

Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam[®]) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci

Analiza wpływu na budżet

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.

Zamawiający

Neuraxpharm
Poleczki 35
02-822 Warszawa

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń/oszczędności budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo.

Metodyka

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W celu oszacowania populacji docelowej dla midazolamu podawanego podpoliczkowo we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego z 2021 r. (GUS 2021) dotyczące liczby osób w wieku poniżej 18 lat w Polsce. Częstość występowania padaczki u dzieci oraz częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci z padaczką pomimo stosowania leczenia podstawowego (odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowych) przyjęto na podstawie danych literaturowych (publikacja Giussani 2014) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny. Liczebność populacji docelowej w wariacie

minimalnym oszacowano analogicznie jak w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem średniej częstości występowania padaczki u dzieci na podstawie danych literaturowych. W wariantcie maksymalnym, liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatów Relsed, 2 mg/l i 4 mg/ml, zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu (Zdrowe dane, NFZ 2020) oraz danych literaturowych dotyczących częstości występowania napadów drgawkowych u dzieci w ciągu roku oraz liczby podań diazepamu w ciągu roku w przeliczeniu na jedno dziecko.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia leków stosowanych obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych i po wprowadzeniu finansowania midazolamu oraz kosztów hospitalizacji w przypadku braku kontroli napadu drgawkowego.

[REDACTED]

Koszt nabycia diazepamu oszacowano na podstawie danych z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz danych sprzedażowych za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane). Koszt hospitalizacji wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ z dnia 29 października 2021 r. przyjmując rozliczenie w ramach grupy JGP: A66. Padaczka - diagnostyka i leczenie.

[REDACTED]

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe: parametry kliniczne opisujące prawdopodobieństwa przejścia w drzewie decyzyjnym oraz skuteczność kliniczną.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

Zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2021, AES 2016) produkt Buccolam® (midazolam podawany podpoliczkowo) jest terapią o udowodnionych korzyściach klinicznych oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna. Najnowsze wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu. Stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w zakresie napadów drgawkowych, w przypadku których podanie doodbytniczej wlewki diazepamu jest problematyczne. Stosowanie midazolamu, oprócz korzyści ekonomicznych, niesie również wyraźne zalety praktyczne i społeczne (Scott 1999).

Słowa kluczowe

midazolam, napady drgawkowe, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	12
1 Cel analizy	13
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	14
3 Metodyka	18
3.1 Źródła danych	18
3.2 Populacja	19
3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	19
3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	20
3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	24
3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	24
3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	25
3.3 Perspektywa analizy	25
3.4 Horyzont czasowy analizy	26
3.5 Scenariusze	26
3.5.1 Scenariusz istniejący	27
3.5.2 Scenariusz nowy	27
3.6 Opis modelu	27
3.6.1 Struktura modelu	28
3.6.2 Parametry kliniczne	30
3.7 Parametry kosztowe	33
3.7.1 Koszty zakupu leków	34
3.7.2 Koszty hospitalizacji	34
3.8 Dyskontowanie	35
3.9 Podsumowanie założeń analizy	35
3.10 Walidacja modelu	36

3.11 Analiza wrażliwości	36
3.12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	38
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	40
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	42
■ [REDACTED]	43
■ [REDACTED]	43
■ [REDACTED]	44
■ [REDACTED]	46
■ [REDACTED]	47
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	50
■ [REDACTED]	51
■ [REDACTED]	52
■ [REDACTED]	53
■ [REDACTED]	53
■ [REDACTED]	54
■ [REDACTED]	56
■ [REDACTED]	57
6 Analiza racjonalizacyjna	59
7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	60
8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	61
9 Ograniczenia i dyskusja	62
10 Podsumowanie i wnioski	65
11 Aneks	67
■ [REDACTED]	67
11.2 Aspekty etyczne	67
11.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	70

Spis tabel	72
Spis rycin	74
Piśmiennictwo	75

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Analizę kosztów terapii midazolamem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (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	2 lata
Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none"> • brak finansowania ze środków publicznych midazolamu w docelowej populacji chorych
Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none"> • finansowanie midazolamu w ramach refundacji aptecznej w docelowej populacji chorych
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją midazolamu, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne

