi (**Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018**) i dwa badania jednoramienne (**Meléndez 2006, Shankar 2021**), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo.

Poza tym, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, wnioskodawca zdecydował się włączyć:

- badanie biodostępności midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam o populację dorosłych (LESVIBUCCO);
- abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo, a także porównania preferencji stosowania BCM vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57) z padaczką;
- badanie przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano BCM lub DIAZ (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych);

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Analiza efektywności klinicznej			
Nakken 2011 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<u>Typ badania:</u> Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Norwegii), prospektywne, pseudorandomizowane badanie kliniczne. <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 8 miesięcy <u>Interwencja:</u> N=22; E=80 (37 napadów leczono diazepamem, N = 18, a 43 midazolamem, N = 16)	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym; - uzyskanie zgody pacjentów (lub krewnych w przypadku, kiedy uzyskanie zgody bezpośrednio od pacjenta jest niemożliwe) na zastosowanie ocenianych leków <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczba pacjentów</u> N = 22	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 min. przy braku nawrotu napadu w ciągu 2 godzin. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - działania niepożądane.
Analiza efektywności praktycznej			
Epi2020 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez kraj związkowy Hesja w Niemczech poprzez grant LOEWE przyznany Uniwersytetowi Goethego we Frankfurcie nad Menem w Niemczech	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie kohortowe (ośrodki w Niemczech). <u>Hipoteza:</u> bd <u>Okres obserwacji:</u> Pacjentów rekrutowano od października 2020 r. do grudnia 2020 r. <u>Interwencja:</u> Stosowanie leków ratunkowych (w tym midazolamu) (N = 125) Niestosowanie leków ratunkowych (N = 361)	<u>Kryteria włączenia:</u> - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - pacjenci w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowaną padaczką. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niejednoznaczna diagnoza padaczki. <u>Liczba pacjentów</u> N = 486	<u>Pierwszorzędowy:</u> - stosowanie leków doraźnych w padaczkę; - jakość życia według kwestionariusza QOLIE-31; - satisfakcja z zastosowanego leku ratunkowego; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zdarzenia niepożądane.
Jindal 2023 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe (Londyn). <u>Hipoteza:</u> bd <u>Okres obserwacji:</u> 1 stycznia 2019 r. – 22 lutego 2022 r. <u>Interwencja:</u> Stosowanie benzodiazepin, N = 116 Niestosowanie benzodiazepin, N = 136	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze stanem padaczkowym zdefiniowanym jako napad trwający powyżej 5 minut lub napady seryjne z niecałkowitym powrotem do zdrowia pomiędzy napadami; - pacjenci leczeni w szpitalu University College London w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 22 lutego 2022 r. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak informacji na temat czasu trwania napadów; - brak obserwacji dotyczących początku napadu; - czas trwania napadu < 5 min. <u>Liczba pacjentów</u> N = 252	<u>Pierwszorzędowy:</u> - stosowanie leków doraźnych w padaczkę; - czas trwania SE (w minutach) - od początku napadu do jego zakończenia); - czas do podania pierwszej benzodiazepiny (w minutach) - od początku napadu do podania pierwszej benzodiazepiny); - rodzaj podanej benzodiazepiny; droga podania i dawka; czy benzodiazepina została podana w środowisku domowym przez opiekunów/rodzinę, czy przez służby ratunków; czy benzodiazepina została ponownie podana na oddziale ratunkowym (ED); - czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny; - wynik leczenia pierwszego rzutu (zakończenie napadu lub nie); - czas do ustąpienia napadu. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - czas do podania leku drugiego rzutu (w minutach) - od początku

			napadu); rodzaj leku drugiego rzutu i jego dawka; - wynik leczenia drugiego rzutu (zakończenie napadu lub nie); - dane dotyczące leczenia trzeciego rzutu tj. czas do podania środka anestetycznego (w minutach) - od początku napadu; rodzaj zastosowanego środka anestetycznego; - występowanie powikłań oddechowych, w tym określenie ich przyczyny; - dane obrazowe tj. TK lub MRI głowy.
Kadel 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez Desitin Arzneimittel	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe (ośrodki w Niemczech). <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok (1 stycznia – 31 grudnia 2015 r.) <u>Interwencja:</u> stosowanie leków ratowniczych (w tym midazolamu) N = 134 Niestosowanie leków ratunkowych, N = 347	<u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety i mężczyźni w wieku >18 roku życia; - chorzy leczeni ambulatoryjnie w wybranych ośrodkach leczenia padaczki w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 r.; - zdiagnozowana padaczka na podstawie najnowszych kryteriów ILAE; - podpisanie pisemnej zgody pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niejednoznaczna diagnoza padaczki; - niedostarczenie kompletnych danych przez pacjenta. <u>Liczba pacjentów</u> N = 481	<u>Pierwszorzędowy:</u> stosowane leki ratunkowe, aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, sytuacja mieszkaniowa i jakość życia <u>Pozostałe (wybrane):</u> -
Meléndez 2006 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<u>Typ badania:</u> Prospektywne, jednoośrodkowe badanie jednoramienne (Hiszpania). <u>Hipoteza:</u> Badanie jednoramienne <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok <u>Interwencja:</u> midazolam	<u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli pacjenci (kobiety i mężczyźni) z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczba pacjentów</u> N = 10	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ustąpienie napadów w ciągu 2 minut od podania leku. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odsetki pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie 2 bądź 3 dawki leku/leków.
Shankar 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez Veriton Pharma (poprzednio Epistatus)	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne, wieloośrodkowe, przekrojowe, jednoramienne badanie obserwacyjne (ośrodki w Wielkiej Brytanii). <u>Hipoteza:</u> badanie jednoramienne <u>Okres obserwacji:</u> lata 2016-2017 <u>Interwencja:</u> midazolam	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, którzy w chwili wystąpienia ostatniego napadu drgawkowego, wymagającego zastosowania leczenia ratunkowego, byli w wieku ≥18 lat; - posiadanie pisemnego planu opieki z uwzględnieniem podawania maleinianu midazolamu, do jamy ustnej i słówki (Epistatus), jako leku ratunkowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczba pacjentów</u> N = 146	<u>Pierwszorzędowy:</u> zastosowanie, skuteczność i dawkowanie maleinianu midazolamu podawanego na błonę śluzową jamy ustnej w nagłym leczeniu napadów padaczkowych. <u>Pozostałe (wybrane):</u> -

ILAE – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. International League Against Epilepsy), bd – brak danych

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 4.2.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu Nakken 2011, na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Badanie	Nakken 2011
Randomizacja	wysokie
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie
Niekompletność wyników	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- *Badanie (Nakken 2011) zostało sklasyfikowane jako pseudorandomizowane ze względu na to, że metoda przydzielania uczestników do poszczególnych ramion nie była w pełni losowa tj. pacjenci którym podano daną interwencję w chwili wystąpienia napadu, w przypadku wystąpienia kolejnego napadu mieli podawaną drugą interwencję, tak aby obydwie z nich były stosowane naprzemiennie.*
- *Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Nakken 2011 oceniano za pomocą skali Cochrane. Stwierdzono, że jest wysokie ono w zakresie domen dotyczących randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku zaślepienia oraz pseudorandomizacji, jednakże w przypadku występowania kolejnych napadów leki podawano naprzemiennie, a ponadto brak zaślepienia nie wydaje się znacząco wpływać na jakość badania ze względu na to, że nie miał on wpływu na oceniane w badaniu punkty końcowe. Biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu, tj. ustanie widocznych oznak aktywności napadowej bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.*
- *W badaniu nie przedstawiono opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania, przedstawiony został jedynie opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania midazolamu z diazepamem przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT). Można więc wnioskować, że wszyscy chorzy poddani procesowi randomizacji ukończyli badanie.*
- *Badania Meléndez 2006 i Shankar 2021 zostały ocenione według skali NICE z uwagi na ich jednoramienny charakter. Jakość badania Meléndez 2006 została oceniona jako umiarkowana (5/8 pkt.) ze względu na to, że było ono jednośrodkowe, nie zawierało informacji na temat tego czy pacjenci byli rekrutowani kolejne oraz nie przeprowadzono w nim jakiegokolwiek grupowania wyników. Badanie Shankar 2021 charakteryzowało się z kolei wysoką jakością – jego zidentyfikowaną słabością był retrospektywny charakter.*
- *Ocenę jakości badań Epi2020, Jindal 2023 i Kadel 2018, zgodnie z wytycznymi, przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz NOS. Wszystkie z wymienionych badań charakteryzowały się stosunkowo wysoką jakością (6/9 pkt.). W żadnym z nich nie wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania, co jest związane ze specyfiką padaczki tj. nawracalnością napadów, a także nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki poszczególnych grup chorych przyjmujących wyłącznie midazolam podawany podopiecznikowo lub diazepam podawany doodbytniczo.*
- *Populacja w odnalezionych badaniach była heterogeniczna. Populację w badaniu Nakken 2011 stanowili dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym,*

