



# Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam<sup>®</sup>) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci

Analiza problemu decyzyjnego

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 Polska Sp. z o.o.  
ul. Poleczki 35  
02-826 Warszawa  
Email: [info-poland@neuraxpharm.com](mailto:info-poland@neuraxpharm.com)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny.....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.1.1 Klasyfikacja.....	10
2.1.2 Etiologia i patogenezę .....	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	14
2.1.4 Rozpoznawanie.....	17
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	20
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
2.1.7.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE 2018) .....	22
2.1.7.2 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE 2021).....	23
2.1.7.3 Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego (AES 2016).....	25
2.1.7.4 Podsumowanie rekomendacji i wytycznych klinicznych. ....	27
2.2 Wybór populacji docelowej.....	27
2.2.1 Liczebność populacji docelowej .....	27
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>29</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	29
3.1.1 Status rejestracyjny technologii.....	30
3.1.2 Przeciwwskazania.....	31
3.1.3 Przedawkowanie .....	31
3.1.4 Działania niepożądane .....	31
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	33
3.2.1 Warunki refundacji dla midazolamu .....	33
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla midazolamu .....	33
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	37
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	39
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	40
<b>4 Komparatory .....</b>	<b>41</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	41
4.2 Charakterystyka komparatorów .....	42
4.2.1 Status rejestracyjny komparatora.....	43
4.2.2 Przeciwwskazania.....	44

4.2.3	Przedawkowanie .....	44
4.2.4	Działania niepożądane .....	45
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>46</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	46
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>48</b>
7.1	Refundowane technologie medyczne .....	48
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>49</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>50</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>51</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ACTH	adrenokortykotropina (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> )
AED	leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>antiepileptic drugs</i> )
AES	Amerkańskie Towarzystwo Epileptologiczne (ang. <i>American Epilepsy Society</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DG	drgawki gorączkowe
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FMR	funkcjonalny rezonans magnetyczny
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HMRS	protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, ang. <i>1H magnetic resonance spectroscopy</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<i>i.m.</i>	domięśniowo, łac. <i>intramusculare</i>
<i>i.v.</i>	dożylny, łac. <i>intravenosus</i>
IHME	ang. Institute for Health Metrics and Evaluation
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
mc.	masa ciała
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<i>p.o.</i>	doustnie, łac. <i>per os</i>
<i>p.r.</i>	doodbytniczo, łac. <i>per rectum</i>
PBS	ang. <i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PET	pozytonowa tomografia emisyjna, ang. <i>positron emission tomography</i>
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
rż.	rok życia
SBU	szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, ang. <i>single photon emission computed tomography</i>
TRH	tyreoliberyna

**URPL**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Streszczenie

Napad drgawkowy (padaczkowy) definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych (SKN, 2015). Jest to zjawisko stosunkowo często obserwowane u dzieci, przybierające niekiedy postać sporadycznych napadów padaczkowych, zróżnicowanych pod względem obrazu klinicznego, etiologii, odpowiedzi na leczenie, naturalnego przebiegu i rokowania (Górecki, 2019).

Istnieje bardzo wiele rodzajów napadów padaczkowych. Najistotniejszy wydaje się być podział Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 2017 roku, zgodnie z którym wyróżniamy napady o uogólnionym, ogniskowym i nieznanym początku. Pośród napadów o uogólnionym początku, dotyczących obu półkul mózgu jednocześnie, najczęściej spotykane są napady: kloniczne, toniczne, toniczno-kloniczne, miokloniczne i atoniczne. Napady ogniskowe, mające swój początek w jednej półkuli, również mogą być toniczne bądź kloniczne, a ponadto także z automatyzmami, atoniczne, zgięciowe, hiperkinetyczne, miokloniczne (napady o początku ruchowym) oraz autonomiczne, z zatrzymaniem behawioralnym, poznawcze, emocjonalne, czuciowe (napady o początku bez manifestacji ruchowej). Dodatkowo w tej grupie znajdują się również napady ogniskowe z ewolucją do dwustronnego napadu toniczno-klonicznego (SKN, 2015; ILAE, 2017).

Zgodnie z danymi literaturowymi dla północnego Londynu współczynnik zachorowalności na konwulsyjny stan padaczkowy u dzieci wynosi 18-20/100 000/rok i jest wyższy niż w przypadku dorosłych (4-6/100 000/rok) (Novorol, 2007). Dane literaturowe wskazują na większą zachorowalność u noworodków i młodszych dzieci (Chin, 2006; Dham, 2014). W badaniu NLSTEPSS (*North London Status Epilepticus in Childhood Surveillance Study*) przeprowadzonym w celu oceny występowania stanu padaczkowego w populacji pediatrycznej, największy współczynnik zachorowalności odnotowano dla dzieci poniżej 1 roku życia (51/100 000/rok; Chin, 2006),

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2021 r. (stan na 30.06.2021 r.) dotyczących liczby ludności w Polsce w podziale ze względu na wiek (GUS 2021), częstości występowania padaczki u dzieci w wieku poniżej 18 lat oraz odsetka chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe) oszacowano liczbę chorych w wieku <18 lat z występującymi napadami drgawkowymi (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem). [REDACTED]