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 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]

[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 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 text]

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla midazolamu i zużycie zasobów

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla midazolamu w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci przyjęto dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące liczebności ludności w Polsce lub dane sprzedażowe za okres styczeń-grudzień 2020 dla produktów Relsed, 2 mg/l i 4 mg/ml, zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu

(Zdrowe dane, NFZ 2020). Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano przy użyciu danych literaturowych [REDACTED]

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (Analiza ekonomiczna). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano Zarządzenia Prezesa NFZ, aktualne Obwieszczenie MZ oraz [REDACTED]

3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 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 wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stanowią niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe. Populacja obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z populacją docelową (patrz rozdz. 3.2.2).

3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.

Wariant podstawowy

Populację docelową w wariantcie podstawowym oszacowano wychodząc z liczby ludności w Polsce na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2021 r. (stan na 30.06.2021 r.). Przyjęto stałą liczbę osób w wieku <18 lat w Polsce w kolejnych latach analizy równą 6 947 232 osób (patrz Tab. 4).

Tab. 4. Liczba osób w wieku <18 lat w Polsce w kolejnych latach analizy na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2021).

Populacja	Liczba osób
Liczba osób w wieku <18 lat	6 947 232

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL) midazolam podawany podpoliczkowo mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Prognozowaną na lata 2023-2024 liczebność chorych z padaczką z występującymi napadami drgawkowymi w wariantcie podstawowym wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.

Parametr	Liczba chorych
Liczba osób w wieku <18 lata	6 947 232
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wariant minimalny

Do oszacowania liczebności populacji docelowej w wariantcie minimalnym, analogicznie jak w wariantcie podstawowym, wykorzystano dane GUS z 2021 r. (patrz Tab. 4).

Zgodnie z odnalezionymi danymi literaturowymi częstość występowania padaczki u dzieci waha się od 4,0 do 10,2 na 1 000 osób - patrz poniższa tabela. W oszacowaniach przyjęto uśrednioną wartość literaturową.

Tab. 8. Częstość występowania padaczki u dzieci na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość (na 1 000 osób)	Źródło
Częstość występowania padaczki u dzieci	7,00	WHO 2019 (średnia z przedziału 4-10/1 000)
	7,24	Fiest 2017
	4,04	Forsgren 2005 (średnia z 11 wartości podanych w publikacji)
	10,20	Giussani 2014
	9,10	Hamer 2012
	7,52	średnia

Odsetek chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe), przyjęto na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych w dziedzinie neurologii, analogicznie jak w wariantcie podstawowym (patrz poniższa tabela).

Prognozowaną na lata 2023-2024 liczebność chorych z padaczką z występującymi napadami drgawkowymi w wariantcie minimalnym wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - wariant minimalny

Parametr	Liczba chorych
Liczba osób w wieku <18 lata	6 947 232
Częstość występowania padaczki u dzieci	7,52/1 000

Parametr	Liczba chorych
Liczba dzieci w wieku <18 lat z padaczką	52 711
Odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe / stany padaczkowych pomimo leczenia podstawowego	12,5%
Liczba dzieci w wieku <18 lat z padaczką i występującym stanem padaczkowym	6 526

Podsumowując, prognozowaną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia midazolamem podawanym podpoliczkowo w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na **6 526 chorych w I i II roku analizy (wariant minimalny)**.

Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym, populację docelową oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatów Relsed, 2 mg/l i 4 mg/ml, zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu (Zdrowe dane, NFZ 2020). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ diazepam we wlewkach doodbytniczych finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w leczeniu padaczki oraz we wskazaniu pozarejestacyjnym: drgawki inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego¹. W niniejszej analizie przyjęto, że dane sprzedażowe dla preparatów Relsed odpowiadają głównie wskazaniu: drgawki inne niż określone w ChPL, biorąc pod uwagę brak finansowania ze środków publicznych w Polsce innych leków przeciwdrgawkowych.