w badaniu Epi202 – dorośli ze zdiagnozowaną padaczką, w badaniu Kadel 2018– dorośli z padaczką, w badaniu Jindal 2023 - pacjenci ze stanem padaczkowym, w badaniu Meléndez 2006 – dorośli chorzy z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi, a w badaniu Shankar 2021 - dorośli pacjenci, doświadczający napadów drgawkowych, wymagających stosowania leków ratunkowych. Średnia wieku w wymienionych badaniach wynosiła 38,2-42,4 lat. W badaniu Jindal 2023 populację stanowili pacjenci ze stanem padaczkowym, niezależnie od wieku – jednakże 78% pacjentów było w wieku >16 r.ż., a średnia mediana wieku pacjentów wynosiła 29 lat. W badaniach Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018 nie przedstawiono charakterystyki pacjentów stosujących midazolam oraz diazepam (autorzy przedstawili jedynie łączną charakterystykę pacjentów stosujących leczenie ratunkowe). W badaniu Nakken 2011 pacjenci przyjmowali z kolei midazolam na zmianę z diazepamem (w przypadku powtarzania się napadów), a przedstawiona przez autorów publikacji charakterystyka dotyczyła wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. W badaniu Shankar 2021 również przedstawiono jedynie łączną charakterystykę wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, jednakże wszyscy z nich przyjmowali midazolam podawany podpoliczkowo, a zdecydowana większość napadów tj. 124 (84,9%) była przerywana za pomocą midazolamu podawanego w dawce 10 mg.

- W badaniu Nakken 2011 autorzy wskazują, że wyniki badania mogły zostać zaburzone przez jednoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów, jednakże fakt ten nie został poddany dalszej analizie. Badanie ma pewne ograniczenia metodologiczne, w szczególności ze względu na niewielką liczbę włączonych pacjentów. Tylko w siedmiu przypadkach możliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obydwu terapii u jednego pacjenta, co skutkowało niewystarczającą mocą statystyczną do wykazania różnic między obiema opcjami terapeutycznymi. Niemniej jednak otrzymane wyniki są częściowo zgodne z angielskim wielośrodkowym randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z długotrwałymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. We wspomnianym badaniu napady ustępowały średnio po 7 minutach zarówno w grupie diazepamu, jak imidazolamu, natomiast skuteczność była niższa niż osiągnięta w niniejszym badaniu: 27% dla diazepamu doodbytniczego i 56% dla midazolamu podpoliczkowego. Ta rozbieżność może wynikać częściowo z doboru pacjentów, a częściowo z bardziej precyzyjnie zdefiniowanego punktu końcowego (ustąpienie napadu w ciągu 10 minut i na co najmniej 1 godzinę) w badaniu angielskim (McIntyre 2005).
- Badanie Jindal 2023 również ma pewne ograniczenia. Jak wskazują jego autorzy, ze względu na retrospektywny charakter, w badaniu nie można było precyzyjnie określić czasu trwania napadów oraz schematów dawkowania, w przeciwieństwie do badań prospektywnych, a zwłaszcza badań kontrolowanych, gdzie punkty czasowe są dokładnie i rygorystycznie przestrzegane. Jest to istotne, gdyż brak dokładnych danych na temat czasu rozpoczęcia i zakończenia napadu oraz czasu podania leku mogą stanowić potencjalne źródło błędu. Podkreśla to potrzebę rygorystycznego zapisywania czasu w codziennej praktyce klinicznej stosowanej w leczeniu napadów. Kolejnym ograniczeniem badania Jindal 2023 było określenie momentu początku stanu padaczkowego (SE). Jako że jest to badanie retrospektywne, nie jest możliwe precyzyjne zdefiniowanie kryteriów wyznaczających początek SE. Jednak w praktyce klinicznej początek SE zazwyczaj określany jest w czasie rzeczywistym, a tego typu solidne dane można uzyskać jedynie z badań randomizowanych. Brak pełnych informacji klinicznych dotyczących dawkowania leków także stanowi ograniczenie. Niekompletne informacje kliniczne doprowadziły również do wykluczenia kilku przypadków potwierdzonego SE, a z drugiej strony, fałszywie pozytywne przypadki SE mogły zostać włączone, choć autorzy badania szacują, że liczba takich przypadków jest niewielka.
- Populacja pacjentów w badaniu Shankar 2021 obejmowała dużą liczbę osób z niepełnosprawnością intelektualną. Jest to stosunkowo słabo reprezentowana grupa pacjentów w badaniach klinicznych, a wyniki niniejszego badania mogą pomóc w opracowaniu strategii terapeutycznych dla tej grupy pacjentów, która szczególnie często wymaga podania leku ratunkowego (Devinsky 2015). Pomimo faktu, że badanie Shankar 2021 skupiało się na grupie uczestników z padaczką trudną do leczenia (co potwierdzają plany leczenia awaryjnego oraz przepisywanie leków ratunkowych), stosunkowo niewielka liczba napadów (mniej niż 10%) doprowadziła do hospitalizacji i wezwań karetek pogotowia. Przeprowadzenie randomizowanego badania kontrolowanego w celu oceny, jak często midazolam podawany podpoliczkowo może przerwać przedłużające się napady i wyeliminować konieczność korzystania z usług ratunkowych, byłoby nieetyczne. Jednakże wcześniejsze badania pokazujące, że podejrzan napady padaczkowe są jedną z najczęstszych przyczyn neurologicznych przyjęć do szpitala, sugerują, że stosowanie BCM miało znaczący wpływ na wykorzystanie opieki zdrowotnej w badanej populacji (Dickson 2016, Dickson 2017). Analizowane badanie opierało się na danych z pojedynczego, niedawnego epizodu napadu, w którym BCM został użyty jako lek ratunkowy. Dalsze badania dotyczące stosowania BCM jako leku ratunkowego u dorosłych z padaczką są niezbędne w celu szczegółowej oceny jego wpływu na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (Noble 2012,

Noble 2016). Czas do ustąpienia napadu po pierwszej dawce BCM został zarejestrowany tylko u 28,8% pacjentów w badaniu Shankar 2021, co podkreśla potrzebę przeprowadzania dalszych badań z bardziej kompletnymi danymi.

- Badanie LESVIBUCCO/23/BQ-3 oraz przeprowadzone na jego podstawie dalsze analizy tj. symulacja popPK oraz badanie MID001 również mają pewne ograniczenia (EMA 2024 assessment report). Głównym z nich jest fakt, że badanie LESVIBUCCO oraz opartą na nim symulację popPK przeprowadzono w populacji zdrowych ochotników, a badanie MID001 przeprowadzono w populacji pediatrycznej (w wieku od 3 miesięcy do <18 lat; 37 mężczyzn i 13 kobiet). Warto jednak zaznaczyć, że wymienione badania zostały przeprowadzone w celu ekstrapolacji wyników do populacji docelowej wskazanej we wniosku, służącej ocenie zasadności wprowadzenia rejestracji preparatu Buccolam® w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych i w konsekwencji były one podstawą do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego preparatu Buccolam® o populację dorosłych. Jak stwierdza EMA „w celu poparcia rejestracji wskazania dla preparatu Buccolam w populacji dorosłych, przedstawiona ekstrapolacja skuteczności z dzieci na dorosłych jest uznawana za akceptowalną (EMA 2024 assessment report).
- Badanie McIntyre 2005 włączone do analizy to wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Badanie kliniczne zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte). Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu, tj. ustanie widocznych oznak aktywności napadowej bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników. Autorzy badania wskazują również, że zaślepienie badania było niemożliwe ze względu na różne drogi podania analizowanych leków i konieczność podania doodbytniczo placebo u wszystkich chorych.
- Należy jednak zaznaczyć, że badanie McIntyre 2005 zostało przeprowadzone w licznej populacji chorych, tj. 177 dzieci. Dodatkowo, biorąc pod uwagę potwierdzenie wysokiej skuteczności leczenia midazolem w badaniach klinicznych, tj. główne badanie kliniczne włączone do przeglądu dla populacji pediatrycznej, przeprowadzanie dodatkowych badań w populacji pediatrycznej wydaje się nieuzasadnione. Warto również podkreślić, że specyfika analizowanej choroby (konieczność bardzo szybkiego działania w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego) oraz konieczność dokładnych pomiarów czasów, m. in. do podania leków, czy do ustąpienia napadów drgawkowych, może utrudniać przeprowadzenie wiarygodnych porównań.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi. Fakt ten można tłumaczyć niedawnym rozszerzeniem brzmienia wskazania rejestracyjnego z tego dotyczącego populacji „niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat)” na wskazanie obejmujące leczenie „niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych”. Odnaleziono jednak zarówno prospektywne jak i retrospektywne badania, w których stosowano midazolam podawany podpoliczkowo we wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych off-label, co może świadczyć o tym, że lekarze w praktyce klinicznej obserwowali jego skuteczność pomimo braku formalnej rejestracji we wskazaniu obejmującym pacjentów dorosłych. Inne ograniczenie może stanowić niewielka liczebność populacji leczonej midazolem podawanym podpoliczkowo, która wynosiła: 16 w badaniu Nakken 2011, 24 w badaniu Epi2020, 25 w badaniu Jindal 2023, 10 w badaniu Meléndez 2006, 32 w badaniu Kadel 2018. Większą populację oceniano z kolei w badaniu Shankar 2021, gdzie 146 pacjentów przyjmowało midazolam podawany podpoliczkowo.
- Kolejne ograniczenie niniejszej analizy może stanowić fakt, że w badaniach włączonych do analizy stosowano różne dawki BCM i PRD. Zgodnie z ChPL zazwyczaj stosowaną dawką midazolamu u osób dorosłych jest dawka 10 mg (ChPL Buccolam), diazepam 5 do 10 mg (ChPL Relsed). W badaniu Epi2020 średnia dawka midazolamu wynosiła 8,7 mg, a diazepam 10,0 mg. W badaniu Nakken 2011 dawka leków była dostosowywana indywidualnie – średnia dawka midazolamu podawanego podpoliczkowo wynosiła 15,5 mg, a diazepam 26,0 mg. W badaniu Jindal 2023 nie raportowano wielkości podanych dawek benzodiazepin, jednak raportowano fakt, że większość podanych dawek (62,9%) była zgodna z zaleceniami NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) oraz

