



Rekomendacja nr 102/2025

z dnia 31 lipca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Buccolam (midazolam) w aptece na receptę we wskazaniu przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Buccolam (midazolam), w aptece na receptę, we wskazaniu: przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych; za odpłatnością ryczałtową, w istniejącej grupie limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu refundowanych wskazań dla midazolamu [MID]. Aktualnie produkt ten jest refundowany w populacji pediatrycznej, dzieci i młodzieży od 6 miesięcy do ukończenia 18 roku życia, niniejszy wniosek dotyczy populacji dorosłych, czyli od ukończenia 18 r.ż. Substancja czynna MID należy do grupy benzodiazepin, aktywując receptory dla neuroprzekaźnika jakim jest kwas gammaminomastłowy [GABA], zmniejsza aktywność elektryczną w mózgu, zatrzymując tym samym napad drgawkowy. Wnioskowana technologia jest przeznaczona do podawania podpoliczkowego (na błonę śluzową jamy ustnej) przez osobę trzecią. Obecnie u pacjentów z populacji docelowej możliwe do zastosowania jest m.in. doodbytnicze podanie innej benzodiazepiny, tj. diazepam [DZP]. Poza tym praktykowane jest również wzywanie zespołu ratownictwa medycznego [ZRM], który ma możliwość zastosowania benzodiazepin podawanych dożylnie. Należy jednak mieć na uwadze, że benzodiazepiny mogą skrócić czas napadu drgawkowego, ale nie stanowią profilaktyki.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na danych z badania pseudorandomizowanego względem doodbytniczego podania diazepamu. Badanie Nakken 2011 zakładało losowy dobór leczenia w odniesieniu do pierwszego napadu, który wystąpił w okresie badania klinicznego. Niemniej, w przypadku wystąpienia kolejnego epizodu pacjenci mieli podawaną drugą interwencję, tak aby obydwie z nich były stosowane naprzemiennie. W związku z czym, projekt badania nie może być sklasyfikowany jako badanie kliniczne z randomizacją *sensu stricte*. Wyniki wskazują na brak istotnych różnic w zakresie skrócenia czasu trwania napadu względem DZP, za wyjątkiem podgrupy 14 przypadków drgawkowego stanu padaczkowego (różnica 2,8 vs 5,0 min). Nie odnotowano różnic w zakresie punktów związanych z niepowodzeniem leczenia. W odniesieniu do bezpieczeństwa odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń niepożądanych. Nie przeprowadzono analizy porównawczej względem innych strategii farmakologicznych.

Analiza użyteczności kosztów w perspektywie pojedynczego napadu drgawkowego wykazała, że MID jest technologią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) względem DZP. Założenia modelu wiążą się jednak z istotnymi ograniczeniami, do których przede wszystkim należy ekstrapolacja modelu parametryzowanego dla populacji pediatrycznej na populację pacjentów dorosłych. Ponadto wskazuje się na niepełny dobór komparatorów oraz fakt, że duża część sumarycznych kosztów interwencji zależała od nieudanego podania leku przez opiekuna i konieczności wezwania ZRM. Ze względu na efekt zmniejszenia obciążenia ZRP oraz koszty interwencji oszacowano oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie 24 mln zł w ciągu dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej.

W odniesieniu do MID odnaleziono dokumenty z 3 zagranicznych instytucji HTA. W kanadyjskim stanowisku CDA-AMC 2024 pozytywnie zarekomendowano refundację domięśniowej formy podania, która nie jest przedmiotem ocenianego wniosku. Agencja z Walii wydała pozytywną ocenę leku Buccolam w populacji dzieci i młodzieży oraz pozytywną dla produktu generycznego Epistatus zgodnie z zarejestrowanym zakresem wskazań. Australijska instytucja PBS 2023 określa zakres wskazań ograniczony do uogólnionych stanów drgawkowych w przebiegu padaczki.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uważa za zasadne finansowanie MID w zakresie wskazań wymienionych w sentencji. W dalszej części dokumentu przedstawiono sugerowane rozwiązanie w odniesieniu do instrumentu podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk., GTIN: 05909991449599 (cena zbytu netto [CZN] [] zł); w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym jako: przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych. Proponowana odpłatność: ryczałt, w istniejącej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Napad drgawkowy definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych. Może występować samodzielnie lub stanowić składową padaczki. Może wystąpić spontanicznie, w większości przypadków nie jest prowokowany bodźcami zewnętrznymi. Napady drgawek są zróżnicowane pod względem obrazu klinicznego, etiologii, odpowiedzi na leczenie, naturalnego przebiegu i późniejszego rokowania.

