

Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Neuraxpharm
Poleczki 35
02-822 Warszawa

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena 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).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, 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. Model miał na celu porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo u dzieci z napadami drgawkowymi.

W modelu parametry kliniczne dotyczące skuteczności analizowanych terapii, tj. odsetek napadów drgawkowych trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut oraz odsetek napadów drgawkowych trwających krócej niż 10 minut po których występują kolejne drgawki, przyjęto na podstawie randomizowanego badania klinicznego McIntyre 2005 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna) i porównującego analizowane terapie u dzieci z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego.

Model został przygotowany w formie drzewa decyzyjnego i uwzględnił następujące stany zdrowia: napad drgawkowy (stan wejściowy), podanie leku lub brak możliwości podania leku (bez względu na dawkę), nieudane lub udane podanie leku (bez względu na dawkę), napad drgawkowy trwających krócej lub dłużej niż 10 minut po podaniu leku (bez względu na dawkę), wystąpienie lub nie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym <10 min (bez względu na dawkę), hospitalizacja.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i chorego, w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszty zakupu leków i koszty hospitalizacji. Ze względu na analizowaną populację (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież) oraz wiek chorych, tj. od 3 miesięcy do 18 lat, nie szacowano kosztów pośrednich. Spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej w populacji wnioskowanej wydaje się niewielki, co wynika ze specyfiki choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania.

Dane dotyczące kosztów jednostkowych przyjęto w oparciu o [REDAKTOWANE] aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia i dane sprzedażowe (koszty leków) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty procedur medycznych).

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Lek Buccolam® jest zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2021, AES 2016) i rekomendowany przez agencje HTA: HAS (Francja), FHI (Norwegia), SMC (Szkocja) i AWMSG (Walia). Najnowsze wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu.

Objęcie refundacją preparatu Buccolam® zapewni chorym dostęp do rekomendowanej terapii o udowodnionej skuteczności, oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna, tj. diazepam we wlewkach doodbytniczych.

Słowa kluczowe

midazolam, napady drgawkowe, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Wykaz skrótów i akronimów	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Strategia analityczna	17
4 Perspektywa analizy	18
5 Horyzont czasowy analizy	19
6 Technika analityczna	20
7 Model	21
7.1 Opis modelu	21
7.1.1 Struktura modelu	21
7.1.2 Parametry kliniczne	24
7.1.3 Użyteczności stanów zdrowia	27
7.2 Parametry kosztowe	28
7.2.1 Koszty zakupu leków	28
7.2.2 Koszty hospitalizacji	29
7.3 Dyskontowanie	29
7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	30
7.5 Walidacja modelu	31
7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	31
7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	35
7.6 Analiza wrażliwości	38
7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	38
7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	40
7.7 Analiza progowa	40
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	42

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
■	■
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena 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).

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe
interwencja (I)	midazolamu podawany podpoliczkowo (Buccolam®)
komparator (C)	diazepam podawany doodbytniczo
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta
horyzont czasowy	1 napad drgawkowych (1 zdarzenie)
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność: na podstawie badania klinicznego • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie danych literaturowych • koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Midazolam (Buccolam®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Zidentyfikowano grupę limitową 181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki), w ramach której finansowany jest diazepam w postaci roztworu (wlewek) podawany doodbytniczo we wskazaniu: drgawki inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)¹. Produkt Buccolam® zawiera substancję czynną midazolamu w postaci roztworu do stosowania w jamie ustnej - podanie podpoliczkowo. **Analizowane interwencje mają podobne działa terapeutyczne i zbliżony mechanizm, ale różnią się w sposób istotny drogą podania leku.**

Efekt kliniczny midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wykazano przewagę nad diazepamem podawanym doodbytniczo w zakresie skuteczności, m. in.: odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut bez kolejnego epizodu drgawkowego w ciągu godziny oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (patrz: *Analiza kliniczna*).

Zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych : [...] dopuszcza się tworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; [...] (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, przyjmując, że droga podania leku w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny. Takie rozwiązanie jest zgodne z wyżej przytoczonym art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w przypadku zarówno leków przeciwdrgawkowych, jak i przeciwpadaczkowych, różne substancje czynne oraz substancje czynne różniące się drogą podania (np. diazepam do podawania doustnego i diazepam do podawania doodbytniczego)

¹ Wskazania rejestracyjne dla diazepam: drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, rzucawka ciężarnych, napady lęku, stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężec, premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym.

lub postacią farmaceutyczną (stałe i płynne postaci np. karbamazepiny) finansowane są ze środków publicznych w ramach różnych grup limitowych.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

² Zdefiniowana dawka dobowa (DDD) dla midazolamu wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 10 mg (podanie podjęzykowe).

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer text]

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, założenia przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo u dzieci z napadami drgawkowymi.

4 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie (ze względu na współpłacenie za diazepam i midazolam).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na analizowaną populację (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież) oraz wiek chorych, tj. od 3 miesięcy do 18 lat. Spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej w populacji wnioskowanej wydaje się niewielki, co wynika ze specyfiki choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania.

5 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

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

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść midazolamu podawanego podjęczkowo względem technologii opcjonalnej pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny (McIntyre 2005)

7 Model

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania midazolamu w porównaniu z diazepamem w populacji dzieci z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi.

7.1 Opis modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o założenia zaczerpnięte z modelu opisanego w analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Wiarygodność modelu podnosi jego publikacja w recenzowanym piśmie z IF (ang. *Impact Factor*) 2,195.

Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Wartości i założenia pochodzące z modelu uzupełniono danymi klinicznymi. Wykorzystano wyniki badania klinicznego McIntyre 2005 w zakresie skuteczności leczenia napadów drgawkowych, tj. odsetek napadów drgawkowych trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut oraz odsetek napadów drgawkowych trwających krócej niż 10 minut po których występują kolejne drgawki, celem oszacowania wpływu stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamu podawanego doodbytniczo na koszty i wyniki zdrowotne.

Badanie McIntyre 2005 to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamu podawanego doodbytniczo w populacji dzieci (wiek ≥ 6 miesięcy) przyjętych do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego.

W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano analizę ekonomiczną Lee 2013 - dane w oparciu o opinie ekspertów klinicznych z krajów europejskich. Koszty szacowano w oparciu o [REDAKTOWANE], dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe (Zdrowe dane) oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ.

7.1.1 Struktura modelu

W analizie wykorzystano model przygotowany w formie drzewa decyzyjnego. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia – patrz Ryc. 1:

- chorzy z napadem drgawkowych - stan wejściowych,
- brak możliwości podania leku lub podanie leku (bez względu na dawkę),
- nieudane lub udane podanie leku (bez względu na dawkę),
- napad drgawkowy trwających krócej lub dłużej niż 10 minut po podaniu leku (bez względu na dawkę),
- wystąpienie lub nie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym <10 min (bez względu na dawkę),
- hospitalizacja.

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 18 lat z przedłużonym, ostrym napadem drgawkowym wchodzi do modelu i otrzymują analizowane terapie, tj. midazolam podawany podpoliczkowo lub diazepam we wlewce doodbytniczej. W przypadku udanego podania leku