[REDACTED]

Postępowanie w leczeniu przedszpitalnym napadów drgawkowych polega na utrzymaniu podstawowych czynności życiowych dziecka oraz przerwaniu napadu poprzez dożylną podanie midazolamu, diazepamem lub klonazepamem, bądź w sytuacji kiedy nie ma dostępu dożylnego - diazepamem doodbytniczo lub midazolamu na błonę śluzową jamy ustnej (MP, 2015). Kiedy drgawki trwają 30-90 minut zalecane jest podanie fenytoiny/fosfenytoiny, fenobarbitalu, walproinianu, lewetiracetamu lub lakozamidu (w warunkach szpitalnych). Jeśli pomimo zastosowanego leczenia, napad drgawkowy dalej nie ustaje, konieczne jest leczenie na oddziale intensywnej terapii (MP, 2015).

Odnaleziono rekomendacje i wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dzieci, sporządzone przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2021) oraz Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (ang. *American Epilepsy Society*; AES, 2016), które rekomendują podawanie midazolamu podawanego podpoliczkowo jako leku pierwszego rzutu.

Biorąc pod uwagę leki pierwszego rzutu zalecane przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018) w leczeniu napadów drgawkowych dzieci, komparatory dla midazolamu podawanego podpoliczkowo mogą stanowić: diazepam podawany doodbytniczo lub dożylnie, midazolam podawany dożylnie lub domięśniowo, klonazepam podawany dożylnie i lorazepam podawany dożylnie. Wymienione substancje czynne, poza diazepam podawanym we wlewkach doodbytniczych, nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci (Obwieszczenie MZ 2021), **w związku z tym nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji.**

Na liście leków aktualnie refundowanych w Polsce (Obwieszczenie MZ 2021), spośród benzodiazepin zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (bez względu na sposób podania), znajduje się diazepam podawany doodbytniczo i doustnie (w formie zawiesiny) oraz klonazepam podawany doustnie (w formie tabletek). Należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z odnalezionych wytycznych klinicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących doustnego, tj. w formie tabletek, zastosowania, leku przeciwdrgawkowego u dzieci.

Na podstawie analizy wskazań refundacyjnych dla preparatów finansowanych w Polsce, w analizowanej populacji chorych, tj. w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia), odpowiednim komparatorem jest diazepam podawany doodbytniczo, który w odróżnieniu do diazepam i klonazepam podawanych doustnie (refundowane jedynie we wskazaniu padaczka) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu drgawek (wskazanie pozarejestacyjne).

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę wytyczne Polskie Towarzystwo Epileptologii z 2018 r. (PTE, 2018) oraz listę leków aktualnie refundowanych w Polsce, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, uznano, że **jedynym odpowiednim komparatorem dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) jest diazepam podawany w postaci wlewek doodbytniczych.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Niemowlęta, małe dzieci i młodzież (w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia), doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.



Kryterium	Charakterystyka
Interwencja (I)	Midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator (C)	Diazepam podawany w postaci wlewek doodbytniczych.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"><li>• przerwanie napadu drgawkowego;</li><li>• czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego.</li></ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;</li><li>• badania wtórne;</li><li>• dodatkowe dowody naukowe:</li></ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).

Analizy problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania midazolamu w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Napad drgawkowy (padaczkowy) definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych (SKN, 2015). Może on występować samodzielnie lub stanowić składową padaczki. Padaczka to z kolei choroba o charakterze napadowym i nawrotowym, będąca wynikiem patologicznych (nadmiernych i gwałtownych) wyładowań neuronów mózgowych. U niemowląt i dzieci stosunkowo często występują różne zaburzenia napadowe, które mogą mieć charakter sporadycznych, przygodnych lub nawracających napadów drgawkowych (padaczkowych). Występują spontanicznie i w większości przypadków nie są prowokowane bodźcami zewnętrznymi. Napady drgawek są zróżnicowane pod względem obrazu klinicznego, etiologii, odpowiedzi na leczenie, naturalnego przebiegu i późniejszego rokowania (Górecki, 2019).

**Stan padaczkowy** oznacza napad trwający co najmniej 30 minut lub serię napadów, pomiędzy którymi dziecko nie podejmuje należnych funkcji życiowych. Każdy napad padaczkowy może przejść w stan padaczkowy (Kawalec, 2013).

#### 2.1.1 Klasyfikacja

Wyróżnia się kilkadziesiąt postaci napadów padaczkowych (drgawkowych) oraz padaczek, które charakteryzują się różnymi objawami, np. krótkie - objawiające się kilkusekundową utratą świadomości, albo bez utraty świadomości - polegające na różnorodnych doznaniach i wrażeniach, oraz dłuższe napady - którym towarzyszy utrata przytomności i uogólnione drgawki. Podstawą klasyfikacji napadów jest rozpoznanie postaci klinicznej i badanie EEG. Znajomość klasyfikacji ułatwia porozumiewanie się między lekarzami oraz pozwala ustalić podstawowe leczenie i rokowanie (Kozubski, 2014).

