



**Rekomendacja nr 29/2022**

**z dnia 5 kwietnia 2022 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia 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)**

**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 [redacted] i w ramach nowej grupy limitowej **pod warunkiem** wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.

**Uzasadnienie rekomendacji**

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezaślepionego badania klinicznego z randomizacją McIntyre 2005, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo względem stosowania diazepamum podawanego



doodbytniczo. Wystąpienie złożonego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie”, zdefiniowanego jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, obserwowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu midazolamu (OR 3,39; 95%CI: 1,93-5,96;  $p < 0,0001$  dla wszystkich epizodów drgawkowych). W zakresie oceny bezpieczeństwa analizie poddano częstość występowania depresji oddechowej. Zdarzenie występowało z porównywalną częstością w obu ramionach badania.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie midazolamu w postaci podpoliczkowej w miejsce diazepam w podaniu doodbytnicznym jest [redacted], zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Buccolam spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku analizy oraz [redacted] w roku drugim.

Z kolei z perspektywy wspólnej [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku analizy [redacted].

Powyższe wyniki są prawdziwe jedynie przy przyjętych założeniach, które nie dotyczą 100% pacjentów, którzy mogliby być objęci leczeniem biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie obejmujące wszystkich, a nie tylko rozpoczynających leczenie midazolamem pacjentów i wszystkie alternatywne terapie, nie tylko diazepam p. r. Założenia przyjęte w analizie selekcionują populację docelową i pokazują wyłącznie wycinek z szerokiej populacji dzieci z napadami padaczkowymi.

Za niezasadne należy uznać również założenie, że wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy, ponieważ ta grupa pacjentów również może nabyć uprawnienie refundacyjne i w konsekwencji ten zakres refundacji ma także wpływ na budżet płatnika publicznego.

Mając na uwadze wielkość populacji docelowej, zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie wnioskodawcy.

Alternatywnie, za opinią Rady Przejrzystości proponuje się rozważenie zawężenia populacji docelowej do pacjentów z potwierdzoną diagnozą padaczki.

Dodatkowo, zwrócono uwagę na konieczność zabezpieczenia ewentualnej refundacji szpitalnej w populacji dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy, gdyż w tej populacji zgodnie z ChPL Buccolam podanie midazolamu powinno odbywać się w warunkach szpitalnych, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji.

Pod uwagę wzięto rekomendacje kliniczne, które wskazują midazolam podawany podpoliczkowo jako lek pierwszego rzutu (NICE 2021, PTE 2018, AES 2016, Lee 2011). Dotychczas wydane odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania midazolamu. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dogodną formę podania leku w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo.

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.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599, proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta [redacted], produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

### Problem zdrowotny

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

Napad drgawkowy (in. napad padaczkowy) może 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 różnicowane pod względem obrazu klinicznego, etiologii, odpowiedzi na leczenie, naturalnego przebiegu i późniejszego rokowania.

Stan padaczkowy (CSE, ang. *convulsive status epilepticus*) określa się jako utrzymywanie napadu lub powtarzające się napady padaczkowe, między którymi chory nie odzyskuje świadomości. U dzieci zaburzenie to stanowi najczęstszy neurologiczny stan wymagający natychmiastowej pomocy. Częstość występowania tego zaburzenia wynosi 18-23 na 100 000 dzieci/rok. Postępowanie obejmuje trzy kierunki jednoczesnych działań: po pierwsze, rozpoznanie i leczenie przyczyn napadu; po drugie, podawanie leków przeciwdrgawkowych w celu przerwania napadu (napadów) i po trzecie, rozpoznanie i leczenie powikłań ogólnoustrojowych, które mogą wywołać wtórne uszkodzenie mózgu.

Ocenia się ogólnie, że padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi (DN) 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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako terapię alternatywną wskazał diazepam podawany doodbytniczo. Diazepam *p.r.* jest aktualnie jedynym lekiem refundowanym w analizowanym wskazaniu. Wybór jest zasadny dla populacji >6 miesiąca życia.