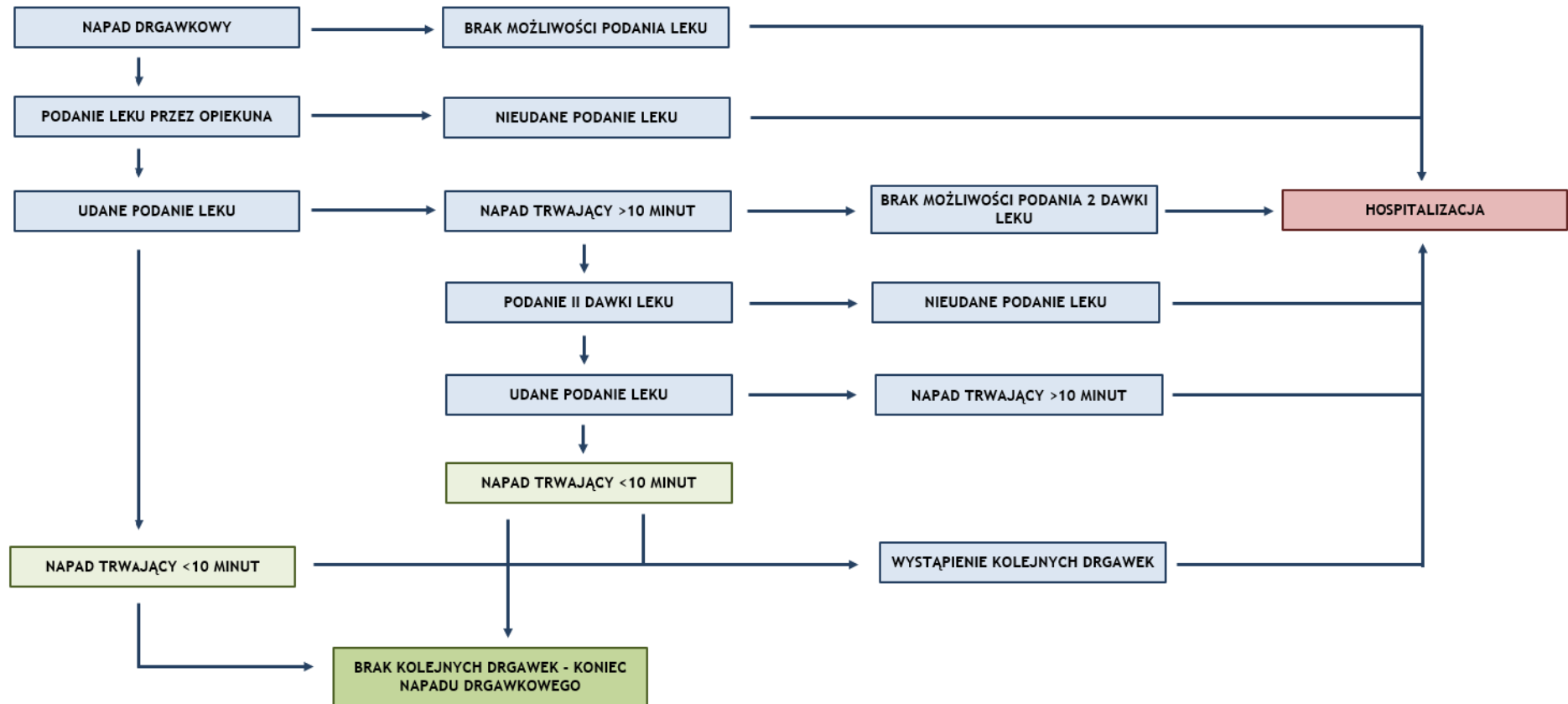
przez opiekuna (brak opóźnienia w przygotowaniu leku, brak opóźnienia w podaniu oraz prawidłowe dawkowanie leku) uwzględniono skuteczność analizowanych leków, tj. czas trwania napadu drgawkowego po podaniu leku (<10 minut lub >10 minut) oraz wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 minut. W przypadku napadu drgawkowego trwającego >10 minut uwzględniono możliwość podania drugiej dawki leku. Przejściowe stany zdrowia po podaniu II dawki leku są analogiczne jak po podaniu I dawki leku. Brak możliwości podania leku (bez względu na dawkę), nieudane podanie leku (bez względu na dawkę), napad drgawkowy trwający dłużej niż 10 minut po podaniu II dawki lub wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym krócej niż 10 minut skutkuje wezwaniem karetki pogotowia i hospitalizacją.

Pacjentom z poszczególnych analizowanych stanów zdrowia przypisano adekwatne wartości użyteczności oraz koszty ponoszone na leczenie. Dla obu terapii przyjęto taką samą podstawową wartość użyteczności w przeliczeniu na 1 cykl (1 zdarzenie). Uwzględniono utratę użyteczności po 1 cyklu w wyniku wystąpienia napadu drgawkowego niezakończony hospitalizacją (napad drgawkowy trwający <10 minut bez kolejnych drgawek) oraz utratę użyteczności w wyniku wystąpienia napadu drgawkowego trwającego >10 minut niezakończony lub zakończony hospitalizacją. Przyjęto, że w przypadku brak możliwości podania leku, nieudanego podania leku lub wystąpienia kolejnych drgawek napad drgawkowy trwa dłużej niż 10 minut. Zysk QALY (w przeliczeniu na jeden cykl) w danym ramieniu oszacowano jako różnicę użyteczność dla napadu drgawkowego zakończony hospitalizacją bez podania leku oraz dla napadu drgawkowego z podaniem leku (midazolamu lub diazepamem).

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt analizowanych substancji (koszt naliczany chorym znajdującym się w stanie wejściowym, którym podano I dawkę leku oraz chorych w stanie przejściowym oznaczonych jako „podanie II dawki leku”),
- koszt hospitalizacji (koszt naliczany w przypadku braku możliwości podania leku, nieudanego podania leku, napadu drgawkowego trwającego dłużej niż 10 minut po podaniu II dawki, wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym krócej niż 10 minut).

Ryc. 1. Struktura modelu - drzewo decyzyjne.



7.1.2 Parametry kliniczne

Poniżej przedstawiono opis parametrów klinicznych wykorzystanych w niniejszym modelu ekonomicznym.

7.1.2.1 Brak możliwości podania leku przez opiekuna

W analizie podstawowej przyjęto, że w momencie wystąpienia napadu drgawkowego możliwe jest podanie leku u wszystkich chorych (prawdopodobieństwo braku możliwości podania leku przez opiekuna wynosi 0%).

W analizie wrażliwości uwzględniono brak możliwości podania leku (spowodowany np. brakiem dostępu do leku w miejscu, w którym wystąpił napad) zgodnie z założeniami opublikowanych analiz ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014. Odpowiednie wartości przyjęto na podstawie średniej z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w analizie ekonomicznej Lee 2014 - patrz poniższa tabela.

Tab. 4. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.

Kraj	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Szkocja	10%	16%
Walia	5%	6%
Niemcy	24%	37%
Hiszpania	10%	70%
Francja	30%	50%
Włochy	30%	39%
Szwajcaria	16%	24%
średnia	18%	35%

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa braku możliwości podania leku przez opiekuna w zależności od wariantu analizy.

Tab. 5. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	0%	0%
Analiza wrażliwości (SA1)	18%	35%

7.1.2.2 Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia

W analizie ekonomicznej Lee 2013 nieudane podanie leku przez opiekuna zdefiniowano jako opóźnienie w przygotowaniu leku, opóźnienie w podaniu lub nieprawidłowe dawkowanie leku skutkujące koniecznością wezwania karetki pogotowia. Autorzy analizy wskazują, że podanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) wydaje się proste, a dawkowanie poprawne biorąc pod uwagę, że każda strzykawka preparatu Buccolam® zawiera

odpowiednią dawkę (nie ma konieczności dokładnego odmierzenia dawki produktu). Z kolei podanie diazepamu we wlewkach doodbytniczych może być utrudnione/zagrożone w przypadku wystąpienia zatrzymania stolca, które może być związane z napadem drgawkowym.

W modelu odsetki napadów drgawkowych skutkujących wezwaniem karetki pogotowienia z powodu nieudanego podania leku przyjęto jako średnią z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w opublikowanej analizie ekonomicznej Lee 2014 - patrz poniższa tabela. Wartości z poszczególnych krajów dla midazolamu (wraz ze średnią) są mniejsze od wartości dla diazepamu, co jest zgodne z założeniami analizy ekonomicznej Lee 2013.

Tab. 6. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowienia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.

Kraj	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Szkocja	6%	8%
Walia	3,5%	4%
Niemcy	10%	18%
Hiszpania	5%	10%
Francja	10%	50%
Włochy	15%	40%
Szwajcaria	3%	14%
średnia	8%	21%

W analizie wrażliwości uwzględniono odpowiednio minimalny i maksymalny odsetek nieudanych podań leków przez opiekuna skutkujących wezwaniem karetki pogotowienia (warianty 1 i 2) oraz odsetek nieudanych podań w grupie diazepamu na takim samym poziomie jak w grupie midazolamu (wariant 3) - patrz poniższa tabela.

Tab. 7. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowienia w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	8%	21%
Analiza wrażliwości (SA1)	3%	4%
Analiza wrażliwości (SA2)	15%	50%
Analiza wrażliwości (SA3)	8%	8%

7.1.2.3 Skuteczność - napad trwającym < 10 minut lub > 10 minut

Skuteczność leczenia, tj. dane dotyczące odsetka napadów drgawkowych trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut, przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego McIntyre 2005. Wyniki badania McIntyre 2005 wskazują, że w przypadku 65% napadów po podaniu midazolamu podpoliczkowego i 41% napadów po podaniu diazepamu doodbytniczo doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut.