BNF (ang. *British National Formulary*). W badaniu Kadel 2018 średnia dawka BCM wynosiła 7,5 mg a PRD 10,2 mg. W badaniu Meléndez 2006 midazolam podawano z kolei w dawce 5 mg, a w badaniu Shankar 2021 w dawkach 5 mg i 10 mg, przy czym w większości przypadków zastosowano dawkę 10 mg, którą uznano za najskuteczniejszą.

- W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono oceny jakości życia, jednakże w większości przypadków przedstawiono ocenę preferencji midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo.
- Nie we wszystkich przypadkach możliwe było obliczenie odpowiednich statystyk tj. OR, RD lub MD ze względu na brakujące dane np. brak odchyleń standardowych w przypadku badania Jindal 2023, w którym oceniano czas do ustąpienia napadu czy czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny.
- W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 20 lutego 2025 r., zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu dla populacji pediatrycznej, tj. badanie McIntyre 2005 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu ze stosowaniem diazepam podawanego doodbytniczo. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania (nie włączono chorych, którzy otrzymali pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe), porównywane terapie stanowiły pierwszą linię leczenia. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu McIntyre 2005.
- Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. *intention to treat*). W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji. Biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie, tj. ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, można wnioskować, że każdego chorego obserwowano minimum godzinę. Autorzy badania wskazują również, że rejestrowano całkowitą liczbę napadów drgawkowych w ciągu pierwszych 6 i 24 h. Rekrutacja do badania trwała natomiast około 172 tygodni, zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu.
- Zidentyfikowanym ograniczeniem analizy klinicznej w kontekście populacji pediatrycznej jest brak innych badań (poza badaniem głównym włączonym do przeglądu) oceniających midazolam podawany podpoliczkowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Lekczniczego w populacji zgodnej z poszukiwaną (populacji europejskiej). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono również badań oceniających stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Lekczniczego) u dzieci z napadami drgawkowymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W zidentyfikowanych publikacjach dawkowanie midazolamu było inne niż przedstawione w ChPL lub nie przedstawiono informacji dotyczących dawkowania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Nakken 2011 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

W badaniu Nakken 2011 analizę skuteczności przeprowadzano w populacji wszystkich chorych pseudorandomizowanych: dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym.

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego midazolamu z diazepamem na podstawie badania Nakken 2011 przedstawiono w poniższych tabelach. Zweryfikowano przedstawione wyniki z publikacją źródłową. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.

Tabela 16. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011 (midazolam buccalis vs diazepam p.r.)

Typ napadu	Liczba zdarzeń	Średni czas trwania napadu przed podaniem leczenia, min	Średni czas do ustąpienia napadu po podaniu DIAZ, min (zakres)	Średni czas do ustąpienia napadu po podaniu BCM, min (zakres)	DIAZ vs BCM, p
Seryjne napady drgawkowe	23	28,2	5,5 (4–30)	6,25 (5–7)	ns
Drgawkowy stan padaczkowy	14	6,2	5,0 (2–10)	2,8 (1,5–5)	p=0,012
Seryjne napady niedrgawkowe	23	26,0	7,8 (2–20)	7,10 (3–15)	ns
Niedrgawkowy stan padaczkowy	20	20,7	9 (3–20)	9,30 (3–20)	ns

BCM - midazolam podawany podpoliczkowo (ang. buccal midazolam); DIAZ - diazepam podawany doodbytniczo (ang. per rectum diazepam)

Wyniki analizy skuteczności w badaniu Nakken 2011 dla napadów padaczkowych w przypadku podania midazolamu podpoliczkowo i diazepamu doodbytniczo:

Średni czas trwania napadu przed podaniem leczenia nie różnił się między dwiema grupami w przypadku napadów drgawkowych (diazepam: 6,3 min, midazolam: 6,1 min) oraz seryjnych napadów drgawkowymi lub niedrgawkowymi (diazepam: 24,7 min, midazolam: 25,4 min). Średni czas od podania leczenia do zakończenia napadu drgawkowego w stanie padaczkowym wynosił 2,8 min (1,5–5 min) w grupie midazolamu i 5,0 min (2–10 min) w grupie diazepamu. Różnica była istotna statystycznie na korzyść midazolamu (p=0,012).

W innych podkategoriach ostrych napadów nie wykazano istotnych różnic między obiema grupami terapeutycznymi, ponieważ aktywność napadów ustępowała średnio po 7,4 min w grupie diazepamu i po 7,6 min w grupie midazolamu.

Tabela 17. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011 (midazolam buccalis vs diazepam p.r.). Niepowodzenie leczenia

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń BCM vs. DIAZ (%)	Liczba napadów BCM vs. DIAZ	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Niepowodzenie leczenia	11 (26)/ 7(19)	43/ 37	1,47 [0,51; 4,30]	ns	0,07 [-0,11; 0,25]	ns	na
Ustąpienie napadu po >10 min.	6 (14)/ 5 (14)	43/ 37	1,04 [0,29; 3,72]	ns	0,004 [-0,15; 0,16]	ns	na
Nawrót napadów w ciągu 2 godzin	4 (9)/ 1(3)	43/ 37	3,69 [0,39; 34,60]	ns	0,07 [-0,04; 0,17]	ns	na
Brak skuteczności, wymagana hospitalizacja	1 (2)/ 1 (3)	43/ 37	0,86 [0,05; 14,20]	ns	-0,004 [-0,07; 0,07]	ns	na

Analiza nie wykazała istotnie statystycznych różnic.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane nie towarzyszyły istotnie statystycznie większemu odsetkowi napadów w grupie midazolamu podawanego podpoliczkowo (79% vs 41%): OR=5,54 [95%CI: 2,07; 14,84], p=0,0007; RD=0,39 [95%CI: 0,19; 0,58], p=0,0002.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Nakken 2011: BCM vs DIAZ

Punkt końcowy	BCM, N = 43	DIAZ, N = 37
Brak działań niepożądanych (%)	34 (79)	15 (41)
Łączna liczba działań niepożądanych	22*	24*
Zmęczenie trwające >2 godz.	9	18
Ataksja	2	4
Gorzki posmak w ustach	6	-
Uczucie drętwienia w ustach	3	-

* nie obliczono odsetka ze wszystkich zdarzeń ze względu na to, że kilka zdarzeń niepożądanych mogło wystąpić w trakcie jednego napadu

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca opisał badania efektywności praktycznej: Epi 2020, Jindal 2023, Meléndez 2006, Kadel 2018 oraz Shankar 2021, wyniki badań znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.

Wnioskodawca opisał również jedno badanie pierwotne, randomizowane McIntyre 2005, wyniki badań znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 8.3 oraz osiem opracowań wtórnych: Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018, Hasan 2022, wyniki opracowań znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 8.2. Analitycy odstąpili od opisanie powyższych badań, ponieważ odnoszą się one do populacji pediatrycznej tzn. populacji innej niż wnioskowana.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego Buccolam (data ostatniej aktualizacji 13.11.2024 r.)

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu pacjentom z grupy wysokiego ryzyka:

- osobom dorosłym w wieku powyżej 60 lat,
- przewlekle chorym lub wyniszczonym pacjentom,
- pacjentom z przewlekłą niewydolnością oddechową,
- pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności serca,
- pacjentom pediatrycznym z niestabilnością układu sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka mogą wymagać mniejszych dawek.

W ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku Buccolam zwrócono również uwagę na:

Niewydolność oddechowa

Midazolam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ może on dodatkowo hamować procesy oddechowe.