W 2020 r. w populacji chorych poniżej 18 lat sprzedano łącznie 27 023 opakowania preparatu Relsed (NFZ 2020), co daje łącznie 135 115 sprzedanych wlewek doodbytniczych biorąc pod uwagę zawartość analizowanych opakowań preparatów Relsed (5 wlewek w opakowaniu) - patrz poniższa tabela.

Tab. 10. Dane sprzedażowe preparatów Relsed zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu w populacji chorych w wieku <18 lat za okres styczeń-grudzień 2020 (NFZ 2020).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych wlewek
Diazepamum	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 wlew. a 2,5 ml, tj. 5 wlewek po 5 mg	12 371,60	61 858
Diazepamum	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 wlew. a 2,5 ml, tj. 5 wlewek po 10 mg	14 651,40	73 257

Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci w ciągu roku przyjęto na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych przedstawionych w opublikowanej analizie ekonomicznej Lee 2014. Uwzględniono dane dla czterech krajów z największą częstością występowania napadów drgawkowych w miesiącu, tj. Niemiec, Szkocji, Walii i Hiszpanii - patrz poniższa tabela. Przyjęta wartość jest zgodna z opiniami ekspertów klinicznymi (patrz rozdz. 11.1).

Tab. 11. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014).

Kraj	Częstość występowania napadów drgawkowych w miesiącu	Roczna częstość występowania napadów drgawkowych
Szkocja	1,26	15,12
Walia	1,17	14,04
Niemcy	1,27	15,24
Hiszpania	0,75	9,00
średnia	1,11	13,35

Na podstawie danych literaturowych (zgodnie z założeniami drzewa decyzyjnego w modelu ekonomicznym; patrz: *Analiza ekonomiczna*) przyjęto, że druga dawka diazepamum podawana jest przez ok. 10% (Lee 2014, średnia) opiekunów w przypadku napadów trwających >10 minut (59% napadów po podaniu diazepamum; McIntyre 2005) po udanym podaniu leku nieskutkującym natychmiastowym wezwaniem pogotowienia ratunkowego (79% napadów; Lee 2014, średnia).

W związku z powyższymi założeniami, w przypadku ok. 4,7% napadów drgawkowych zostaną podane dwie dawki diazepamum, co przy średniej rocznej częstości występowania napadów drgawkowych na poziomie 13,35 napadów, daje ok. 14 podań diazepamum w ciągu roku.

Tab. 12. Częstość występowania napadów drgawkowych, a liczba podań diazepamum.

Parametr	Wartość
Roczna częstość występowania napadów drgawkowych	13,35
Roczna liczba podań diazepamum (1 chory)	13,98

Liczebność populacji docelowej oszacowano jako iloraz rocznej liczby podań diazepamum, tj. liczby sprzedanych wlewk diazepamum w ciągu roku (oszacowanej na podstawie danych sprzedażowych dla preparatów Relsed; patrz Tab. 10) oraz średniej rocznej liczby podań u 1 dziecka (oszacowanej na podstawie rocznej częstości występowania napadów drgawkowych u dzieci; patrz Tab. 12) - patrz poniższa tabela.

Tab. 13. Oszacowanie liczebności

Parametr	Wartość
Roczna liczba podań diazepamum*	135 115
Liczba podań diazepamum w ciągu roku u 1 chorego**	13,98
Liczebność populacji docelowej	9 668

*liczba sprzedanych wlewk diazepamum w ciągu roku oszacowana na podstawie danych sprzedażowych (patrz Tab. 10); **na podstawie częstości występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014; patrz Tab. 12).

Podsumowując, prognozowaną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia midazolamem podawanym podopiecznikowo analizowanemu wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na **9 668 chorych w I i II roku analizy (wariant maksymalny)**.

3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDACTED]

3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

[REDACTED]

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2).