W analizie wrażliwości dane dotyczące skuteczności w zakresie czasu trwania napadów drgawkowych w ramieniu diazepamem przyjęto jak w analizie podstawowej, natomiast odpowiednie wartości w ramieniu midazolamu oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności dla różnicy między ramionami wykazanej w badaniu McIntyre 2005.

Tab. 8. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut lub >10 minut (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Napad drgawkowy trwających <10 minut		
Analiza podstawowa (BC)	65%	41%
Analiza wrażliwości (SA1)	52%	41%
Analiza wrażliwości (SA2)	78%	41%
Napad drgawkowy trwających >10 minut		
Analiza podstawowa (BC)	35%	59%
Analiza wrażliwości (SA1)	48%	59%
Analiza wrażliwości (SA2)	22%	59%

7.1.2.4 Podanie II dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL) opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut od podania pierwszej dawki midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym oraz przekazać pracownikowi służby zdrowia pustą strzykawkę, aby wiedział, jaką dawkę leku otrzymał pacjent. W związku z tym, w przypadku midazolamu, uwzględniono brak możliwości podania drugiej dawki.

Z kolei Charakterystyka Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Relsed (Relsed ChPL) dopuszcza podanie drugiej dawki leku po 10-15 minutach, jeśli drgawki nie ustępują.

Odsetek napadów drgawkowych trwających >10 minut, w przypadku których zostanie podana przez opiekuna druga dawka diazepamem przyjęto jako średnią z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w analizie ekonomicznej Lee 2014 - patrz poniższa tabela.

Tab. 9. Podanie II dawki diazepamem przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.

Kraj	Wartość
Szkocja	0%
Walia	30%
Niemcy	10%
Hiszpania	0%
Francja	10%
Włochy	0%
Szwajcaria	20%
średnia	10%

W analizie wrażliwości uwzględniono odpowiednio minimalny i maksymalny odsetek napadów drgawkowych trwających >10 minut, w przypadku których zostanie podana II dawka diazepam - patrz poniższa tabela.

Tab. 10. Podanie II dawki diazepam przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (diazepam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	0%	10%
Analiza wrażliwości (SA1)	0%	0%
Analiza wrażliwości (SA2)	0%	30%

7.1.2.5 Skuteczność - wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min

Odsetki napadów drgawkowych trwających krócej niż 10 minut po których występują kolejne drgawki przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego McIntyre 2005. W badaniu wykazano, że kolejne drgawki wystąpiły w przypadku 14% i 33% napadów odpowiednio w ramieniu midazolamu i diazepam.

W analizie wrażliwości dane dotyczące skuteczności w zakresie wystąpienia kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 minut w ramieniu midazolamu przyjęto jak w analizie podstawowej, natomiast odpowiednie wartości w ramieniu diazepam oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności dla różnicy między ramionami wykazanej w badaniu McIntyre 2005.

Tab. 11. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających < 10 minut, po których wystąpiły kolejne drgawki (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.

Analiza	Wartość (midazolam)	Wartość (diazepam)
Analiza podstawowa (BC)	14%	33%
Analiza wrażliwości (SA1)	14%	18%
Analiza wrażliwości (SA2)	14%	50%

7.1.3 Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia i użyteczności stanów zdrowia w głównym badaniu McIntyre 2005 w analizie przyjęto dane dotyczące użyteczności uzyskane od ekspertów klinicznych na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2013 (szczegółowy opis analizy przedstawiono w rozdz. 7.5.1). W modelu poza użytecznością podstawową (użyteczność początkowa dla 1 cyklu u dzieci z występującymi napadami drgawkowymi; przed wystąpieniem napadu drgawkowego) uwzględniono również spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego > 10 minut niewymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego wymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji. Przyjęte wartości użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2013.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
wartość początkowa dla 1 cyklu*	0,0583
napad drgawkowy bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0003
napad drgawkowy trwający >10 min bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0014
napad drgawkowy wymagający wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0044

*przed wystąpieniem napadu drgawkowego.

7.2 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków i koszty hospitalizacji.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na analizowaną populację (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież) oraz wiek chorych, tj. od 3 miesięcy do 18 lat, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej, co wynika ze specyfiki choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w zakładce „Parametry kosztowe” modelu ekonomicznego dołączonego do niniejszej analizy.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - [redacted]
 - diazepamu - aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ i Komunikat o refundacji aptecznej za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane).
- koszty procedur medycznych:
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ z dnia 29 października 2021 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

7.2.1 Koszty zakupu leków

[redacted] a koszt diazepamu - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane).

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Koszt zakupu 1 wlewki doodbytniczej diazepamu oszacowaniu na 3,65 PLN z perspektywy NFZ i 4,72 PLN z perspektywy wspólnej.

Tab. 13. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt, PLN/podanie*	
	NFZ	NFZ + pacjent
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
diazepam	3,65	4,72

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

7.2.2 Koszty hospitalizacji

W modelu zgodnie z drzewem decyzyjnym (patrz rozdz. 7.1.1) przyjęto, że chory będzie hospitalizowany w następujących przypadkach:

- brak możliwości podania leku przez opiekuna,
- nieudane podanie leku przez opiekuna,
- niepodanie drugiej dawki leku (np. z powodu braku możliwości podania) przy napadzie drgawkowym trwającym >10 min,
- napad drgawkowym trwający >10 min po podaniu drugiej dawki leku,
- wystąpienie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym <10 min.

Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr177/2021/DSOZ z dnia 31 marca 2021 r.

Tab. 14. Koszt hospitalizacji (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0001066	Padaczka - diagnostyka i leczenie	945	945,00

7.3 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

Horyzont czasowy w niniejszej analizie nie przekracza roku w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania.

7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

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

Tab. 15. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	1 cykl - 1 napad drgawkowy	założenie	5
Brak możliwości podania leku przez opiekuna skutkujący skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	B: 0% R: 0%	założenie	7.1.2.1
Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	B: 8% R: 21%	Lee 2014	7.1.2.2
Napad trwający <10 min	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005	7.1.2.3
Napad trwający >10 min	B: 35% R: 59%	McIntyre 2005	7.1.2.3
Podanie II dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min	B: 0% R: 10%	B: ChPL R: Lee 2014	7.1.2.4
Wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005	7.1.2.5
Podstawowa użyteczność stanu zdrowia	0,0583	Lee 2013	0
Utrata użyteczności - napad drgawkowy bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0003	Lee 2013	0
Utrata użyteczności - napad drgawkowy trwający >10 min bez wzywania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0014	Lee 2013	0
Utrata użyteczności - napad drgawkowy wymagający wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji	-0,0044	Lee 2013	0

B - midazolam; R - diazepam.

Tab. 16. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/podanie*		
██████████	████	████
██████████	████	████
diazepam	3,65	4,72
Koszty hospitalizacji, PLN		
midazolam	945,00	945,00
diazepam	945,00	945,00

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

7.5 Walidacja modelu

7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 16 listopada 2021 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