Zaburzenia eliminacji midazolamu

Midazolam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności serca. Midazolam może się akumulować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności serca może wystąpić zmniejszony klirens midazolamu.

Jednoczesne stosowanie z innymi benzodiazepinami

Oslabieni pacjenci są bardziej podatni na działanie benzodiazepiny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), dlatego może być wymagane podanie im mniejszych dawek.

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

Należy unikać stosowania midazolamu u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie.

Niepamięć

Midazolam może powodować niepamięć następczą.

Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Buccolam (ChPL Buccolam)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności i wymioty

Źródło: ChPL Buccolam

URPL

Do dnia 17.06.2025 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie midazolamu.

FDA

Do dnia 17.06.2025 r. na stronie internetowej FDA nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie midazolamu.

Źródło: www.fda.gov

EMA

Do dnia 17.06.2025 r. na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie midazolamu we wnioskowanym wskazaniu.

Źródło: EMA Buccolam

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Horyzont

Analizę przeprowadzono w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. jednego napadu drgawkowego.

Perspektywa

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).

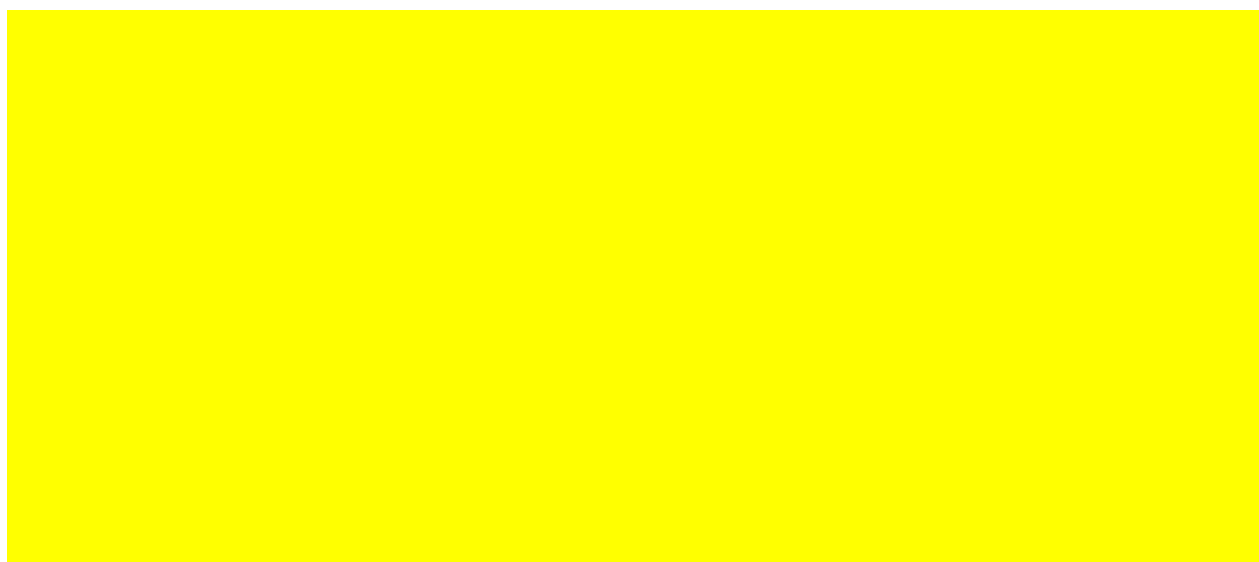
Porównanie

Komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam) stanowi diazepam podawany doodbytniczo. Ocenę wyboru komparatora zamieszczono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.

Struktura modelu

W analizie kosztów-użyteczności, wykorzystano model zbudowany na potrzeby oceny w populacji pediatrycznej (AWA nr OT.4230.1.2022)⁴ stworzony w oparciu o założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Jak podaje wnioskodawca,

Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel.



Rysunek 3. [redacted] [AE wnioskodawcy]

⁴ Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 4/2022; AWA nr OT.4230.1.2022; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [data dostępu: 17.06.2025]

W uwadze w ramach pisma ws. niespełniania wymagań minimalnych, analitycy Agencji wskazali, że analiza ekonomiczna została przeprowadzona w populacji niezgodnej z wnioskowaną, ponieważ oparto ją na danych dotyczących pacjentów pediatrycznych, podczas gdy wniosek dotyczy osób dorosłych. Zwrócono uwagę, że założenie pełnej dostępności opiekuna do podania leku w każdej sytuacji nie znajduje uzasadnienia w przypadku dorosłych i może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych. Dodatkowo podkreślono, że struktura modelu, oparta na publikacji Lee (2014), nie odzwierciedla specyfiki populacji dorosłych pacjentów i nie pozwala na wiarygodne oszacowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych w kontekście analizowanego wniosku.

W odpowiedzi wnioskodawca uzasadnił wykorzystanie modelu pediatrycznego tym, że został on wcześniej pozytywnie oceniony przez Agencję. Podkreślono także, że może być stosowany również w populacji dorosłych. Wnioskodawca uzasadnia, iż ze względu na brak bardziej adekwatnych źródeł danych nie wprowadzono zmian w parametrach klinicznych, a w celu uwzględnienia niepewności przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu ekonomicznym zastosowano kluczowe parametry kliniczne dotyczące stosowania midazolamu (podanie podpoliczkowe) i diazepam (doodbytniczo) u pacjentów z napadami drgawkowymi. Dane wejściowe pochodziły głównie z analiz ekonomicznych Lee (2013, 2014) oraz badania klinicznego McIntyre (2005), z dodatkowymi danymi z badania Kadel (2018) i Nakken (2011), wykorzystywanymi w analizach wrażliwości.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wykorzystał następujące parametry kliniczne:

- brak możliwości podania leku przez opiekuna
- nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia
- skuteczność - napad trwający < 10 minut lub >10 minut
- podanie ii dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min
- skuteczność - wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, obejmujące koszty zakupu leków oraz hospitalizacji, co odpowiada perspektywie płatnika publicznego (NFZ). Nie oszacowano kosztów pośrednich, co stanowi założenie konserwatywne, mogące niedoszacowywać całkowitych kosztów ponoszonych przez system.

Dane dotyczące kosztów leków pochodziły z kilku źródeł:

- koszty zakupu leków:
 - dla midazolamu wykorzystano dane wnioskodawcy.
 - dla diazepam posłużono się informacjami zawartymi w aktualnych Obwieszczeniach Ministra Zdrowia oraz raportach refundacyjnych za rok 2024, przyjmując średnie koszty ważne udziałem poszczególnych opakowań w sprzedaży. Uwzględniono również odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie, wynikający z obecności leków na wykazach D1 (dla dzieci) i D2 (dla seniorów). W przypadku midazolamu założono analogiczne traktowanie jak diazepam po rozszerzeniu wskazania, co stanowi podejście ostrożne z punktu widzenia oceny kosztów dla płatnika.
- koszty hospitalizacji:

W modelu przyjęto, że hospitalizacja następuje w określonych sytuacjach klinicznych wynikających z nieskutecznego lub niemożliwego podania leku, a także przy wystąpieniu cięższych objawów. Jednostkowy koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie taryf Narodowego Funduszu Zdrowia, wykorzystując wycenę punktową i przypisaną wartość świadczenia zgodnie z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ oraz odpowiednim zleceniem MZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Z uwagi na brak danych dotyczących jakości życia w analizowanych badaniach klinicznych, w modelu wykorzystano wartości użyteczności oszacowane przez ekspertów klinicznych na podstawie publikacji Lee 2013.

W modelu uwzględniono zarówno wartość wyjściową użyteczności, jak i jej spadki związane z różnymi scenariuszami napadów drgawkowych – bez interwencji, przy długim napadzie bez hospitalizacji oraz w przypadku konieczności wezwania pogotowia i hospitalizacji. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli.

Dyskontowanie

Horyzont czasowy nie przekracza roku w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ)

Parametr	Midazolam (interwencja)	Diazepam (komparator)
Koszt leczenia (lek + hospitalizacja) [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	-440,01	
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]	Midazolam jako terapia dominująca	

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa wspólna: NFZ + pacjent)

Parametr	Midazolam (interwencja)	Diazepam (komparator)
Koszt leczenia (lek + hospitalizacja) [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	-440,07	
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]	Midazolam jako terapia dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w miejsce diazepam podawanego doodbytniczo jest tańsze i skuteczniejsze, zarówno w perspektywie NFZ oraz wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania midazolam vs diazepam wskazuje, że midazolam jest terapią dominującą, ponieważ wiąże się z niższymi kosztami oraz wyższą wartością efektu zdrowotnego (inkrementalny przyrost QALY wynosi). W związku z tym nie oszacowano wartości ICUR [PLN/QALY], ponieważ interwencja spełnia kryterium dominacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania Nakken 2011, które nie jest randomizowanym badaniem kontrolowanym (RCT), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności**, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Przeprowadzono kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt terapii nie przewyższa kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektywności. Obliczenia wykonano w programie Microsoft Excel. Cena produktu Relsed (diazepam) została zaczerpnięta z obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń ustalono, że cena produktu leczniczego Buccolam za jedno opakowanie, przy której koszt stosowania technologii nie przekracza kosztu stosowania diazepam (Relsed), wynosi . Wartość ta jest od aktualnie wnioskowanej ceny zbytu netto . Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Obliczenia ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej [PLN]

Obliczenia	Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	Cena zbytu netto midazolamu, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej
	4 amp.-strzyk. po 2 ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	
Cena zbytu netto za opakowanie		19,37	23,23	
Cena zbytu netto za jedno podanie		3,87	4,65	

- Perspektywa NFZ**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wnioskodawca określił, że wartość progowa ceny zbytu netto midazolamu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) byłby równy progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY), wynosi . Wartość ta jest od aktualnie wnioskowanej ceny zbytu netto .