W przypadku aktualnej praktyki klinicznej uwzględniono, że wszyscy chorzy z występującymi napadami drgawkowymi (populacja docelowa) stosują diazepam podawany doodbytniczo, tj. jedyną dostępną i finansowaną ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu terapię.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Oдноśnik
	I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	██████████	██████████	Rozdz. 3.2.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████	Rozdz. 3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	████████████████████		Rozdz. 3.2.2
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa	██████	██████	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny	██████	██████	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny	██████	██████	Rozdz. 3.2.4

3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku 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, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (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 bezpośrednio 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, 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.

3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

3.5 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach.
- nowy, w którym założono finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

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

3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia napadów drgawkowych u dzieci zdefiniowano jako stosowanie diazepam podawanego doodbytniczo.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, w ramach katalogu A. Lekki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.6 Opis modelu

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Model ekonomiczny został zbudowany w oparciu o założenia zaczerpnięte z modelu opisanego w opublikowanych 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.

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

Wyniki modelu ekonomicznego przedstawiono w przeliczeniu na jednej napad drgawkowych. W analizie wpływu na budżet w celu oszacowania rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz NFZ i pacjenta przyjęto występowanie średnio 1,1 napadu drgawkowego w ciągu miesiąca u jednego chorego na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014 (patrz rozdz. 3.2.2, Tab. 11) i opinii ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 11.1).

3.6.1 Struktura modelu

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

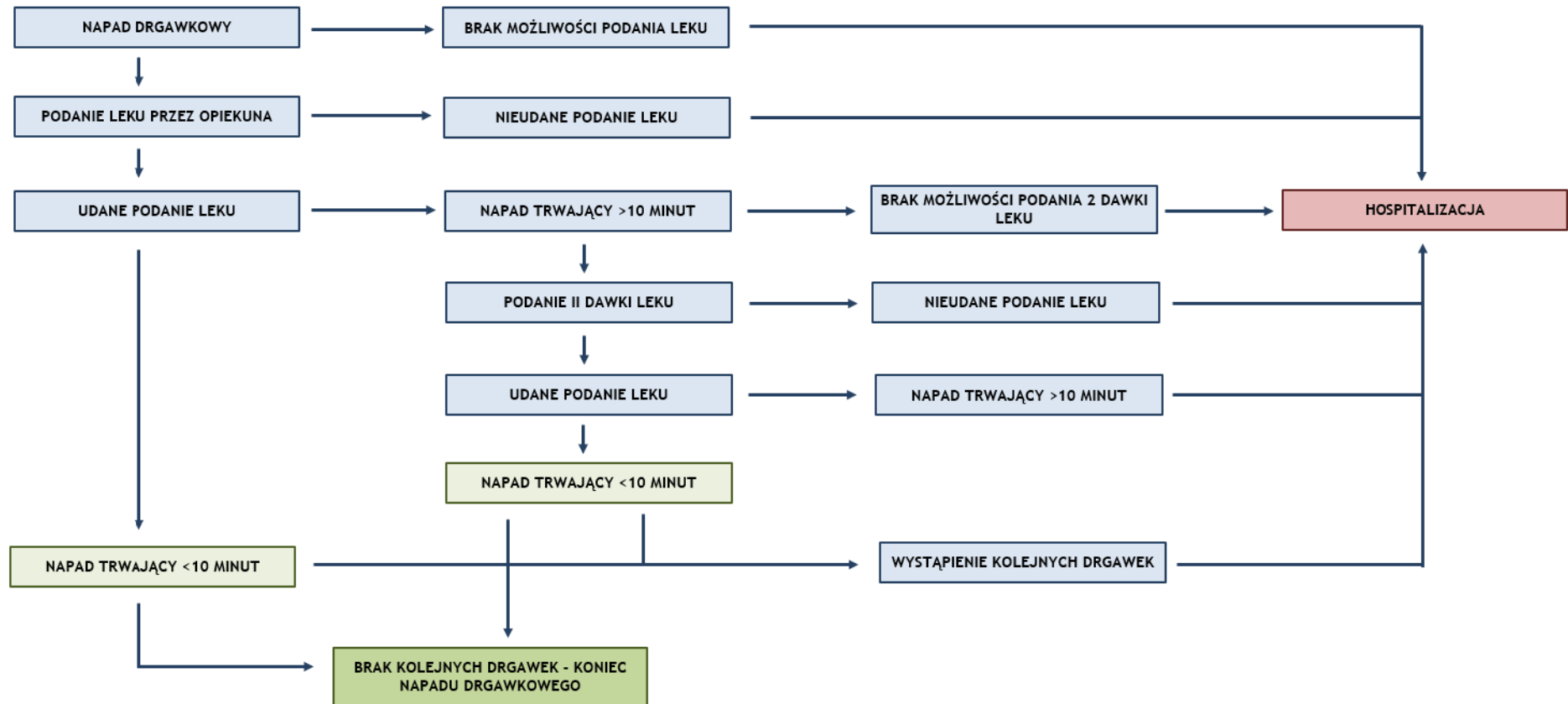
- chorzy z napadem drgawkowych - stan wejściowych,
- brak możliwości podania leku lub podanie leku (bez względu na dawkę),
- nieudane lub udane podanie leku (bez względu na dawkę),
- napad drgawkowy trwających krócej lub dłużej niż 10 minut po podaniu leku (bez względu na dawkę),
- wystąpienie lub nie 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 drgawkowego 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.