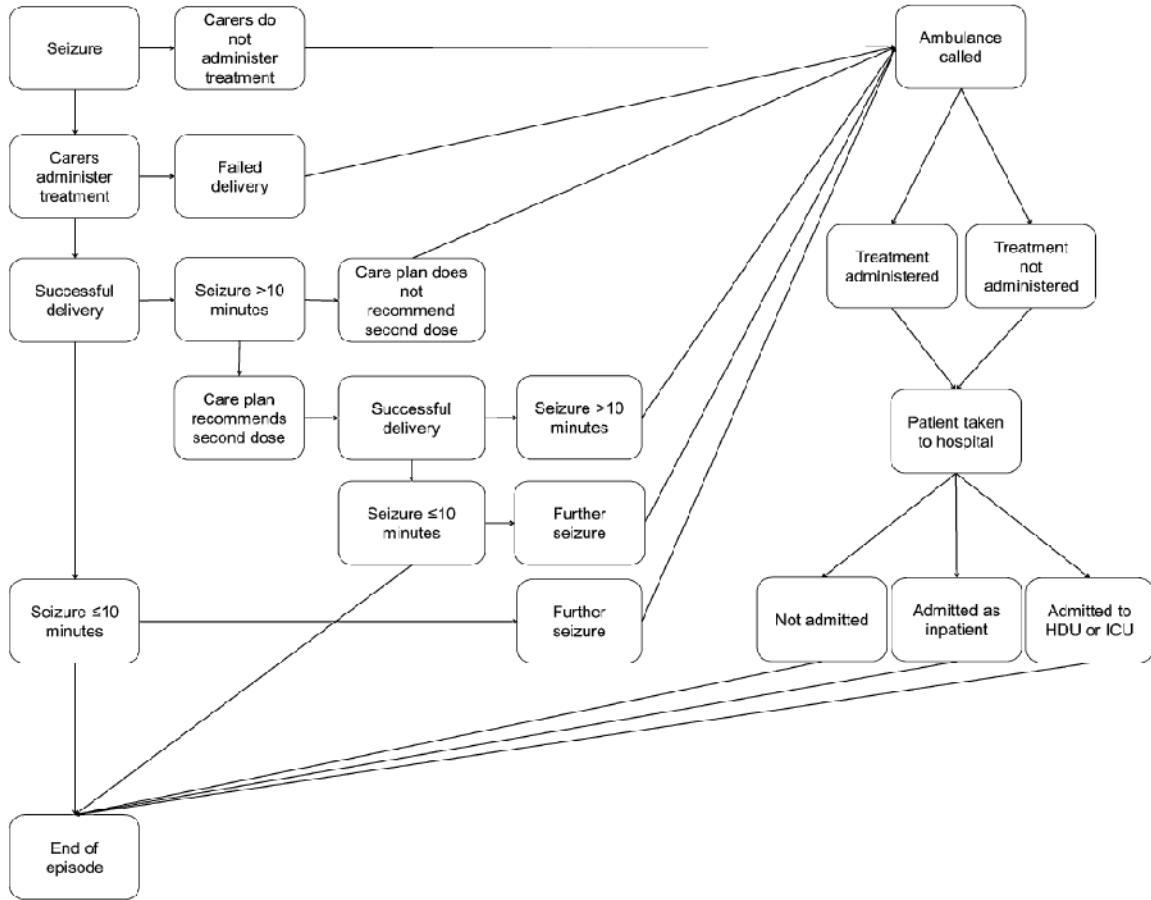
Tab. 17. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Lee 2013	analiza kosztów- użyteczności	<p>Model składał się z dwóch elementów: symulacji zdarzeń, która oszacowywała częstotliwość i lokalizację występowania przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych i drzewa decyzyjnego (Ryc. 2), które oceniało ścieżkę leczenia w przypadku wystąpienia napadu.</p> <p><u>Założenia analizy :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość napadów i dane dotyczące prawdopodobieństw przejść w drzewie decyzyjnym w oparciu o ankietę wśród opiekunów dzieci. • dane dotyczące skuteczności terapii na podstawie badania RCT McIntyre 2005, • dane dotyczące jakości życia i użyteczności przyjęto na podstawie badania przeprowadzonego wśród klinicystów w Walii (w modelu uwzględniono użyteczność początkową i 4 wartości spadku użyteczności w zależności od trwania napadu, nawrotu i przyjęcia do szpitala), • horyzont czasowy analizy: 6 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> • QALY: <ul style="list-style-type: none"> ○ midazolam (B): 0,685 (1 rok), 3,763 (6 lat) ○ diazepam (R): 0,670 (1 rok), 3,681 (6 lat) ○ zysk QALY: 0,014 (1 rok), 0,082 (6 lat) • koszty: <ul style="list-style-type: none"> ○ różnica kosztów: -£ 2 527 (1 rok), -£ 14 269 (6 lat) <p>TERAPIA MIDAZOLAMEM (B) SKUTECZNIEJSZA I TAŃSZA NIŻ TERAPIA DIAZEPAMEM (R)</p>
Lee 2014	analiza kosztów- użyteczności	<p>Oryginalny model został zaprojektowany na potrzeby raportu HTA w Szkocji i dostosowany w celu zastosowania w pozostałych krajach europejskich. W modelu zastosowano drzewo decyzyjne (analogicznie jak w Lee 2013; patrz: Ryc. 2).</p> <p>Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy węzłami drzewa odzwierciedlają postępowanie w danym kraju.</p> <p>Dane dotyczące skuteczności (prawdopodobieństwo ustania napadu, powtórzenia się napadu i czas trwania napadów) opartą na danych klinicznych z badania McIntyre 2005.</p> <p>Dane dotyczące jakości życia i wartości użyteczności przyjęto na podstawie opinii ekspertów (dostosowywane dla poszczególnych krajów, jeśli było to możliwe).</p> <p>Horyzont czasowy analizy: rok.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • QALY: <ul style="list-style-type: none"> ○ midazolam (B): 0,388-0,755 ○ diazepam (R): 0,386-0,747 ○ zysk QALY: 0,00025-0,014 • koszty: <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów: od -€ 1 540 do -€ 10 811 <p>TERAPIA MIDAZOLAMEM (B) SKUTECZNIEJSZA I TAŃSZA NIŻ TERAPIA DIAZEPAMEM (R)</p>
Sanches-Fernandez 2017	analiza kosztów- efektywności	Model w postaci drzewa decyzyjnego (patrz: Ryc. 3).	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczności* midazolamu (B): 0,73 • skuteczności* diazepam (R): 0,75 • koszt midazolamu (B): \$ 5,79

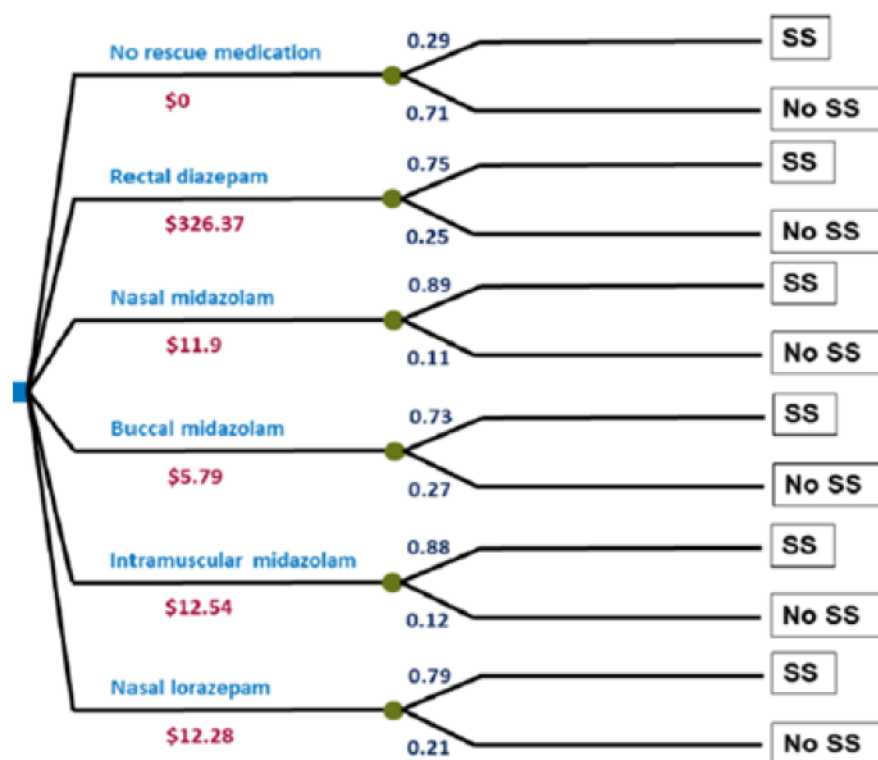
Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<p>Model uwzględnia możliwość podania 5 leków, w tym midazolamu (B) i diazepamem (R), w celu zahamowania napadu drgawkowego u dzieci lub niezastosowanie żadnego leczenia.</p> <p>Parametry wejściowe (tj. dane dotyczące prawdopodobieństwa przerwania napadu drgawkowego po zastosowaniu danego leku) zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych.</p> <p>Skuteczność leczenia dla porównywanych terapii przyjęto na podstawie meta-analizy danych przedstawionych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego .</p>	<ul style="list-style-type: none"> koszt diazepamem (R): \$ 326,37 koszt/skuteczność (midazolam vs diazepam): \$7.93/SS vs \$435.16/SS <p>MIDAZOLAM (B) JEST TERAPIĄ KOSZTOWO EFEKTYWNA</p>
Beghti 2018	analiza kosztów-użyteczności	<p>Analiza stanowi aktualizację analizy ekonomicznej Lee 2014** przy zastosowaniu bardziej konserwatywnego podejścia opartego na ponownej krytycznej ocenie badań randomizowanych i badań epidemiologicznych.</p> <p>Horyzont czasowy: rok.</p>	<ul style="list-style-type: none"> napady trwające >5 minut: <ul style="list-style-type: none"> koszt terapii midazolamem: € 10 420 655; koszt terapii diazepamem: € 13 998 243; różnica kosztów: €-3 577 588; napady trwające >10 minut: <ul style="list-style-type: none"> koszt terapii midazolamem: € 3 300 462; koszt terapii diazepamem: € 5 235 239; różnica kosztów: €-1 934 777 <p>TERAPIA MIDAZOLAMEM (B) JEST TAŃSZA NIŻ TERAPIA DIAZEPAMEM (R)</p>

*skuteczność wyrażona jako zatrzymanie napadu - odsetek chorych, u których doszło do zatrzymania napadu (ang. *seizure stopped*, SS); w analizie Lee 2014 przedstawiono wyniki dla siedmiu krajów europejskich, a w analizie Beghti 2018 przedstawiono aktualizację danych dla jednego kraju - Włoch.