- Perspektywa wspólna**

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej, oszacowano, że wartość progowa ceny zbytu netto midazolamu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY byłby równy progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY), wynosi . Również w tym przypadku wartość ta jest od obecnej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości, zarówno dla perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Zakres analiz uznano za wystarczający.

W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii wyniosło niezależnie od perspektywy analizy.



Rysunek 4. [AE wnioskodawcy]



Rysunek 5. [AE wnioskodawcy]

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano 14 wariantów (szczegóły przedstawiono w rozdziale 7.6.1. AE wnioskodawcy).

W związku z uwagą Agencji zawartą w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie populacji zastosowanej w analizie ekonomicznej, wnioskodawca rozszerzył zakres analizy deterministycznej. Uzupełniono ją o dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości, które uwzględniają arbitralnie przyjęte wartości dla parametru braku możliwości podania leku przez opiekuna – kluczowego elementu podnoszonego w zastrzeżeniach Agencji. Celem było przetestowanie wpływu niepewności tego założenia (pochodzącego z modelu Lee 2014, opartego na populacji pediatrycznej) na wyniki analizy kosztów-użyteczności. Zgodnie z przedstawionymi wynikami,

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Omówiono w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AE wnioskodawcy):

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

Również wytyczne PTE 2018 różnicują dorosłych i dzieci jedynie pod kątem dawek leków (PTE 2018). Ponadto w publikacji Sánchez Fernández 2020, dotyczącej m.in. porównania nie dożylnych benzodiazepin (donosowego midazolamu z doodbytniczym diazepamem), nie różnicowano ścieżki leczenia dla dorosłych i dzieci a także skuteczności w tych grupach (jedynie parametry kosztowe różniły się w tych populacjach).
- Do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). W związku z ograniczeniami odnalezionych dowodów klinicznych dedykowanych osobom dorosłym i akceptacją przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych, w modelu w analizie podstawowej wykorzystano dane na temat skuteczności z badania dedykowanego populacji pediatrycznej (McIntyre 2005, tj. jak we wcześniej zweryfikowanym przez AOTMiT wniosku; 4/2022/ZLC) a w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności z badania klinicznego dedykowanego populacji osób dorosłych (Nakken 2011; ograniczenia badania patrz Analiza kliniczna) (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. 1.1.2.2). Odnalezione w Analizie klinicznej badania wtórne nie są dedykowane osobom dorosłym a wyniki włączonego do nich badania Nakken 2011 uwzględniono w niniejszej analizie).
- Badanie McIntyre 2005 to wieloośrodkowe (w Wielkiej Brytanii) randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala. Objęło ono 177 chorych (219 napadów drgawkowych) — 92 (109) w grupie midazolamu i 85 (110) w grupie diazepam. Badanie Nakken 2011 to jednoośrodkowe (w Norwegii) badanie kliniczne z pseudorandomizacją, którego celem było porównanie skuteczności i tolerancji midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz diazepam podawanego doodbytniczo w terapii ratunkowej seryjnych napadów drgawkowych lub niedrgawkowych bądź stanu padaczkowego (padaczka trudna w leczeniu) u dorosłych, a także ustalenie preferencji pacjentów i personelu medycznego w odniesieniu do zastosowanych opcji terapeutycznych w warunkach opieki stacjonarnej.

Objęło ono 22 chorych (80 napadów) — 18 (37) w grupie midazolamu i 16 (43) w grupie diazepam. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas trwania napadu drgawkowego, tj. odsetek napadów trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut, oraz występowanie kolejnych drgawek po napadzie trwającym krócej niż 10 minut) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym McIntyre 2005 i badaniu Nakken 2011.

- Część parametrów skuteczności, niedostępnych we wspomnianych wyżej badaniach, przyjęto z analizy ekonomicznej Lee 2014, w oparciu o wartość średnią z krajów europejskich. Opinia kliniczna w analizie Lee 2014 została uzyskana na podstawie badań panelowych Delphi i wywiadów z ekspertami klinicznymi. Część z ekspertów klinicznych z Lee 2014 nie była z placówek pediatrycznych, tylko ogólnych (lub mieszanych) albo wręcz dedykowanych osobom dorosłym (Lee 2014).
- Ograniczeniem niniejszej analizy jest przyjęcie wartości użyteczności (tj. użyteczność podstawowa dla 1 cyklu, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowienia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego krócej niż 10 minut niewymagającego/ wymagającego wezwania pogotowienia ratunkowego i hospitalizacji) zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych na podstawie analizy ekonomicznej Lee 2013. Ze względu na charakter analizowanego wskazania (ostre, krótkotrwałe epizody drgawkowe) porównanie jakości życia przed i po napadzie jest utrudnione. Standardowe instrumenty oceny jakości życia służą bowiem do oceny przewlekłych stanów zdrowia i nie obejmują wpływu występowania napadów drgawkowych na jakość życia.
- W niniejszej analizie wykorzystano model w formie drzewa decyzyjnego zbudowany na potrzeby niniejszej oceny. Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Wartości i założenia w modelu przyjęto na podstawie opublikowanych i zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014, w których do oceny ścieżki leczenia w przypadku wystąpienia napadu wykorzystano drzewo decyzyjne.
- Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków oraz koszty hospitalizacji. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, co jest założeniem konserwatywnym (zgodnie z parametrami przyjętymi w analizie większy odsetek osób trafia do szpitala, a zatem nie pracuje w tym czasie, w przypadku zastosowania diazepam niż midazolamu).
- Podczas szacowania kosztów wykorzystano dane Wnioskodawcy (koszt midazolamu), aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych i dane sprzedażowe (Zdrowe dane; koszt diazepam oraz szacunki bezpłatnych opak.) oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ (koszt jednodniowej hospitalizacji w celu diagnostyki i leczenia padaczki) oraz Zlecenie MZ 100/2024 ZLC (wycena punktu).
- Założono, że midazolam, znajdujący się obecnie na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia (wykaz D1), znajdzie się, po rozszerzeniu refundacji o osoby dorosłe, na wykazie leków dostępnych bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia (wykaz D2), tak jak obecnie diazepam (znajdujący się na obu tych wykazach). Odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie obliczono z uwzględnieniem cen z Obwieszczeń MZ z 2024 r. oraz Raportów refundacyjnych za rok 2024 – założenie upraszczające w związku z brakiem bardziej dokładnych danych (tj. brakiem oddzielenia danych dla dzieci oraz poszczególnych wskazań dla diazepam, który refundowany jest w padaczce i drgawkach innych niż określone w ChPL). W związku z tym, że osoby w wieku 65+ lat stanowią tylko część wnioskowanego wskazania dla midazolamu u osób dorosłych, niewiarygodnym byłoby przyjęcie dla niego odsetków obliczonych dla preparatów Buccolam® refundowanych obecnie jedynie w populacji pediatrycznej, która w całości objęta jest wykazem D1 (odsetki te byłyby bardzo zawyżone). Przyjęto zatem dla niego odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie jak dla diazepam – do analizy podstawowej średnią ważoną (liczbą sprzedanych opak. wg Raportów refundacyjnych za 2024 r.) z 2 refundowanych opak. diazepam (35% opak. wydawanych bezpłatnie), a do analizy wrażliwości odsetki z poszczególnych opakowań diazepam (warianty określone jako MIN i MAX – odpowiednio 28% i 59%, tj. odsetki jak dla Relsed większego i mniejszego opak).
- Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników, oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: parametry kliniczne opisujące prawdopodobieństwa przejścia między „węzłami” drzewa decyzyjnego oraz skuteczność kliniczną a także odsetek bezpłatnych opakowań dla świadczeniobiorców wpływający na koszt midazolamu. Ze względu na brak parametrów zmienności (dane niezbędne do

przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości) dla parametrów uwzględnionych w analizie (tj. prawdopodobieństwa przejścia w drzewie decyzyjnym, skuteczność kliniczna, wartości użyteczności i koszty) założono modelowaną, szeroką zmienność tj. przyjęto SE na poziomie 10% wartości wyjściowej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- W ramach uzupełnienia analiz HTA przedstawiono warianty uzupełniające analizy wrażliwości. Jednakże, w związku z brakiem dołączenia arkusza kalkulacyjnego, nie była możliwa weryfikacja tych obliczeń.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca bazuje na strukturze modelu opublikowanego w analizach Lee 2013 oraz Lee 2014 w odniesieniu do populacji pediatrycznej. Jednak zastosowanie tego samego modelu w populacji dorosłych bez wprowadzenia odpowiednich zmian i bez nowych danych klinicznych/adekwatnych danych użyteczności stanowi istotne ograniczenie.