W przypadku dzieci w wieku 3-6 miesiące zgodnie z ChPL Buccolam podanie midazolamu powinno odbywać się w warunkach szpitalnych. W tej podgrupie pacjentów należałoby uwzględnić także inne technologie dostępne w leczeniu szpitalnym.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny.

Produkt leczniczy Buccolam należy podawać na śluzówkę jamy ustnej. Całą zawartość ampułkostrzykawki należy powoli wycisnąć do przestrzeni pomiędzy dziąsłem i policzkiem.

Opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut po podaniu midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Buccolam i obejmuje leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) z zastrzeżeniem, że zgodnie z ChPL Buccolam w przypadku dzieci w wieku 3-6 miesiące podanie midazolamu powinno odbywać się w warunkach szpitalnych, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) McIntyre 2005, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo (n = 92) względem stosowania diazepam podawanego doodbytniczo (n = 85), w populacji dzieci w wieku ≥6 miesięcy z aktywnym napadem drgawkowym i bez ustalonego dostępu żylnego. W badaniu nie podano informacji o okresie obserwacji. Ocenianymi punktami końcowymi były: odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, ang. *therapeutic success*), zdefiniowana jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny; punkty końcowe określone na podstawie raportowanego

czasu przyjęcia leków oraz momentu rozpoczęcia i zakończenia napadu drgawkowego; niepowodzenie leczenia – podanie lorazepamu dożylnie; ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut; czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego; wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego; w ocenie bezpieczeństwa – wystąpienie depresji oddechowej.

W badaniu McIntyre 2005 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. *intention-to-treat analysis*) w dwóch wariantach: z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych analizowanych w badaniu oraz z uwzględnieniem pierwszych epizodów drgawkowych (bez uwzględnienia kolejnych epizodów u jednego chorego).

#### *Skuteczność*

Odpowiedź na leczenie (złożony punkt końcowy, tj. ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny) dla porównania zastosowania midazolamu podopaliczkowo (MID) względem diazepamum doodbytniczo (DIA) wystąpiła istotnie statystycznie częściej w ramieniu interwencji zarówno w przypadku pierwszego epizodu drgawkowego u danego pacjenta (MID 49 z 92; DIA 24 z 85; OR 2,90; 95%CI: 1,55-5,41;  $p = 0,0009$ ) jak i we wszystkich epizodach drgawkowych (MID 61 ze 109; DIA 30 ze 110; OR 3,39; 95%CI: 1,93-5,96;  $p < 0,0001$ ).

Niepowodzenie leczenia, definiowane jako konieczność dożylnego podania lorazepamu, dla porównania MID względem DIA wystąpiło istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu interwencji zarówno w przypadku pierwszego epizodu drgawkowego u danego pacjenta (MID 33 z 92; DIA 47 z 85; OR 0,45; 95%CI: 0,25-0,83;  $p = 0,01$ ) jak i we wszystkich epizodach drgawkowych (MID 36 ze 109; DIA 63 ze 110; OR 0,37; 95%CI: 0,21-0,64;  $p = 0,0004$ ).

Mediana czasu od podania leku do ustania napadu drgawkowego dla porównania MID względem DIA była istotnie statystycznie krótsza w ramieniu interwencji zarówno w przypadku pierwszego epizodu drgawkowego u danego pacjenta (MID IQR 10 minut; 95%CI: 5-22; DIA IQR 15 minut; 95%CI: 6-32; HR 0,70; 95%CI: 0,50-0,96;  $p = 0,03$ ) jak i we wszystkich epizodach drgawkowych (MID IQR 8 minut; 95%CI: 5-20; DIA IQR 15 minut; 95%CI: 5-31; HR 0,70; 95%CI: 0,50-0,90;  $p = 0,01$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamum w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego. Spośród chorych, u których wystąpiła depresja oddechowa, 5 z nich wymagało intubacji, w tym 2 chorych w grupie midazolamu i 3 chorych w grupie diazepamum ( $p = NS$ ).