Ryc. 2. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014.



Ryc. 3. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizie ekonomicznej Sanchez-Fernandez 2017.



7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych (od 3 miesiąca do 18 lat) z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność początkowa dla 1 cyklu u dzieci z występującymi napadami drgawkowymi (przed wystąpieniem napadu drgawkowego); spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowienia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego >10 minut niewymagającego wezwania pogotowienia ratunkowego i hospitalizacji oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego wymagającego wezwania pogotowienia ratunkowego i hospitalizacji, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;

- w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 14 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 16 listopada 2021 r. włączono 2 opublikowane badania spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dzieci z napadami drgawkowymi - patrz rozdz. 14.2.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u dzieci z napadami drgawkowymi przedstawione w odnalezionych badaniach.

Tab. 18. Użyteczności zdrowia w napadach drgawkowych u dzieci przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Stan	Wartość
Lee 2013	Walia	użyteczność początkowa (1 cykl)	0,0583
		spadek użyteczności po 1 cyklu bez wzywania pogotowia ratunkowego	-0,0003
		spadek użyteczności po 1 cyklu z wezwaniem pogotowia ratunkowego* bez przyjęcia do szpitala	-0,0014
		spadek użyteczności po 1 cyklu z wezwaniem pogotowia ratunkowego* z przyjęciem do szpitala	-0,0044
		spadek użyteczności po 1 cyklu z wezwaniem pogotowia ratunkowego* z przyjęciem na oddział intensywnej opieki medycznej	-0,0057
Lee 2014	Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy, Szwajcaria	<u>Jakość życia chorych bez poważnej niepełnosprawności</u>	
		początkowa	0,864-0,920
		podczas napadu drgawkowego	-0,436: -0,204
		po napadzie drgawkowym - bez wzywania pogotowia ratunkowego	0,358-0,722
		po napadzie drgawkowym - wezwanie pogotowia ratunkowego	0,100-0,413
		<u>Jakość życia chorych z ciężkimi niepełnosprawnościami</u>	
		początkowa	-0,127: -0,001
		podczas napadu drgawkowego	-0,594: -0,359
po napadzie drgawkowym - bez wzywania pogotowia ratunkowego	-0,313: -0,230		
po napadzie drgawkowym - wezwanie pogotowia ratunkowego	-0,313: -0,216		

*wezwanie pogotowia ratunkowego w przypadku napadu drgawkowego trwającego >10 min lub wystąpienia kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po napadzie trwającym <10 min.

7.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.6.2).

7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały:

- parametry kliniczne opisujące prawdopodobieństwa przejścia między „węzłami” drzewa decyzyjnego, tj.:
 - brak możliwości podania leku przez opiekuna,
 - nieudane podanie leku przez opiekuna,
 - podanie drugiej dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu drgawkowego trwającego >10 minut od podania pierwszej dawki,
- skuteczność kliniczną:
 - czas trwania napadów drgawkowych, tj. odsetek napadów trwających odpowiednio krócej lub dłużej niż 10 minut,
 - występowanie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 min.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 19. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 1	brak możliwości podania leku przez opiekuna	B: 0% R: 0%	założenie	B: 18% R: 35%	Lee 2014	7.1.2.1
SA 2A	odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005 (analiz z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 52% R: 41%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu midazolamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	7.1.2.3
SA 2B				B: 78% R: 41%		
SA 3A	wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 minut	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005 (analiz z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 14% R: 18%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu diazepamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	7.1.2.5
SA 3B				B: 14% R: 50%		
SA 4A	nieudane podanie leku przez opiekuna	B: 8% R: 21%	Lee 2014 (wartości uśrednione)	B: 3% R: 4%	Lee 2014 (wartości minimalne/maksymalne)	7.1.2.2
SA 4B				B: 15% R: 50%		
SA 4C				B: 8% R: 8%	Lee 2014 (odsetek w grupie diazepamu taki sam jak w grupie midazolamu)	
SA 5A	podanie II dawki diazepamu po napadzie drgawkowym trwającym >10 minut	10%	Lee 2014 (wartość uśrednione)	0%	Lee 2014 (wartość minimalna/maksymalna)	7.1.2.4
SA 5B				30%		

7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji; ilość powtórzeń można modyfikować w komórce D9 w arkuszu „Analiza probabilistyczna”). Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu).

W Tab. 20 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Ze względu na brak danych dotyczących zmienności parametrów, założono błąd standardowy (ang. *standard error*, SE) na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do użyteczności i parametrów, których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 (Briggs 2006).

Tab. 20. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Beta	Parametry z zakresu skuteczności leczenia, prawdopodobieństwa przejścia między „węzłami” drzewa decyzyjnego, wartości użyteczności.
Gamma	Koszt technologii opcjonalnej, koszt hospitalizacji

7.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, ██████████, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, do dnia 16 listopada 2021 r. zidentyfikowano jedno 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 (badanie McIntyre 2005).

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.

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 bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków oraz koszty hospitalizacji. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na analizowaną populację i wiek chorych (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież od 3 miesięcy do 18 lat) spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywności, co wynika ze specyfiki choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania.

Podczas szacowania kosztów wykorzystano [REDAKTOWANE] aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych i dane sprzedażowe (Zdrowe dane; koszt diazepamu) oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ (koszt jednodniowej hospitalizacji w celu diagnostyki i leczenia padaczki).

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. 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.

11 Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna miała na celu ocenę opłacalności 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 analizie kosztów-użyteczności wykorzystano dane z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna). Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej midazolamu podawanego podpoliczkowo jest randomizowane badanie kliniczne McIntyre 2005. W badaniu tym porównano stosowanie analizowanej interwencji oraz diazepamem podawanego we wlewkach doodbytniczych w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, tj. w populacji odpowiadającej wnioskowanej. Wyniki badania McIntyre 2005 wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie midazolamu niż w grupie diazepamem częstość występowania odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny. W grupie midazolamu wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie diazepamem odsetki chorych u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (65% vs 41%), jednocześnie przy istotnie statystycznie mniejszej w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem częstości występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego (14% vs 33%). **Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych** (patrz: Analiza kliniczna). **Spójność uzyskanych w badaniu klinicznym wyników pozwala na wiarygodną oceną skuteczności analizowanej interwencji.**

W analizie wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny. Przygotowany w formie drzewa decyzyjnego model uwzględniał następujące stany zdrowia:

- stan wejściowy - napad drgawkowy,
- brak możliwości podania leku lub podanie leku (bez względu na dawkę),
- nieudane lub udane podanie leku (bez względu na dawkę),
- napad drgawkowy trwających krócej lub dłużej niż 10 minut po podaniu leku (bez względu na dawkę),
- wystąpienie lub nie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym krócej niż 10 minut (bez względu na dawkę),
- hospitalizacja.

Zastosowano strukturę modelu zbliżoną do przyjętych w opublikowanych analizach ekonomicznych dla midazolamu podawanego podpoliczkowo zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (Lee 2013, Lee 2014, Beghti 2018). Wiarygodność modelu podnosi jego publikacja w recenzowanym piśmie z IF (ang. *Impact Factor*) 2,195.

Parametry kliniczne dotyczące prawdopodobieństw przejść w drzewie decyzyjnym, które nie były bezpośrednio oceniane w zidentyfikowanym badaniu klinicznym, przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych z różnych krajów europejskich zgodnie z opublikowaną analizą ekonomiczną Lee 2014.

[REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (Zdrowe dane; koszt zakupu diazepamu) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (koszt hospitalizacji). Przyjęto, że hospitalizacja chorych po wystąpieniu napadu drgawkowego trwającego ponad 10 minut będzie rozliczana w ramach grupy JGP: A66. Padaczka - diagnostyka i leczenie. Przyjęto najniższy możliwy koszt leczenia szpitalnego w wyniku wystąpienia napadu drgawkowego u dzieci z padaczką, co jest założeniem konserwatywnym analizy.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztów związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W badaniu McIntyre 2005 profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji oceniono pod kątem częstości występowania depresji oddechowej. Nie wykazano istotnych statycznie różnic między grupą midazolamu i diazepamem, w związku z czym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie jest kosztem różnicującym analizowane terapie.