Model ma formę drzewa decyzyjnego i uwzględnia kilka realistycznych scenariuszy klinicznych, takich jak udane i nieudane podanie leku, podanie drugiej dawki oraz hospitalizacja. Jest on poprawnie zbudowany, jednak bazuje w całości na danych pediatrycznych, które zostały ekstrapolowane na populację dorosłych. Nie różnicuje zastosowań w kontekście interwencji medycznej, takich jak działania zespołów ratownictwa medycznego w porównaniu do samodzielnego podania leku w warunkach domowych. Ponadto horyzont czasowy ograniczony został do jednego epizodu (jednego cyklu), co może skutkować pominięciem długofalowych konsekwencji zdrowotnych i hospitalizacyjnych. W modelu brakuje również wyraźnego uwzględnienia jakości życia (QALY) w kontekście różnych możliwych ścieżek zdrowotnych pacjenta.

Technika analityczna zastosowana w modelu to analiza koszt-użyteczności (CUA), która jest zasadna w kontekście oceny interwencji zdrowotnych. Jednak została wykorzystana w sposób ograniczony, ponieważ odnosi się wyłącznie do pojedynczego epizodu drgawkowego. Ograniczenie to uniemożliwia pełną ocenę długoterminowych skutków zdrowotnych i kosztów związanych z analizowaną technologią.

Wybór komparatora budzi istotne zastrzeżenia. Wnioskodawca uznał za jedyny właściwy komparator diazepam w postaci doodbytniczej, argumentując, że pozostałe formy benzodiazepin rekomendowane w wytycznych klinicznych nie są finansowane w analizowanym wskazaniu, a zatem nie mogą być uwzględnione w analizie. W uzasadnieniu wskazano, że midazolam podawany podpoliczkowo oraz diazepam w postaci wlewki doodbytniczej są stosowane przede wszystkim w warunkach domowych przez opiekunów pacjenta, bez udziału służb medycznych, co według wnioskodawcy uzasadnia ich wzajemne porównanie. Natomiast leki podawane przez zespoły ratownictwa medycznego miałyby funkcjonować w odrębnym kontekście klinicznym, w którym wykorzystywane są głównie interwencje dożylnie i ukierunkowane na leczenie stanów bardziej zaawansowanych. W opinii wnioskodawcy midazolam podpoliczkowy nie będzie „wypierał” tych technologii i w związku z tym nie powinny być one traktowane jako komparatory.

Takie podejście jednak pomija istotne aspekty systemowe i kliniczne, wynikające zarówno z obowiązujących przepisów prawa, jak i rzeczywistej praktyki medycznej. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 4 lutego 2019 r. oraz przepisami ustawy o Państwowym Ratownictwie Medycznym, różne formy benzodiazepin są dostępne i rutynowo stosowane w pozaszpitalnym leczeniu napadów drgawkowych przez zespoły ratownictwa medycznego. Ich pominięcie w analizie zawęża perspektywę porównawczą, może prowadzić do zafałszowania wyników analizy efektywności kosztowej oraz zaniżenia kosztów i korzyści związanych z technologiami alternatywnymi. Tym samym przyjęcie wyłącznie diazepamu doodbytniczego jako komparatora jest nieadekwatne i nieodpowiadające realiom klinicznym.

Horyzont czasowy zastosowany w analizie został ograniczony do pojedynczego epizodu napadu drgawkowego. Brakuje szerszego spojrzenia na możliwe długoterminowe skutki zdrowotne, takie jak ryzyko nawrotów, wpływ na jakość życia pacjenta czy konsekwencje wynikające z hospitalizacji. Takie podejście może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych kosztów i efektów zdrowotnych interwencji.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy przeprowadzono walidację elektronicznej wersji modelu, w ramach której analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie analizy Lee 2013, w której wartości te zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Brak bezpośrednich danych dla populacji dorosłych stanowi ograniczenie. Należy podkreślić, że wszystkie wartości dotyczące jakości życia są szacowane w odniesieniu do populacji pediatrycznej, a ich ekstrapolacja nie została uzasadniona empirycznie dla populacji dorosłych.

Koszty leków oszacowano z wykorzystaniem aktualnych danych z Obwieszczenia MZ oraz raportów refundacyjnych. Przyjęte założenia dotyczące odsetka opakowań wydawanych bezpłatnie są konserwatywne i uwzględniają ograniczenia wynikające z braku danych dotyczących populacji dorosłej. Koszty hospitalizacji zostały wycenione na podstawie aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ oraz wyceny punktowej. Parametry te są aktualne i zgodne z rzeczywistymi warunkami finansowania świadczeń.

Parametry kliniczne (np. skuteczność, nieudane podanie leku) oparto na danych z badań McIntyre 2005 i Lee 2014, z dodatkowym uwzględnieniem danych z badania Nakken 2011 w analizie wrażliwości. Choć dane pochodzą z populacji pediatrycznej, ich zastosowanie zostało częściowo uzasadnione analogią kliniczną. W przypadku populacji dorosłych dane te nie zostały zweryfikowane niezależnymi źródłami, co stanowi ograniczenie.

Podsumowując, ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym. Niemniej należy podkreślić, że brakuje wiarygodnych danych dotyczących dorosłych pacjentów, co ogranicza wiarygodność wyników, pomimo ich wewnętrznej spójności.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację konwergencji poprzez przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. W jego ramach zidentyfikowano cztery publikacje oceniające opłacalność stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem doodbytniczym. Wszystkie analizy dotyczyły populacji pediatrycznej, brak było natomiast analiz w populacji dorosłych. Wyniki tych analiz wskazywały na wyższą efektywność kosztową midazolamu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorcy.

Horyzont

Analizę przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim.

Model

Model wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. Strukturę wykorzystanego drzewa decyzyjnego przedstawiono w rozdziale 5.1.1. niniejszego raportu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji docelowej przyjęto na podstawie danych dotyczących świadczeń zrefundowanych z rozpoznaniem głównym wg. ICD-10: G40 (Padaczka) oraz G41 (Stan Padaczkowy). Do określenia odsetka pacjentów z napadami drgawkowymi spośród pacjentów z rozpoznaniem G40/G41 wykorzystano dane epidemiologiczne pochodzące z publikacji Trinka 2012. Udziały w rynku przyjęto arbitralnie, na poziomie 10% w pierwszym i 15% w drugim roku horyzontu (alternatywne testowano w analizie wrażliwości).

Podsumowanie oszacowań wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Podsumowanie oszacowań populacji docelowej

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

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt analizowanych substancji,
- koszt hospitalizacji.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	()	()
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3 209	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	()	()

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	()	()	()	()
Koszty pozostałe	()	()	()	()
Koszty sumaryczne	()	()	()	()
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	()	()	()	()
Koszty pozostałe	()	()	()	()
Koszty sumaryczne	()	()	()	()
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	()	()	()	()
Koszty pozostałe	()	()	()	()
Koszty sumaryczne	-7 173 410	-16 829 922	-7 174 370	-16 832 175

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 7 BIA wnioskodawcy):

- 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 wariantach minimalnym oszacowano analogicznie jak w wariantach 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] 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 skróconym kalkulem 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).⁵
- 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]. 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 diazepamu 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 diazepamu). Podczas szacowania kosztów wykorzystano dane Wnioskodawcy (koszt midazolamu), aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych i dane sprzedażowe (Raport refundacyjny; koszt diazepamu) oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ (koszt jednodniowej hospitalizacji w celu diagnostyki i leczenia padaczki) oraz Zlecenie MZ 100/2024 ZLC (wycena punktu).
- Założono, że midazolam, znajdujący się obecnie 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 –

⁵ 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. Odnalezione w Analizie klinicznej badania wtórne nie są dedykowane osobom dorosłym a wyniki włączonego do nich badania Nakken 2011 uwzględniono w niniejszej analizie.

założenie upraszczające w związku z brakiem bardziej dokładnych danych (tj. brakiem oddzielenia danych dla dzieci oraz poszczególnych wskazań dla diazepam, który refundowany jest w padaczkę i drgawkach innych niż określone w ChPL). W związku z tym, że osoby w wieku 65+ lat stanowią tylko część wnioskowanego wskazania dla midazolamu u osób dorosłych, niewiarygodnym byłoby przyjęcie dla niego odsetków obliczonych dla preparatów Buccolam® refundowanych obecnie jedynie w populacji pediatrycznej, która w całości objęta jest wykazem D1 (odsetki te byłyby bardzo zawyżone). Przyjęto zatem dla niego odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie jak dla 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.).