W oparciu o dane NFZ z ostatnich lat dla liczby pacjentów dorosłych realizujących recepty na odnotowano znaczącą różnicę aktualnych preferencji pomiędzy rozpowszechnieniem wnioskowanej technologii MID a komparatora DZP. W przypadku produktu Relsed (jedyne DZP dopuszczony do obrotu w formie wlewek doodbytniczych) obserwowany jest stabilny poziom ponad 8,5 tys. pacjentów rocznie realizujących recepty za odpłatnością ryczałtową oraz 2 tys. pacjentów realizujących recepty pełnopłatne (średnio za ok. 64 zł/rok). W odniesieniu do MID (produkty lecznicze Buccolam, Epistatus oraz Soloxelam) odnotowano znacznie niższe rozpowszechnienie, pełnopłatne recepty realizowano w zakresie między 100 pacjentów w 2021 r., a 860 w 2024 r. W 2025 r. do 28 lipca, pełnopłatne recepty na MID zrealizowało 895 pacjentów, wśród których Buccolam stanowił 50%. Uśredniony udział pacjenta za roczny koszt zakupu Buccolam wyniósł 642 zł, a za pozostałe produkty z MID 392 zł.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparatorem dla wnioskowanej technologii jest doodbytnicze podanie DZP wskazane przez wnioskodawcę. Agencja ponad dobór dokonany przez wnioskodawcę wskazuje również inne strategie farmakoterapeutyczne z wykorzystaniem leków podawanych przez ZRM.

Opis wnioskowanego świadczenia

Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Benzodiazepiny aktywując receptory dla neuroprzekaźnika GABA, zmniejszają aktywność elektryczną w mózgu, zatrzymując tym samym napad drgawkowy. Działanie farmakologiczne MID jest krótkotrwałe z uwagi na szybką przemianę metaboliczną. W zakresie działań MID wskazuje się również uspokajające i nasenne o znacznym natężeniu, przeciwlękowe i zwiotczające mięśnie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Buccolam jest wskazany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MID vs DZP na podstawie jednego badania pierwotnego z pseudorandomizacją. W badaniu Nakken 2011 porównano MID podawany podpoliczkowo z DZP podawanym doodbytniczo w odniesieniu do napadów w populacji dorosłych chorych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi. Metoda przydzielania uczestników nie była w pełni losowa tj. pacjenci, którym podano daną interwencję w chwili wystąpienia napadu, w przypadku wystąpienia kolejnego napadu mieli podawaną drugą interwencję.

W rekomendacji odniesiono się do punktów związanych z oceną skuteczności w odniesieniu do czasu do ustąpienia napadu drgawkowego.

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność

Czas do ustąpienia napadu; MID vs DZP; porównanie bezpośrednie; w podziale ze względu na rodzaj:

- seryjne napady drgawkowe; 6,3 (5; 7) min vs 5,5 (4; 30) min; wynik nieistotny statystycznie;
- drgawkowy stan padaczkowy; 2,8 (2; 5) min vs 5,0 (2; 10) min; wynik istotny statystycznie;
- seryjne napady niedrgawkowe; 7,1 (3; 15) min vs 7,8 (2; 20) min; wynik nieistotny statystycznie;
- niedrgawkowy stan padaczkowy; 9,3 (3; 20) min vs 9,0 (3; 20) min; wynik nieistotny statystycznie.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

Bezpieczeństwo

W zakresie punktu końcowego określonego jako brak działań niepożądanych odnotowano istotną statystycznie wyższą szansę na wystąpienie w grupie MID vs DZP, OR 5,54 (95%CI: 2,07; 14,84). Z uwagi na konstrukcję badania nie przeprowadzono porównań dla łącznej liczby zdarzeń, ze względu na fakt, że kilka zdarzeń niepożądanych mogło wystąpić w trakcie jednego napadu.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Buccolam

W opublikowanych badaniach klinicznych midazolam podawano na śluzówkę jamy ustnej u 224 osób dorosłych z padaczką. Depresja oddechowa występuje z częstością do 5%, chociaż jest znanym następstwem napadów drgawkowych, jak również jest związana ze stosowaniem MID. Dopoliczkowemu zastosowaniu MID można prawdopodobnie przypisać jeden epizod świądu.