Biorąc pod uwagę definicję populacji wnioskowanej (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież od 3 miesięcy do 18 lat) spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej jest niewielki, co wynika ze specyfiki choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania. W związku z tym nie szacowano kosztów utraty produktywności (kosztów pośrednich).

Wysoka skuteczność kliniczna midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w zakresie czasu trwania napadów drgawkowych i wystąpienia kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego wpływa na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz kosztów leczenia szpitalnego w grupie midazolamu. W związku z tym pomimo wyższych kosztów zakupu leków, stosowanie midazolamu w porównaniu do technologii opcjonalnej generuje oszczędności zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, jak i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym przyjęto zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych na podstawie analizy ekonomicznej Lee 2013, ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu klinicznym. Należy zaznaczyć, że ocena jakości życia u chorych w analizowanym wskazaniu przed i po wystąpieniu napadu drgawkowego jest utrudniona. Autorzy analizy ekonomicznej Lee 2014 wskazują, że wypełnienie kwestionariusza do oceny jakości życia w trakcie napadu lub po ustaniu napadu drgawkowego jest niewykonalne i nieetyczne. W związku z tym standardowe metody oceny jakości życia w przewlekłych stanach zdrowia są nieodpowiednie do oszacowania wpływ ostrych epizodów drgawkowych na jakość życia. Biorąc pod uwagę, że koszty stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo są niższe niż w przypadku stosowania diazepamem podawanego we wlewkach doodbytniczych, przyjęte wartości użyteczności i oszacowany zysk w postaci QALY mają minimalny wpływ na końcowy wynik analizy, tj. współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

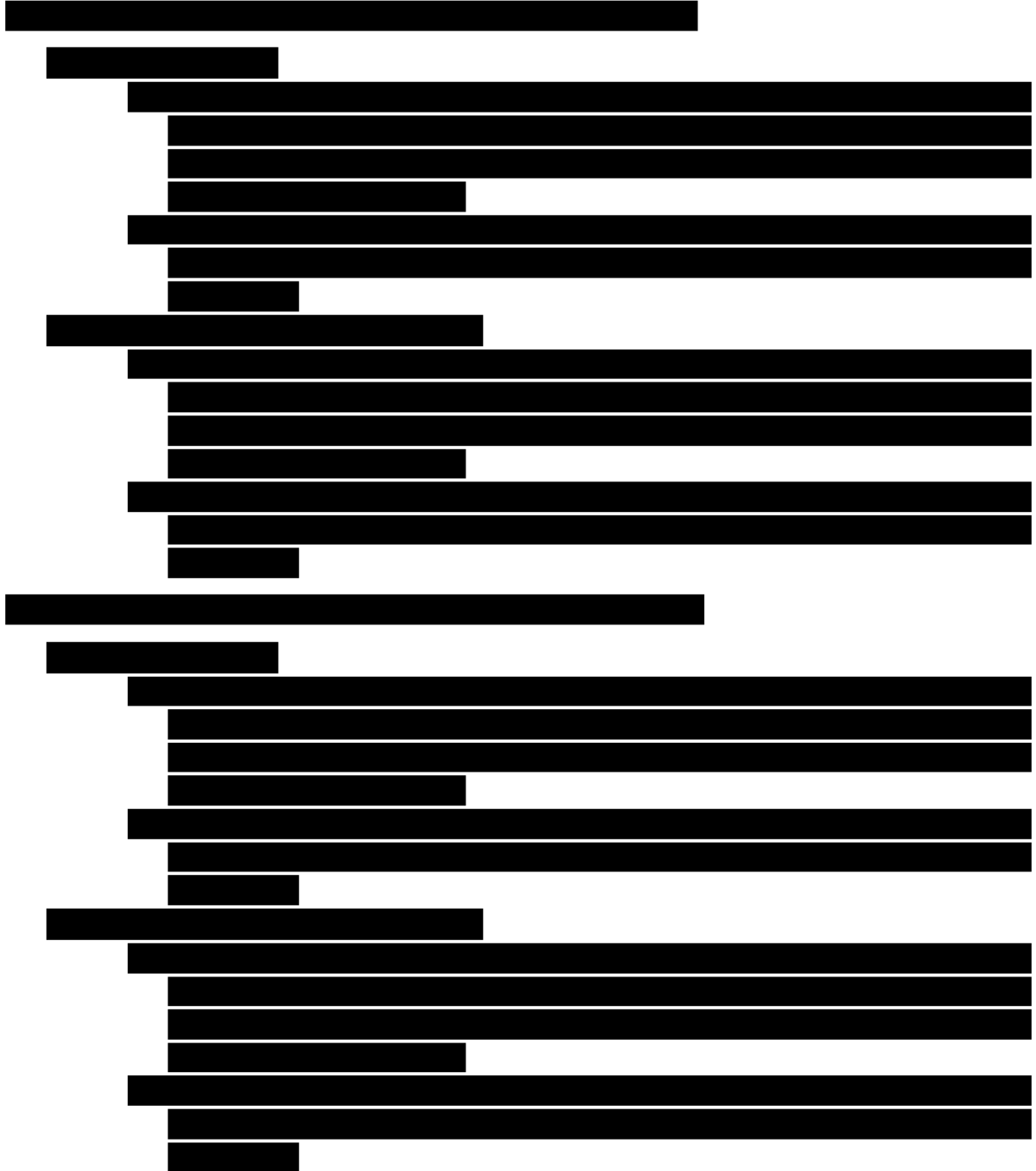
[REDACTED]

[REDACTED]

Lek Buccolam® jest zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2021, AES 2016) i rekomendowany przez agencje HTA: HAS (Francja), FHI (Norwegia), SMC (Szkocja) i AWMSG (Walia). Najnowsze wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że midazolam podawany podjęzykowo jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu.

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo.



13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności została przygotowana w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego przygotowanego na potrzeby niniejszej oceny. Założenie modelu zostały zaczerpnięte z modelu opisanego w opublikowanych analizach ekonomicznych Lee 2014 i Lee 2013 (Pediatric Drugs IF 2,2).

Model miał na celu porównanie opłacalności zastosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w przypadku wystąpienia przedłużonego, ostrego napadu drgawkowe u dziecka.

W modelu wykorzystano parametry kliniczne dotyczące skuteczności analizowanych terapii na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego McIntyre 2005 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna) i porównującego analizowane terapie u dzieci z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i chorego. Szacowano wyłączenie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.

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

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

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

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

Objęcie refundacją preparatu Buccolam® zapewni chorym dostęp do rekomendowanej terapii o udowodnionej skuteczności, oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna, tj. diazepam we wlewkach doodbytniczych. [REDACTED]



14 Aneks

14.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia midazolamu podawanego podopiecznikowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci (od 3 miesiąca do 18 lat).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN filtry).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 16 listopada 2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.W., W.W.).

Odnaleziono 3 badania oceniające opłacalność stosowania midazolamu w analizowanej populacji chorych w porównaniu z diazepamem.