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.



3.6.2 Parametry kliniczne

Poniżej przedstawiono opis parametrów klinicznych wykorzystanych w niniejszym modelu ekonomicznym.

3.6.2.1 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. 17. 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. 18. 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%

3.6.2.2 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 być proste, a dawkowanie

poprawne biorąc pod uwagę, że każda strzykawka preparatu Buccolam® zawiera odpowiednią dawkę (nie ma konieczności dokładnego odmierzania 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 pogotowia 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. 19. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia - 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 pogotowia (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. 20. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia 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%

3.6.2.3 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 diazepamu 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. 21. 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%

3.6.2.4 Podanie drugiej 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 diazepamu przyjęto jako średnią z danych dla różnych krajów europejskich przedstawionych w analizie ekonomicznej Lee 2014 - patrz poniższa tabela.

Tab. 22. 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 druga dawka diazepam - patrz poniższa tabela.

Tab. 23. Podanie drugiej 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%

3.6.2.5 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. 24. 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%

3.7 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie 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” w modelu ekonomicznym dołączonym do niniejszej analizy.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - diazepam - 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.

3.7.1 Koszty zakupu leków

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

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

Tab. 25. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt, PLN/podanie*	
	NFZ	NFZ + pacjent
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
diazepam	3,65	4,72

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

3.7.2 Koszty hospitalizacji

W modelu zgodnie z drzewem decyzyjnym (patrz rozdz. 3.6.1) przyjęto, że chory będzie hospitalizowany w następujących przypadkach:

- 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 pod podaniem 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 Nr 177/2021/DSOZ z dnia 29 października 2021 r.

Tab. 26. 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

3.8 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.9 Podsumowanie założeń analizy

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

Tab. 27. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	2 lata	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.4
Brak możliwości podania leku przez opiekuna skutkujący skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	B: 0% R: 0%	założenie	3.6.2.1
Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	B: 8% R: 21%	Lee 2014	3.6.2.2
Napad trwający <10 min	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005	3.6.2.3
Napad trwający >10 min	B: 35% R: 59%	McIntyre 2005	3.6.2.3
Podanie drugiej dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min	B: 0% R: 10%	B: ChPL R: Lee 2014	3.6.2.4
Wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005	3.6.2.5

B - midazolam; R - diazepam.

Tab. 28. 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.

3.10 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3.11 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. 29. 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	3.6.2.1
SA 2A	odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut	B: 65% R: 41%	McIntyre 2005 (analiza z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 52% R: 41%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu midazolamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	3.6.2.3
SA 2B				B: 78% R: 41%		
SA 3A	wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie drgawkowym trwającym <10 minut	B: 14% R: 33%	McIntyre 2005 (analiza z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych)	B: 14% R: 18%	McIntyre 2005 (skuteczność w ramieniu diazepamu na podstawie dolnej/górnej granicy 95%CI dla różnicy)	3.6.2.5
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)	3.6.2.2
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 drugiej dawki diazepamu po napadzie drgawkowym trwającym >10 minut	10%	Lee 2014 (wartość uśredniona)	0%	Lee 2014 (wartość minimalna/maksymalna)	3.6.2.4
SA 5B				30%		

3.12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie stosowania preparatu Buccolam® w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci.