#### *Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Wyniki efektywności praktycznej

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono badania: Kultu 2003 (midazolam buccalis), Baysun 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.), Khan 2014 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.), Moretti 2019 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.) oraz Yoshinaga 2021 (midazolam buccalis). Wyniki porównawczej oceny efektywności praktycznej sugerują zbieżność z wynikami oceny efektywności klinicznej w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci.

##### Informacje dot. bezpieczeństwa z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W ChPL produktu leczniczego Buccolam nie wskazano działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Wśród zdarzeń działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wymieniono: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa, nudności i wymioty.

##### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest niepewność wnioskowania w populacji najmłodszych dzieci. Wnioskodawca wnosi o refundację leku w populacji dzieci od 3 mies. życia do 18 roku życia. Do głównego badania, włączonego do przeglądu wnioskodawcy – McIntyre 2005, włączano dzieci powyżej 6 mies. życia. Zgodnie ChPL Buccolam, midazolam w populacji 3-6 miesięcy należy podawać wyłącznie w warunkach szpitalnych, zaś przedmiotowy wniosek dotyczy refundacji aptecznej.

Badanie McIntyre 2005 to badanie kliniczne z randomizacją, które zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte). Poza tym nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji, a także opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Przedstawiony został jedynie opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach której stosowanie produktu leczniczego Buccolam (midazolam) podawanego dopoliczkowo odniesiono do stosowania diazepamem podawanego we wlewce doodbytniczej w przerwaniu napadu drgawkowego u dzieci. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym jednego zdarzenia (tj. jednego napadu drgawkowego). W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty zakupu leków, koszty hospitalizacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie midazolamu w postaci podpoliczkowej w miejsce diazepamu w podaniu doodbytniczym jest [REDAKTOWANE], zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej.

[REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE] w perspektywie NFZ oraz [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej. Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – [REDAKTOWANE]. W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii wyniosło [REDAKTOWANE] niezależnie od wariantu i perspektywy analizy.

#### Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem jest niedoskonałość zastosowania zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w odniesieniu do pojedynczego zdarzenia (krótkotrwałe epizody drgawkowe). Porównanie jakości życia przed i po napadzie jest utrudnione.

Materiały przedstawione w ramach uzupełnienia analiz nie umożliwiły weryfikacji obliczeń.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem badania RCT porównującego ocenianą interwencję z komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia*

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w populacji docelowej stosowany jest wyłącznie diazepam podawany doodbytniczo. Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, w ramach dostępności w aptece na receptę przy odpłatności ryczałtowej.

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

Liczebność populacji docelowej, która stosuje wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, oszacowano w roku I i II odpowiednio na: [redacted] osób. Liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Buccolam spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w roku drugim. [redacted] Z kolei z perspektywy wspólnej [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku analizy [redacted].

[redacted]

Wnioskodawca przedstawił wariant analizy uwzględniający podanie leku w populacji chorych w wieku 3-6 miesięcy w warunkach szpitalnych. [redacted]

#### Ograniczenia

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, przy czym w badaniu McIntyre 2005 w zakresie częstości występowania depresji oddechowej profil bezpieczeństwa midazolamu i diazepamem był porównywalny.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

## Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

### Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTE 2018 midazolam jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu, zalecanym do stosowania dożylnego, domięśniowego bądź dopoliczkowego w precyzyjnie określonych dawkach – w przypadku podania dopoliczkowego jest to 0,5 mg/kg mc. Jego stosowanie (w postaci bolusu) jest zalecane również w przypadku drgawek trwających >60 minut.

Wg rekomendacji NICE 2021 midazolam podawany podpoliczkowo jest również preferowanym lekiem pierwszego rzutu. Poza tym jest on zalecany do stosowania na dalszych etapach leczenia szpitalnego, a także w przypadku opornych drgawek konwulsyjnych (w tej sytuacji podawany dożylnie).