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podopiecznikowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	251 530
#2	Cost allocation [mh]	2 010
#3	Cost-benefit analysis [mh]	87 285
#4	Cost control [mh]	33 826
#5	Cost savings [mh]	12 432
#6	Cost of illness [mh]	29 926
#7	Cost sharing [mh]	4 637
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	251 530
#9	midazolam [NM]	9 259
#10	midazolam	15 356
#11	midazolam maleate	15 355
#12	maleate, midazolam	15 355
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	15 356
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	30 159
#15	#13 AND #14	164
#16	Buccolam	10
#17	#15 OR #16	164
#18	#8 AND #17	3

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podjęczkowego w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	88 442
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	163 266
#3	'Cost of illness'/exp	20 170
#4	'Cost control'/exp	71 702
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 708
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	314 947
#7	'midazolam'/exp	51 922
#8	midazolam	54 063
#9	'midazolam maleate'	1 506
#10	'maleate, midazolam'	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	54 603
#12	buccal OR buccally OR oromucosal	40 841
#13	#11 AND #12	587
#14	Buccolam	40
#15	#13 OR #14	600
#16	#6 AND #15	24

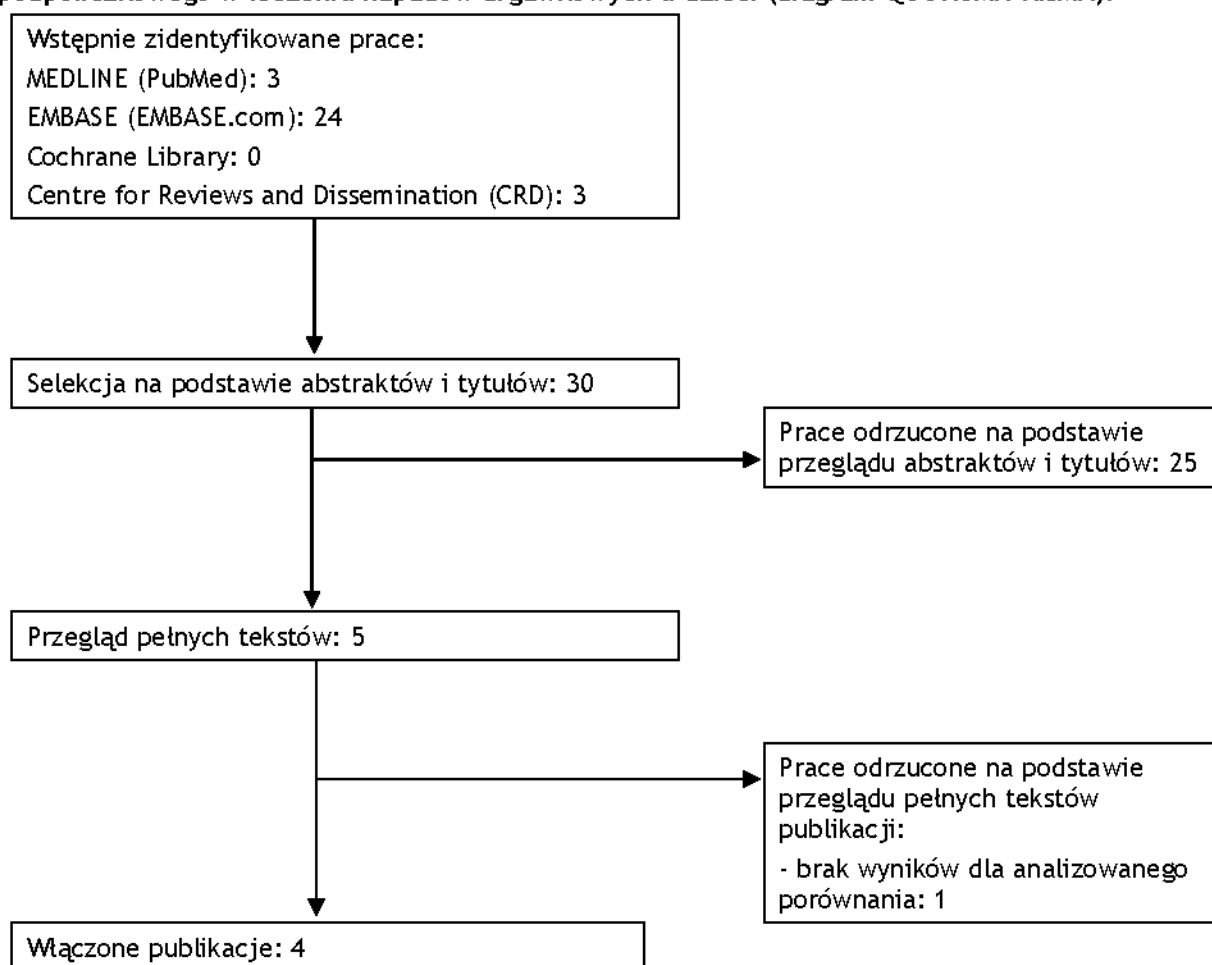
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podjęczkowego w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 081
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 417
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	598
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	443
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	844
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 081
#8	MeSH descriptor: [Midazolam] explode all trees	3 147
#9	midazolam	9 242
#10	midazolam maleate	85
#11	maleate, midazolam	85
#12	#9 OR #10 OR #11 OR #12	9 242
#13	buccal OR buccally OR oromucosal	4 471
#14	#13 AND #14	77
#15	Buccolam	1
#16	#15 OR #16	77
#17	#8 AND #17	0

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podjęczkowego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	midazolam	145
#2	buccal OR buccally OR oromucosal	52
#3	#1 AND #2	4
#4	Buccolam	2
#5	#3 OR #4	5
#6	cost*	24 376
#7	#5 AND #6	3

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla midazolamu podpoliczkowego w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 46. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Beghti 2018	Beghi E., Capovilla G., Franzoni E., Minicucci F., Romeo A., Verrotti A., Vigevano F., Perucca E., Midazolam vs diazepam in prolonged seizures in children: A pharmaco-economic approach, <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 2018, 137:1, 24-28.
2	Lee 2013	Lee D., Gladwell D., Batty A. J., Brereton N., Tate E., The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited, <i>Paediatr Drugs</i> , 2013, 15(2), 151-62.
3	Lee 2014	Lee D.C., Gladwell D., Hatswell A.J., Porter J., Brereton N., Tate E., Saunders A.L., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, <i>Health Economics Review</i> , 2014, 4:1, 1-15.
4	Sánchez Fernández 2017	Sánchez Fernández I., Gaínza-Lein M., Loddenkemper T., Nonintravenous rescue medications for pediatric status epilepticus: A cost-effectiveness analysis, <i>Epilepsia</i> , 2017, 58(8):1349-1359

Tab. 47. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Sánchez Fernández I., Gaínza-Lein M., Barcia Aguilar C., Amengual-Gual M., The burden of decisional uncertainty in the treatment of status epilepticus, <i>Epilepsia</i> , 2020, 61:10, 2150-2162.	brak wyników analizy dla analizowanego porównania

14.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dzieci (od 3 miesiąca do 18 lat) z napadami drgawkowymi.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 48. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

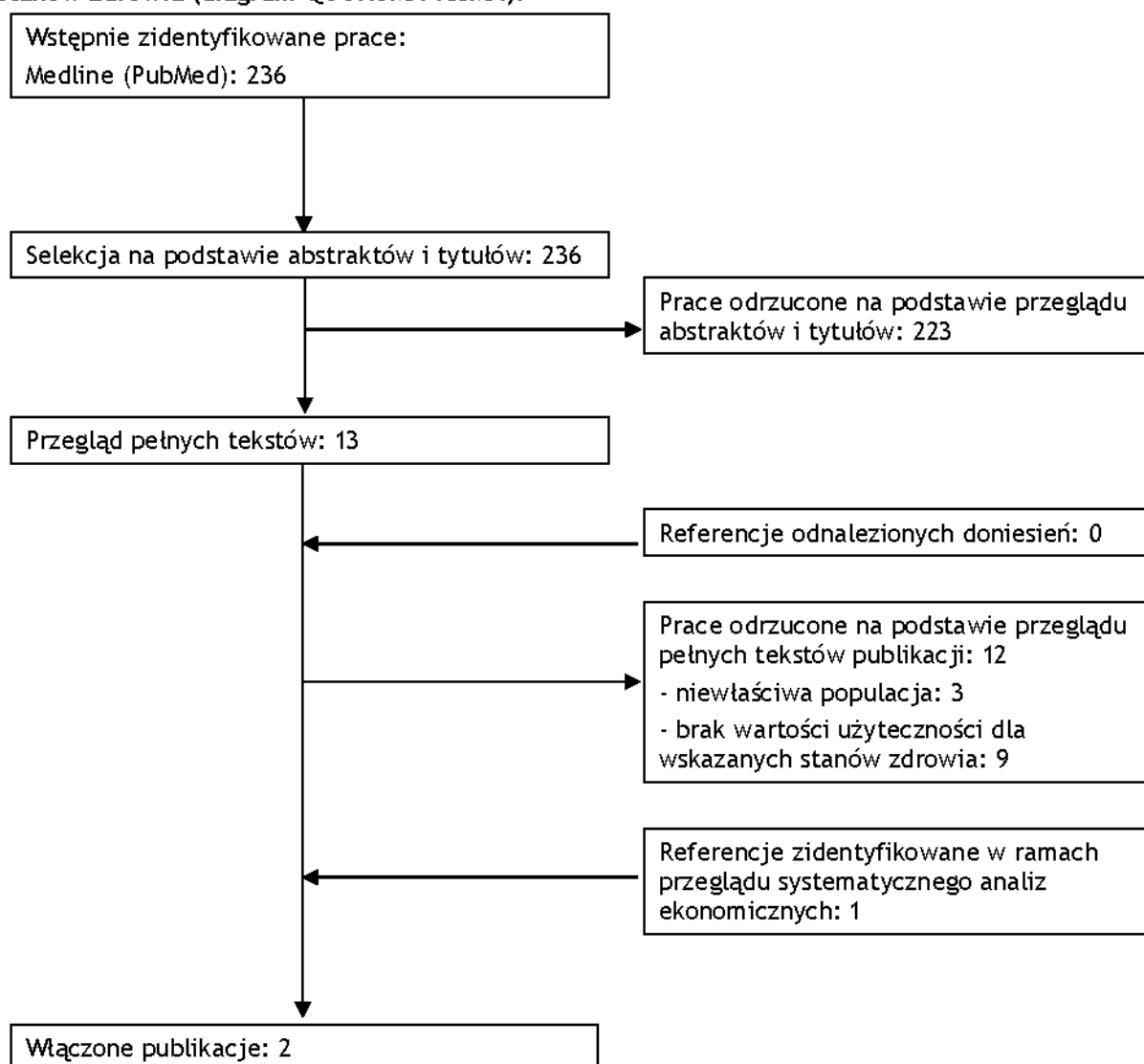
Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 16 listopada 2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.W., W.W.)