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 line]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Large 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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

6 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.



7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem midazolamu podawanego podpoliczkowo u dzieci z napadami drgawkowymi, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta. 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.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia midazolamem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta lub opiekuna o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania midazolamu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów i ich opiekunów, wynikający z dostępu do opcji terapeutycznej, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, tj. wytycznych Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2018 r., *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2021 r. i *American Epilepsy Society (AES)* z 2016 r.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji midazolamu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

9 Ograniczenia i dyskusja

Niniejsza analiza wpływu na system ochrony zdrowia miała na celu oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) w perspektywie 2 kolejnych lat. Przyjęto wprowadzenie finansowania midazolamu od 2023 roku.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych, z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, dla obu analizowanych scenariuszy oraz wydatków inkrementalnych stanowiących różnice między wydatkami ponoszonymi w scenariuszu nowym i istniejącym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W celu oszacowania populacji docelowej dla midazolamu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących liczb ludności w Polsce w podziale ze względu na wiek. Do dalszych oszacowań wykorzystano dane dotyczące liczby osób w wieku poniżej 18 lat na podstawie danych GUS oraz częstość występowania padaczki u dzieci i odsetek chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe) w oparciu o dane literaturowe (Giussani 2014) [REDAKTOR]. Przyjęto stałą wyjściową liczebność populacji chorych z padaczką i występującymi napadami drgawkowymi w kolejnych latach analizy.

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowania populacji docelowej poza wariantem podstawowym przedstawiono wariant minimalny i maksymalny. Liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym oszacowano analogicznie jak w wariantcie podstawowym, przy czym częstość występowania padaczki u dzieci przyjęto na podstawie średniej z odnalezionych wartości literaturowych. Z kolei w wariantcie maksymalnym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono z wykorzystaniem danych sprzedażowych dla preparatów Relsed, 2 mg/l i 4 mg/ml, zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu (Zdrowe dane, NFZ 2020) oraz danych literaturowych dotyczących częstości występowania napadów drgawkowych u dzieci w ciągu roku oraz liczby podań diazepamu w ciągu roku w przeliczeniu na jedno dziecko.

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Prognozowane obciążenia/oszczędności budżetowe w ramach niniejszej analizy oszacowano wykorzystując założenia i wyniki analizy ekonomicznej w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego. W analizie wpływu na budżet w celu oszacowania rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz NFZ i pacjenta przyjęto średnią częstość występowania 1,1 napadu drgawkowego w ciągu miesiąca u jednego chorego z padaczką na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014 (uwzględniono dane dla czterech krajów z największą częstością występowania napadów drgawkowych w miesiącu, tj. Niemiec, Szkocji, Walii i Hiszpanii) oraz opinii ekspertów klinicznych. W celu uwzględnienia rzeczywistych kosztów ponoszonych na leczenie w analizowanym stanie klinicznym nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