- 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 podpoliczkowo 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 wariantcie 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] 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 wariantcie 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]
- Zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2025, AES 2016, NHS 2024) produkt Buccolam® (midazolam podawany podpoliczkowo) 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 diazepam jest problematyczne. W związku z tym, stosowanie midazolamu, oprócz korzyści ekonomicznych, niesie również wyraźne zalety praktyczne i społeczne (Scott 1999).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model analizy wpływu na budżet oparto o strukturę i założenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Ocenę i ograniczenia modelu ekonomicznego przedstawiono w rozdziale 5.3 niniejszego opracowania.

Częstość napadów padaczkowych warunkujących bezpośrednio zużycie leku (a co za tym idzie koszty) przyjęto na podstawie średniej częstości z czterech krajów UE (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania) w populacji pediatrycznej za modelem Lee 2014. Nie testowano alternatywnych źródeł danych, odnoszących się do populacji dorosłych pacjentów lub populacji polskiej.

W przeprowadzonej analizie zdecydowana większość kosztów związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji wynika z kosztów hospitalizacji – stanowią one około 92% całkowitych kosztów w ramieniu midazolamu oraz około 99% w ramieniu diazepamu. Jednostkowy koszt hospitalizacji został oszacowany na podstawie obowiązującego zarządzenia Prezesa NFZ. Niemniej jednak, kluczowe parametry determinujące częstość oraz liczbę hospitalizacji w poszczególnych ramionach modelu opierają się na danych pochodzących z badań o ograniczonej mocy statystycznej i niskiej jakości metodologicznej (Nakken 2011) lub przeprowadzonych w populacjach istotnie różniących się od populacji docelowej objętej wnioskiem (McIntyre 2005). Zakres oraz kierunek niepewności związanej z powyższym ograniczeniem są trudne do jednoznacznego określenia i nie mogą zostać wiarygodnie oszacowane w ramach niniejszej analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W odpowiedzi na wezwanie do wymagań minimalnych wnioskodawca dostarczył serię wariantów kwantyfikujących niepewność związaną odsetkiem pacjentów, u których nie powiedzie się podanie wnioskowanej interwencji przez opiekuna.

Tabela 28. Podsumowanie założeń dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawionych w odpowiedzi na wezwanie do wymagań minimalnych

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.

Tabela 29. Wyniki dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawionych w odpowiedzi na wezwanie do wymagań minimalnych

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Perspektywa NFZ				
BC	-7 173 410		-16 829 922	
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta				
BC	-7 173 410		-16 829 922	
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 5				
SA 6				

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił wyniki wskazujące na brak różnic w stosunku do wariantu podstawowego. Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania zgodnie z założeniami wskazanymi przez wnioskodawcę. Od przyjętego wariantu refundacja wnioskowanej interwencji wiąże się ze spadkiem wydatków.

W każdym z pozostałych wariantów analizy wrażliwości (przedstawionych w rozdziałach 4.1.4 oraz 4.2.4 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy) zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej refundacja wnioskowanej interwencji związana jest ze spadkiem wydatków.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania midazolamu / leku Buccolam w leczeniu napadów drgawkowych u osób dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.06.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *midazolam*, *buccolam*.

Odnaleziono cztery dokumenty dotyczące stosowania midazolamu w populacji dorosłych. Dwa z nich pochodzą z australijskiej Agencji HTA PBS. Jeden z dokumentów odnosi się ogólnie do midazolamu, gdzie zalecono umieszczenie roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych do użycia strzykawkach (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg) na liście leków refundowanych w leczeniu uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia. Drugi dokument odnosi się do leku Zyamis – roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych strzykawkach, rekomendowanego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia z uogólnionym drgawkowym stanem padaczkowym. Walijska organizacja AWMSG wydała natomiast rekomendację dla preparatu Epistatus (maleinian midazolamu, roztwór do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej), jednak postępowanie zostało przerwane, ponieważ jest to produkt generyczny lub hybrydowy. Z kolei kanadyjska agencja CDA-AMC przedstawiła analizę porównującą skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego domięśniowo (IM) z lorazepamem dożylnym (IV) u dorosłych pacjentów w stanie padaczkowym, leczonych przedszpitalnie – wykazując, że midazolam IM jest co najmniej równie skuteczny i bardziej praktyczny w tym środowisku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

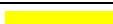
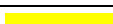
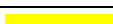
Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla midazolamu w populacji dorosłych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2024	Leczenie przedłużających się, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 3 miesięcy i starszych	Rekomendacja dla leku midazolam maleate (Epistatus) Postępowanie dla preparatu Epistatus (maleinian midazolamu; roztwór podawany na błonę śluzową jamy ustnej) zostało przerwane z uwagi na to, że jest to lek generyczny lub hybrydowy. Rekomendacja dla leku Buccolam odnosi się jedynie do populacji dzieci i młodzieży.
CDA-AMC 2024	Dorośli pacjenci (≥16 lat) z napadami drgawkowymi, głównie z padaczką i stanem padaczkowym (status epilepticus).	W dokumencie przedstawionym przez kanadyjską Agencję porównano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego domięśniowo (IM) z lorazepamem podawanym dożylnie (IV) u dorosłych pacjentów z napadami drgawkowymi, głównie w stanie padaczkowym, leczonych w warunkach przedszpitalnych przez ratowników medycznych. Analiza oparta na badaniu RAMPART wykazała, że midazolam IM był co najmniej równie skuteczny jak lorazepam IV w przerywaniu napadów (73,9% vs. 62,4%), przy podobnym profilu bezpieczeństwa i istotnie niższym odsetku hospitalizacji oraz przyjęć do OIOM. Ze względu na krótszy czas podania i porównywalne wyniki kliniczne, stosowanie midazolamu IM uznano za bardziej praktyczne rozwiązanie w środowisku przedszpitalnym.
PBS 2023	Leczenie uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia i wysokim ryzykiem wystąpienia stanu padaczkowego (wcześnie ponowna aplikacja).	Rekomendacja dla midazolamu Australijska Agencja zaleciła umieszczenie roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych do użycia strzykawkach (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg) na liście leków refundowanych w leczeniu uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia. Rekomendacja dla leku midazolam (Zyamis)

	Leczenie uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia.	Australijska Agencja zaleciła umieszczenie na liście leków refundowanych roztworu midazolamu do stosowania podjęzykowego w gotowych do użycia strzykawkach (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg) (Zyamis) oraz uznaje, że zapewni to istotne korzyści kliniczne poprzez poprawę jakości stosowania leków dzięki łatwiejszemu i dokładniejszemu podawaniu.
--	---	--

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	Możliwy zwrot jednorazowy/indywidualny	
Belgia	Refundowany	Zgodnie z lokalnymi regulacjami	
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Refundowany	100%, lista podstawowa	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Refundowany	Częściowa refundacja	
Dania	Refundowany	Ograniczony zwrot kosztów (określona choroba)	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Refundowany	100%, Refundacja ma być unieważniona od 1 kwietnia 2025	
Francja	Refundowany	65%	
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	Refundowany	Zwrot zakresu od 40% do 60% w zależności od przychodów	
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	Refundowany	Zgodnie z narodowymi zasadami	
Islandia	Refundowany	Zwrot kosztów indywidualnie	
Liechtenstein	Nierefundowany, dostępny w obrocie	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Refundowany	100%	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	90% (minimalna dopłata: 5 EUR, maksymalna dopłata: 10 EUR)	
Norwegia	Refundowany	61%; 100% po osiągnięciu pułapu wydatków	
Portugalia	Refundowany	Zgodnie z narodowymi regulacjami	
Rumunia	Refundowany	100%	
Słowacja	Refundowany	Zgodnie z narodowymi regulacjami	
Słowenia	Refundowany	Zgodnie z narodowymi regulacjami	
Szwajcaria	Refundowany	90%	
Szwecja	Refundowany	Zgodnie z narodowymi regulacjami	
Węgry	Nierefundowany, dostępny w obrocie	Nie dotyczy	
Włochy	Refundowany	100%	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Buccolam jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (Chorwacja – lista podstawowa, Finlandia – refundacja od 1 kwietnia 2025 r. ma być unieważniona, Luksemburg, Norwegia – tylko po osiągnięciu pułapu wydatków, w pozostałych przypadkach 61% oraz Rumunia. W pozostałych krajach, w których lek Buccolam jest refundowany, poziom finansowania jest zgodny z narodowymi/lokalnymi regulacjami/zasadami. W przypadku Austrii czy Islandii możliwy jest zwrot jednorazowy/indywidualny, a w Danii zwrot kosztów jest ograniczony. We Francji poziom refundacji wynosi 65%. W przypadku Czech występuje tylko częściowa refundacja. W przypadku Hiszpanii można uzyskać zwrot w zakresie od 40% do 60% w zależności od przychodów. Natomiast 90% poziom refundacji wynosi w Szwajcarii

oraz Niemczech – w tym kraju za dopłatą, min. 5 EUR – max. 10 EUR. [redacted]
[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.04.2025 znak PLR.4500.707.2025.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 11.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Buccolam, *midazolamum*, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk., GTIN: 05909991449599

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.05.2025 r., znak OT.423.0.11.2025.5.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.06.2025 r. pismem znak OT.423.0.11.2025.MPK.14 z dnia 17.06.2025 r.