Ograniczenia

Przeprowadzona analiza kliniczna wiąże się ze znacznym ograniczeniem wnioskowania o skuteczności względnej MID w odniesieniu do DZP. Zakres niepewności wzmacnia fakt, że w odniesieniu do populacji dorosłych doświadczających napadów drgawkowych rzadziej obserwowane jest stałe wsparcie opiekuna lub innej osoby trzeciej zdolnej do podania leku przerywającego napad. Taka sytuacja zdecydowanie bardziej odpowiada populacji pediatrycznej. Ponadto w badaniu nie odniesiono się do jakości życia oraz do długookresowej obserwacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów [CUA] w horyzoncie jednego napadu, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] oraz wspólnej względem DZP. Uwzględniono koszty leków oraz w określonych sytuacjach klinicznych hospitalizacji w wyniku interwencji ZRM, wynikających z nieskutecznego lub niemożliwego podania leku, a także przy wystąpieniu cięższych objawów.

Wyniki analizy podstawowej

Wykazano, że MID jest technologią dominującą względem DZP (zysk QALY 0,0012 przy różnicy kosztów rzędu 440 zł na rzecz MID).

W analizie wrażliwości testowano 14 wariantów. Nie wykazano zmiany wnioskowania.

Ograniczenia

Model bazuje na strukturze i danych dla pacjentów pediatrycznych, które zostały ekstrapolowane na populację dorosłych. Horyzont czasowy ograniczony został do jednego epizodu (jednego cyklu), co może skutkować pominięciem długofalowych konsekwencji zdrowotnych. Brak uwzględnienia innych strategii farmakologicznych, możliwych do wykorzystania przez ZRM.

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 2025 r. poz. 907 z późn. zm.)

Zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Buccolam wynosi [] zł.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej. W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym na: [] oraz [] odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii może wiązać się ze spadkiem wydatków płatnika [mln zł] o 7,17 (MIN: []; MAX: []) oraz 16,83 (MIN: []; MAX: []) odpowiednio w I i II roku;

Koszty MID wyniosą łącznie [] mln zł odpowiednio w I i II roku.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla niepewności związanej z odsetkiem pacjentów, u których nie powiedzie się podanie wnioskowanej interwencji przez opiekuna nie zmienia wnioskowania.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Redukcja zasobów systemu ochrony zdrowia warunkuje wynik przeprowadzonej analizy, jednak ze względu na brak danych pozwalających na wnioskowanie o takim efekcie przedstawione wyniki w zakresie oszczędności płatnika wiążą się ze znacznym ograniczeniem.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak jest propozycji RSS. Jednak ze względu na fakt, że wnioskowana technologia charakteryzuje się wyższym kosztem jednostkowym (cena opakowania/koszt dawki) względem aktualnie refundowanej technologii opcjonalnej sugerowane jest podjęcie RSS na zasadzie zwrotu określonej kwoty na rzecz płatnika publicznego za każde zrefundowane opakowanie (instrument typu PAYBACK).

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują stosowanie benzodiazepin jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku przedłużających się napadów drgawkowych. MID podawany podopiecznikowo uznawany jest za skuteczny i łatwy w zastosowaniu lek pierwszego rzutu, szczególnie wskazywany w sytuacjach pozaszpitalnych (NICE 2025, NHS 2024, PTE 2018, AES 2016). Alternatywą w warunkach domowych, szczególnie gdy lek podaje opiekun, jest DZP w postaci doodbytniczej (NICE, PTE, AES). Według

klasyfikacji przedstawionej przez Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (AES), najwyższy poziom dowodów (poziom A) uzyskały MID i.m., lorazepam i.v. i DZP i.v./p.r.. MID podpoliczkowy oceniono na poziomie B, co oznacza, że jest prawdopodobnie skuteczny.

Rekomendacje refundacyjne

W odniesieniu do MID odnaleziono dokumenty z 3 zagranicznych instytucji HTA. W kanadyjskim stanowisku CDA-AMC 2024 odniesiono się do domięśniowej formy podania nie będącej przedmiotem wniosku. Agencja z Walii wydała pozytywną ocenę leku Buccolam w populacji dzieci i młodzieży oraz pozytywną dla produktu generycznego Epistatus zgodnie z zarejestrowanym zakresem wskazań. Australijska instytucja PBS 2023 określa zakres wskazań ograniczony do uogólnionych stanów drgawkowych w przebiegu padaczki.

Wnioskowana technologia jest w powszechnej refundacji w 19 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.707.2025.2.JWI) w sprawie oceny leku: Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk., GTIN: 05909991449599; w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym jako: przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych, 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 2025 r., poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2025 z dnia 23 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Buccolam (midazolamum) we wskazaniu: przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych.
2. Raport nr OT.423.0.11.2025: Wniosek o objęcie refundacją leku Buccolam (midazolam) we wskazaniu: przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 10 lipca 2025 r.