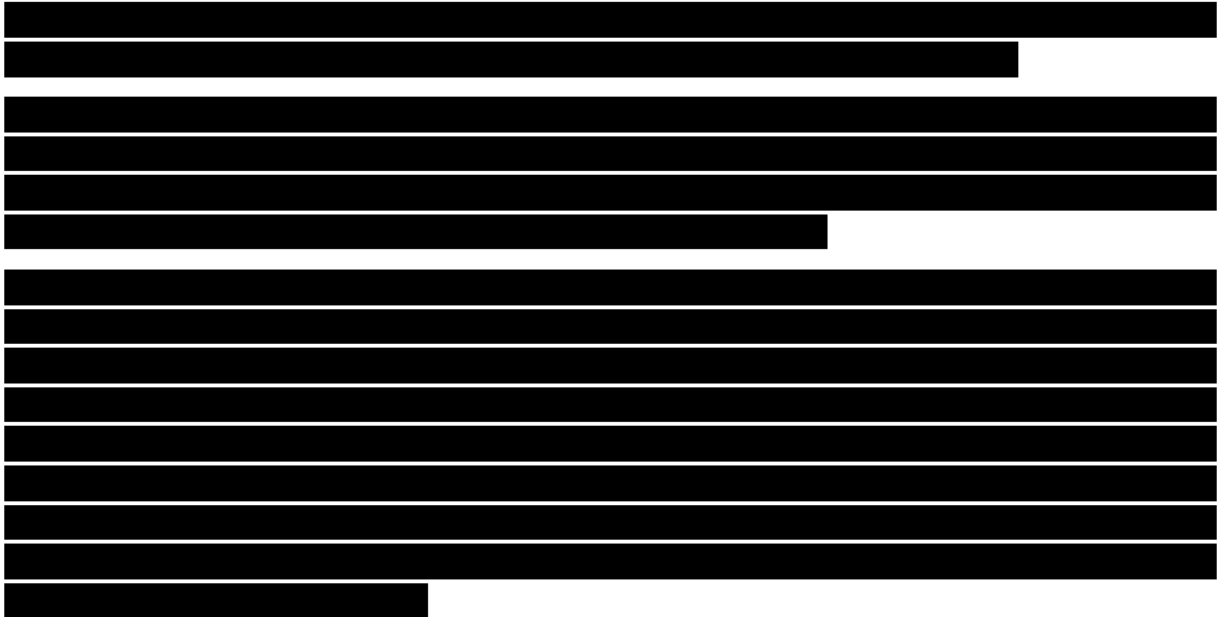
W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na analizowaną populację (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież od 3 miesięcy do 18 lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej, co wynika ze specyfiki choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania. Nie szacowano również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych biorąc pod uwagę wykazany w badaniu McIntyre 2005 porównywalny profil bezpieczeństwa midazolamu i diazepamu w zakresie częstości występowania depresji oddechowej.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków i koszty hospitalizacji. Koszt zakupu leków oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE] oraz danych z aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) i danych sprzedażowych (Zdrowe dane) za okres styczeń-grudzień 2020 r. (diazepam).

[REDAKTOWANE]

Jednostkowy koszt hospitalizacji chorych po wystąpieniu napadu drgawkowego trwającego ponad 10 minut przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ. Uwzględniono najniższy możliwy koszt leczenia szpitalnego w wyniku wystąpienia napadu drgawkowego u dzieci z padaczką, tj. rozliczenie w ramach grupy JGP: A66. Padaczka - diagnostyka i leczenie

[REDAKTOWANE]



Zalecany w wytycznych praktyki klinicznej (PTE 2018, NICE 2021, AES 2016) produkt Buccolam® (midazolam podawany podpoliczkowo) jest terapią o udowodnionych korzyściach klinicznych oraz łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna. Najnowsze wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że midazolam podawany podpoliczkowo jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu.

Stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w zakresie napadów drgawkowych, w przypadku których podanie doodbytniczej wlewki diazepamu jest problematyczne. W związku z tym, stosowanie midazolamu, oprócz korzyści ekonomicznych, niesie również wyraźne zalety praktyczne i społeczne (Scott 1999).

10 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży.

Liczebność populacji docelowej dla midazolamu podawanego podpoliczkowo we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), danych literaturowych [redacted]. Dane dotyczące liczby osób w Polsce w wieku poniżej 18 lat ograniczono uwzględniając częstość występowania padaczki u dzieci oraz odsetek chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]



11 Aneks

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

11.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe. W analizowanym wskazaniu finansowana jest jedna terapia stosowana od kilku lat, przy czym wskazanie do leczenia napadów drgawkowych jest wskazaniem pozarejestracyjnym. Wnioskowana technologia stanowi odpowiedź dla pacjentów i opiekunów, dla których droga podania obecnie finansowanego leku (wlewki doodbytnicze) jest problematyczna.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez dostęp do skutecznej i rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo wymaga utworzenia nowej grupy limitowej.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