Problem zdrowotny

Napad drgawkowy to przejściowe, nagłe zaburzenie czynności mózgu spowodowane nadmierną i synchroniczną aktywnością neuronów. Objawy napadu mogą obejmować utratę przytomności, drgawki, sztywność mięśni, mimowolne ruchy, zaburzenia czucia, a nawet zmiany zachowania lub świadomości.

Napady mogą występować jako jednorazowe incydenty (np. po urazie głowy, gorączce, zatruciu), ale powtarzające się napady są charakterystyczne dla padaczki – przewlekłej choroby neurologicznej.

Padaczka dotyka około 50 milionów ludzi na świecie, co czyni ją jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych choruje około 0,5–1% populacji. Najczęściej napady pojawiają się u dzieci i osób starszych, choć mogą wystąpić w każdym wieku.

Rozpoznanie i leczenie padaczki mają istotne znaczenie zdrowotne i społeczne, wpływając na jakość życia, zdolność do pracy oraz funkcjonowanie w społeczeństwie.

Alternatywne technologie medyczne

Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla midazolamu dopoliczkowego będzie diazepam podawany *per rectum*.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu Nakken 2011 43 napady przerywano za pomocą midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz 37 za pomocą diazepam podawanego doodbytniczo. Analiza skuteczności w kontekście porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo w z diazepamem podawanym doodbytniczo na podstawie badania klinicznego Nakken 2011 wykazała istotnie statystycznie krótszy czas do ustania drgawkowego stanu padaczkowego po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem (2,8 min. vs 5,0 min.): $p=0,012$. Poszczególne zdarzenia, związane z niepowodzeniem leczenia występowały z kolei z porównywalną częstością w obydwu grupach:

- niepowodzenie leczenia (26% vs 19%): OR=1,47 [95%CI: 0,51; 4,30], $p=ns$; RD=0,07 [95%CI: -0,11; 0,25], $p=ns$; NNT 8 mies.=na;
- ustąpienie napadu po >10 min. (15% vs 14%): OR=1,04 [95%CI: 0,29; 3,72], $p=ns$; RD=0,004 [95%CI: -0,15; 0,16], $p=ns$; NNT 8 mies.=na;
- nawrót napadów w ciągu 2 godzin (9% vs 3%): OR=3,69 [95%CI: 0,39; 34,60], $p=ns$; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,17], $p=ns$; NNT 8 mies.=na;
- brak skuteczności, wymagana hospitalizacja (2% vs 3%): OR=0,86 [95%CI: 0,05; 14,20], $p=ns$; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], $p=ns$; NNT 8 mies.=na.

W zakresie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontekście porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo na podstawie badania klinicznego Nakken 2011, odnotowano:

- większą, w grupie midazolamu, liczbę napadów, którym nie towarzyszyły działania niepożądane (79% vs 41%): OR=5,54 [95%CI: 2,07; 14,84], p=0,0007; RD=0,39 [95%CI: 0,19; 0,58], p=0,0002; NNH 8 mies.=na.
- preferencję w stosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo:
 - wśród wszystkich z 34 członków personelu pielęgniarskiego;
 - wśród 6 z 7 pacjentów, którzy otrzymali obydwie terapie.

Analiza bezpieczeństwa

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w działaniach niepożądanych między technologiami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w miejsce diazepam podawanego doodbytniczo jest tańsze i skuteczniejsze, zarówno w perspektywie NFZ oraz wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania midazolam vs diazepam wskazuje, że midazolam jest terapią dominującą, ponieważ wiąże się z niższymi kosztami oraz wyższą wartością efektu zdrowotnego (inkrementalny przyrost QALY wynosi [redacted]). W związku z tym nie oszacowano wartości ICUR [PLN/QALY], ponieważ interwencja spełnia kryterium dominacji. [redacted]

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania Nakken 2011, które nie jest randomizowanym badaniem kontrolowanym (RCT), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności**, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Przeprowadzono kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt terapii nie przewyższa kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektywności. Obliczenia wykonano w programie Microsoft Excel. Cena produktu Relsed (diazepam) została zaczerpnięta z obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń ustalono, że cena produktu leczniczego Buccolam za jedno opakowanie, przy której koszt stosowania technologii nie przekracza kosztu stosowania diazepam (Relsed), wynosi [redacted]. Wartość ta jest [redacted] od aktualnie wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wnioskodawca określił, że wartość progowa ceny zbytu netto midazolamu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) byłby równy progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY), wynosi [redacted]. Wartość ta jest [redacted] od aktualnie wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted]. W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej, oszacowano, że wartość progowa ceny zbytu netto midazolamu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY byłby równy progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY), wynosi [redacted]. Również w tym przypadku wartość ta jest [redacted] od obecnej ceny zbytu netto.

Najważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak dostępnych danych klinicznych i ekonomicznych dotyczących populacji dorosłych, ponieważ model oparto na danych pediatrycznych, które zostały ekstrapolowane. Kluczowe parametry skuteczności i użyteczności zaczerpnięto z badań McIntyre 2005 i Lee 2013/2014, co ogranicza trafność wyników w analizowanym wskazaniu. Model nie uwzględnia kosztów pośrednich, a założenia dotyczące bezpłatnego dostępu do leków oparto na uproszczeniach wynikających z ograniczonej dostępności danych refundacyjnych dla dorosłych. Ponadto, brak jest analiz ekonomicznych porównujących midazolam i diazepam u dorosłych, co osłabia zewnętrzną wiarygodność modelu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji, która zostanie objęta refundacją [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja Buccolamu we wnioskowanej populacji wiązać będzie się [redacted] wydatków płatnika publicznego w wysokości [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje na stabilność – w żadnym z przeprowadzonych wariantów nie zaobserwowano zmiany wnioskowania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery dokumenty dotyczące stosowania midazolamu w populacji dorosłych. Dwa z nich pochodzą z australijskiej Agencji HTA PBS. Jeden z dokumentów odnosi się ogólnie do midazolamu, gdzie zalecono umieszczenie roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych do użycia strzykawkach (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg) na liście leków refundowanych w leczeniu uogólnionego drgawkowego stanu padaczkowego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia. Drugi dokument odnosi się do leku Zyamis – roztworu midazolamu do stosowania podpoliczkowego w gotowych strzykawkach, rekomendowanego u pacjentów powyżej 6. miesiąca życia z uogólnionym drgawkowym stanem padaczkowym. Walijska organizacja AWMSG wydała natomiast rekomendację dla preparatu Epistatus (maleinian midazolamu, roztwór do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej), jednak postępowanie zostało przerwane, ponieważ jest to produkt generyczny lub hybrydowy. Z kolei kanadyjska agencja CDA-AMC przedstawiła analizę porównującą skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego domięśniowo (IM) z lorazepamem dożylnym (IV) u dorosłych pacjentów w stanie padaczkowym, leczonych przedszpitalnie – wykazując, że midazolam IM jest co najmniej równie skuteczny i bardziej praktyczny w tym środowisku.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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 diazepam 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 diazepam doodbytniczego jako komparatora może zniekształcać wyniki analizy i prowadzić do nieadekwatnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej.	NIE	Komentarz odnośnie tejże niezgodności znajduje się w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Nakken 2011** Nakken, K. O., & Lossius, M. I. (2011). Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta neurologica Scandinavica*, 124(2), 99–103. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01474.x>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PBS 2023** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/midazolam-psd-nov-2023-addendum-april-2024.pdf> [dostęp 23.06.2025]
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/midazolam-psd-11-2022.pdf> [dostęp 23.06.2025]
- AES 2016** Glauser T., et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016, 16, 1, 48–61.
- AWMSG 2024** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/midazolam-maleate-epistatus/> [dostęp 23.06.2025]
- CDA-AMC 2024** <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/htis/2024/RC1554-Midazolam-vs-Lorazepam.pdf> [dostęp 23.06.2025]
- ILAE 2017** Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- 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 05.06.2025]
- PTE 2018** Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, Owczuk R, Bartkowska-Śniatkowska A, Wiedera E, Rejdak K, Siemiński M, Nagańska E. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurol Neurochir Pol*. 2018 Aug;52(4):419-426.

Pozostałe publikacje

- ChPL Buccolam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Buccolam (data ostatniej aktualizacji 13.11.2024)

13. Załączniki

- Załącznik 1. Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Załącznik 2. Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza kliniczna. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Załącznik 3. Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Załącznik 4. Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], Warszawa 2025.
- Załącznik 5. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. [REDACTED]. Warszawa 2025.