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 16.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	608 005

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	119 703
#3	seizures [MeSH]	67 796
#4	seizures	157 207
#5	convulsants [MeSH]	3 698
#6	convulsants	165 958
#7	convulsions	165 958
#8	convulsive seizures	132 388
#9	status epilepticus	14 899
#10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	191 176
#11	#1 AND #2 AND #10	236

Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 49. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Lee 2013	Lee D., Gladwell D., Batty A. J., Brereton N., Tate E., The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited, <i>Paediatr Drugs</i> , 2013, 15(2), 151-62
2	Lee 2014	Lee D.C., Gladwell D., Hatswell A.J., Porter J., Brereton N., Tate E., Saunders A.L., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, <i>Health Economics Review</i> , 2014, 4:1, 1-15.

Tab. 50. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Argyriou A. A., Papapetropoulos S., et al., Psychosocial effects and evaluation of the health-related quality of life in patients suffering from well-controlled epilepsy, <i>J Neurol</i> . 2004, 251(3):310-3.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
2	Burch J., Hinde S., et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model, <i>Health Technol Assess</i> , 2012, 16(34):1-157.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
3	Cramer J. A., Colman S., Associations between seizure severity change and patient characteristics, changes in seizure frequency, and health-related quality of life in patients with focal seizures treated with adjunctive eslicarbazepine acetate: Post hoc analyses of clinical trial results. <i>Epilepsy Behav</i> , 112:107312.	Niewłaściwa populacja.
4	Dworetzky B. A., Hoch D. B., et al., The impact of a single seizure on health status and health care utilization, <i>Epilepsia</i> , 2000, 41(2):170-6.	Niewłaściwa populacja.
5	Kirkham F. J., Vigevano F., et al., Health-related quality of life and the burden of prolonged seizures in noninstitutionalized children with epilepsy, <i>Epilepsy Behav</i> , 2020, 102:106340.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
6	Limotai C., Ingsathit A., et al., Efficacy and economic evaluation of delivery of care with tele-continuous EEG in critically ill patients: a multicentre, randomised controlled trial (Tele-cRCT) study protocol, <i>BMJ Open</i> , 2020, 10(3):e033195	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
7	Novakova B., Harris P. R., et al., Coping with stress: A pilot study of a self-help stress management intervention for patients with epileptic or psychogenic nonepileptic seizures, <i>Epilepsy Behav</i> , 2019, 94:169-177.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
8	Stavem K., Bjørnaes H., et al., Properties of the 15D and EQ-5D utility measures in a community sample of people with epilepsy, <i>Epilepsy Res</i> , 2001, 44(2-3):179-89.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
9	Strzelczyk A., Schubert-Bast S., et al., A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany, <i>Epilepsia</i> . 2019, 60(8):1697-1710	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
10	Szaflarski J. P., Szaflarski M., Seizure disorders, depression, and health-related quality of life, <i>Epilepsy Behav</i> , 2004, 5(1):50-7.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
11	Yoo H. K., Park S., et al., Effect of methylphenidate on the quality of life in children with epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: and open-label study using an osmotic-controlled release oral delivery system, <i>Epileptic Disord</i> , 2009, 11(4):301-8.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
12	Yue L., Yu . PM., et al., Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences, <i>Epilepsy Behav</i> , 2011, 22(4):692-6.	Niewłaściwa populacja.

14.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 8.2, 9.1, 9.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1.2, 9.1.3, 9.2.2, 9.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.5, 14.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 8.2, 9.1, 9.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 8.2, 9.1, 9.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 8.2, 9.1, 9.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 8.2, 9.1, 9.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 8.2, 9.1, 9.2	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.4, 8.2.4, 9.1.4, 9.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 7, 7.4	tak	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
■	[REDAKTOWANE]		
	[REDAKTOWANE]	■	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	■	[REDAKTOWANE]
6	Jeżeli analiza kliniczna, 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 dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.3,	nie; horyzont czasowy analizy nie przekracza roku
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.5.2, 14.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1.2, 9.1.3, 9.2.2, 9.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8.1, 9.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8.2, 9.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.1, 14.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	12
.....	15
.....	16
Tab. 4. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	24
Tab. 5. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.	24
Tab. 6. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	25
Tab. 7. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.	25
Tab. 8. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut lub >10 minut (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	26
Tab. 9. Podanie II dawki diazepamem przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	26
Tab. 10. Podanie II dawki diazepamem przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut w zależności od wariantu analizy.	27
Tab. 11. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających < 10 minut, po których wystąpiły kolejne drgawki (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	27
Tab. 12. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2013.	28
Tab. 13. Koszty zakupu leków.	29
Tab. 14. Koszt hospitalizacji (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ).	29
Tab. 15. Podsumowanie parametrów.	30
Tab. 16. Podsumowanie parametrów kosztowych.	31
Tab. 17. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	32
Tab. 18. Użyteczności zdrowia w napadach drgawkowych u dzieci przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	37
Tab. 19. Scenariusze analizy wrażliwości.	39
Tab. 20. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	40
.....	41
.....	41
.....	41
.....	42
.....	43
.....	44

.....	44
.....	44
.....	45
.....	46
.....	48
.....	48
.....	48
.....	49
.....	50
.....	51
.....	51
.....	51
.....	52
.....	53
.....	61

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 16.11.2021 r.	63
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 16.11.2021 r.	64
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 16.11.2021 r.	64
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podpoliczkowego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 16.11.2021 r.	65
Tab. 46. Spis badań włączonych do przeglądu.	67
Tab. 47. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	67
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 16.11.2021 r.	67
Tab. 49. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	70
Tab. 50. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	70

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu - drzewo decyzyjne.	23
Ryc. 2. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizach ekonomicznych Lee 2013 i Lee 2014.	34
Ryc. 3. Struktura modelu - drzewo decyzyjne - w analizie ekonomicznej Sanchez-Fernandez 2017.	35
.....	43
.....	46
.....	50
.....	53
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla midazolamu podpoliczkowego w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci (diagram QUOROM/PRISMA).	66
Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	69

Piśmiennictwo

- AES 2016** Glause 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.;
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dzieci. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dzieci. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Buccolam ChPL** Buccolam® (midazolam). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Briggs 2006** Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006.
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> [dostęp: 10.11.2021 r.]
- Lee 2013** Lee D., Gladwell D., Batty A. J., Brereton N., Tate E., The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited, *Paediatr Drugs*, 2013, 15(2), 151-62.
- Lee 2014** Lee D.C., Gladwell D., Hatswell A.J., Porter J., Brereton N., Tate E., Saunders A.L., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, *Health Economics Review*, 2014, 4:1, 1-15.
- McIntyre 2005** McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety, and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline*. 2012. Last updated: 12 May 2021.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> [dostęp: 17.11.2021 r.]
- PTE 2018** Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Betdzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, Owczuk R, Bartkowska-Śniatkowska A, Widera 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.

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 19.11.2021 r.]
Rozporządzenie RM 15.09.2020 r.	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2020 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001596/O/D20201596.pdf [dostęp: 19.11.2021 r.]
SIGN filtry	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/ [dostęp 19.11.2020 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1772021dsoz,7434.html [dostęp: 17.11.2021 r.]
Zdrowe dane	Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2020. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020 [dostęp 19.11.2021 r.]