11.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.12	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4, 5	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4, 5	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4, 5	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.1.2, 4.1.3, 4.2.2, 4.2.3, 5.1.2, 5.1.3, 5.2.2, 5.2.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których	3.9	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	13
.....	16
.....	17
Tab. 4. Liczba osób w wieku <18 lat w Polsce w kolejnych latach analizy na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2021).....	20
.....	20
.....	20
Tab. 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa.	21
Tab. 8. Częstość występowania padaczki u dzieci na podstawie danych literaturowych.	21
Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - wariant minimalny.....	21
Tab. 10. Dane sprzedażowe preparatów Relsed zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu w populacji chorych w wieku <18 lat za okres styczeń-grudzień 2020 (NFZ 2020).....	22
Tab. 11. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014).	23
Tab. 12. Częstość występowania napadów drgawkowych, a liczba podań diazepamu.	23
Tab. 13. Oszacowanie liczebności	23
.....	24
Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	25
.....	27
Tab. 17. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	30
Tab. 18. Brak możliwości podania leku skutkujący wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.	30
Tab. 19. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	31
Tab. 20. Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia w zależności od wariantu analizy.....	31
Tab. 21. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut lub >10 minut (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	32
Tab. 22. Podanie II dawki diazepamu przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut - dane dla krajów europejskich na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej Lee 2014.	32
Tab. 23. Podanie drugiej dawki diazepamu przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 minut w zależności od wariantu analizy.	33
Tab. 24. Skuteczność kliniczna - odsetek napadów drgawkowych trwających < 10 minut, po których wystąpiły kolejne drgawki (McIntyre 2005) w zależności od wariantu analizy.	33
Tab. 25. Koszty zakupu leków.	34

Tab. 26. Koszt hospitalizacji (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ). 35

Tab. 27. Podsumowanie parametrów..... 35

Tab. 28. Podsumowanie parametrów kosztowych..... 36

Tab. 29. Scenariusze analizy wrażliwości. 37

[Redacted] 38

[Redacted] 39

[Redacted] 40

[Redacted] 42

[Redacted] 43

[Redacted] 43

[Redacted] 45

[Redacted] 46

[Redacted] 47

[Redacted] 49

[Redacted] 50

[Redacted] 52

[Redacted] 53

[Redacted] 53

[Redacted] 55

[Redacted] 56









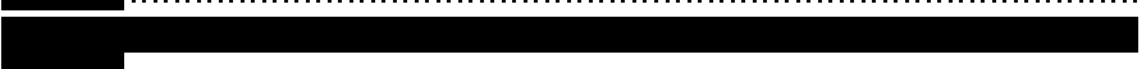



[Redacted] 57

[Redacted] 65

[Redacted] 67

[Redacted] 67

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu - drzewo decyzyjne.....	29
	40
	41
	42
	44
	45
	47
	50
	51
	52
	54
	55
	57

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 ekonomiczna** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci Analiza problemu decyzyjnego. 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: 02.08.2021 r.]
- Fiest 2017** Fiest K.M. et al., Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88, 296-303.
- Forsgren 2005** Forsgren L., Beghi E., et al., The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review, *European Journal of Neurology*, 2005, 12: 245-253.
- Giussani 2014** Giussani G., Cricelli C., et al., Prevalence and Incidence of Epilepsy in Italy Based on a Nationwide Database, *Neuroepidemiology*, 2014, 43:228-232.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2021). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-istruktura-ludnoscioraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2021,6,30.html> [dostęp: 17.11.2021 r.]
- Hamer 2012** Hamer H. M., Dodel R., et al., Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany—a nationwide population-based study in children and adults, *J Neurol*, 2012, 259: 2376-2384.
- 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.
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. 2012. Last updated: 12 May 2021.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- 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., et al., Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology, *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2018, 52, 419-426.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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: 05.02.2021 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: 21.07.2021 r.]
- Scott 1999** Scott, R. C., F. M. Besag, et al., Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9153): 623-626.
- 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.]
- WHO 2019** World Health Organization (WHO). Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> [dostęp: 18.11.2021 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: 18.11.2021 r.]