Kanadyjskie wytyczne CPS 2021 jako leki pierwszego rzutu w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, wymieniają benzodiazepiny. W przypadku braku dostępu dożylnego, benzodiazepiny zaleca się podawać alternatywną drogą, jeszcze przed przybyciem do szpitala. Leczenie przedszpitalne zatem obejmuje opcje takie jak: midazolam domięśniowy, donosowy lub dopoliczkowy, lorazepam podpoliczkowy lub diazepam doodbytniczy. Niemniej jednak midazolam jest wskazywany jako preferowany lek pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych u dzieci bez dostępu dożylnego. Podobnie w przypadku wytycznych Bashiri 2017, w których dodatkowo zaznaczono, aby podawać diazepam doodbytniczo, tylko jeśli jest to preferowana opcja lub jeśli midazolam podpoliczkowy nie jest dostępny.

Rekomendacje AES 2016 wskazują midazolam podawany podpoliczkowo jako rekomendowany lek pierwszego rzutu (na równi z diazepamem podawanym p.r.) w przypadku, kiedy niemożliwe jest zastosowanie dożylnych leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, lorazepamu, diazepamu, fenobarbitalu). Zalecenie to zostało ocenione jako prawdopodobnie skuteczne z rekomendacją, że terapia powinna być brana pod uwagę.

Rekomendacje Lee 2011 również wskazują na benzodiazepiny jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu napadów drgawkowych u dzieci, a wśród nich midazolam podawany dopoliczkowo w dawce 0,5 mg/kg mc. Jednakże zaznacza się, aby nie przekraczać jednorazowej dawki 10 mg.

Podsumowując opisane powyżej wytyczne kliniczne dotyczące stosowania midazolamu w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży, wnioskowana technologia – midazolam podawany dopoliczkowo – jest wskazywana jako preferowana opcja leczenia napadów padaczkowych, trwających dłużej niż 5 min, lecz nie dłużej niż 20-30 minut, przed przybyciem do szpitala, w warunkach domowych, jako pierwsza linia leczenia, jeśli nie jest możliwe podanie leków

w formie domięśniowej lub dożylniej. Na równi z midazolamem (*buccalis*) wymieniane są inne benzodiazepiny – diazepam czy lorazepam. Jednakże w wytycznych zaznacza się, że w przypadku benzodiazepin o podaniu innym niż i.m lub i.v., midazolam w formie dopoliczkowej ma przewagę nad diazepamem podawanym p.r. W przypadku dawkowania zaleca się ilość 0,5 mg/kg mc. We wszystkich odnalezionych wytycznych zgodnie podaje się, że jednorazowa dawka midazolamu (*buccalis*) nie powinna przekraczać 10 mg.

#### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje – AWMSG 2012 (Walia), HAS 2012 (Francja) oraz SMC 2012 (Szkocja). Wszystkie odnoszą się pozytywnie do finansowania midazolamu. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dogodną formę podania leku w porównaniu do diazepamem podawanego doodbytniczo. W rekomendacjach AWMSG 2012 i HAS 2012 podkreśla się także, że w populacji niemowląt od 3 do 6 miesiąca życia leczenie powinno odbywać się w szpitalu. Z tego powodu HAS ograniczył rekomendację do populacji powyżej 6 miesiąca życia, zalecając by dla młodszych pacjentów Buccolam był także dostępny, ale tylko w ramach listy leków do zastosowania w szpitalu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Buccolam w krajach UE i EFTA

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 stycznia 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.3875.2021.2.JWI, PLR.4500.3876.2021.2.JWI, PLR.4500.3877.2021.2.JWI, PLR.4500.3878.2021.2.JWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Buccolam (midazolamum) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Buccolam (midazolamum) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).
2. Raport nr OT.4230.1.2022 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Buccolam (midazolam) we wskazaniu: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci. Analiza weryfikacyjna” z 23 marca 2022 r.