Dotychczas opracowano wiele klasyfikacji napadów drgawkowych oraz padaczek. Wybrane, które wydają się mieć największe znaczenie w kontekście niniejszego opracowania przedstawiono poniżej.

Tab. 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych (ILAE, 2017).

Napady o ogniskowym początku	Napady o uogólnionym początku	Napady o nieznanym początku
<p><u>Początek ruchowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z automatyzmami;</li> <li>• atoniczny;</li> <li>• kloniczny;</li> <li>• napad zgięciowy;</li> <li>• hiperkinetyczny;</li> <li>• miokloniczny;</li> <li>• toniczny.</li> </ul> <p><u>Początek bez manifestacji ruchowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autonomiczny;</li> <li>• z zatrzymaniem behawioralnym;</li> <li>• poznawczy;</li> <li>• emocjonalny;</li> <li>• czuciowy.</li> </ul> <p><u>Ogniskowy z ewolucją do dwustronnego napadu toniczno-klonicznego.</u></p>	<p><u>Ruchowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toniczno-kloniczny;</li> <li>• kloniczny;</li> <li>• toniczny;</li> <li>• miokloniczny;</li> <li>• miokloniczno-toniczno-kloniczny;</li> <li>• miokloniczno-atoniczny;</li> <li>• atoniczny;</li> <li>• napad zgięciowy;</li> <li>• napad zgięciowy.</li> </ul> <p><u>Bez manifestacji ruchowej (nieświadomości):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typowy;</li> <li>• nietypowy;</li> <li>• miokloniczny;</li> <li>• z miokloniami powiek.</li> </ul>	<p><u>Ruchowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toniczno-kloniczny;</li> <li>• napad zgięciowy.</li> </ul> <p><u>Bez manifestacji ruchowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z zatrzymaniem ruchowym.</li> </ul> <p><u>Niesklasyfikowany.</u></p>

Tab. 3. Klasyfikacja padaczek wg Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej - 1985r. (Kawalec, 2013).

Padaczki	Typy	Zespoły
Zlokalizowane	Idiopatyczne	Rolandyczna, potyliczna, czytania
	Objawowe	Zapalenia mózgu, guzy mózgu
Pierwotnie uogólnione	Idiopatyczne	Noworodkowe, niemowlęce, dziecięce, młodzieńcze
	Idiopatyczne/objawowe	Zespół Westa, zespół Lennox-Gastauta, padaczka miokloniczno-astatyczna
	Objawowe	Choroby spichrzeniowe i metaboliczne
Nieokreślone	Z napadami częściowymi/uogólnionymi	Drgawki noworodkowe, zespół Landaua-Kleffnera (nabyta afazja padaczkowa), ciężka miokloniczna padaczka niemowlęca
Specjalne	-	Padaczka częściowa ciągła, napady wywołane (stres, alkohol, hormony, leki), drgawki gorączkowe*

\*drgawki gorączkowe należą obecnie do klasyfikacji padaczki, pomimo że cechuje je zupełnie inna charakterystyka neurofizjologiczna i epidemiologiczna.

Niektóre padaczki idiopatyczne, zespoły padaczkowe, a także padaczki objawowe są genetycznie uwarunkowane. Z uwagi na powyższe dokonano również podziału padaczek pod tym względem (Tab. 4).

Tab. 4. Padaczki genetycznie uwarunkowane (Kawalec, 2013).

Rodzaj padaczki	Dziedziczenie	Mutacje
Łagodne rodzinne drgawki noworodkowe	AD	20q13.3; 8q24
Łagodne rodzinne drgawki niemowlęce	AD	19q11-13
Drgawki pirydoksynozależne	AR	2q31
Niedobór biotynidazy	AR	3p25
Hiperglicynemia nieketotoksyczna	AR	9p22
Uogólniona z drgawkami gorączkowymi plus	AD	15q24; 10q2
Dziecięca z napadami nieświadomości	AD	8q24; 16q
Młodzieńcza a napadami nieświadomości	AD	15q14; 6pEJMI
Rolandyczna	AD	16p12-11.2; 15q14
Nocna z płata czołowego	AD	20q13.2; 1p21
Częściowa z napadami słuchowymi	AD	15q24; 10q24; 20q13
Częściowa z ogniskiem wędrującym	AD	2q21-q33; 22q11-q12
Łagodna rodzinna skroniowa	AD	10q2.3
Wczesne ceroidolipofuscynozy	AR	1q; 11p15; 13p21-23
Choroba Lafory	AR	6p24
Choroba Unverrichta-Lundborga	AR	21q22.3
Bezzakrętość	AR; X	17p13.3; Xq22.3-q23
Zespół łamliwego chromosomu X	X	Xq22
Stwardnienie guzowate	AD	9q34; 16p13.3
Nerwiakowłokniakowatość typu 1	AD	17q11
Zespół Angelmana	?	15q11-13

AD-autosomalne dominujące; AR-autosomalne recesywne; X-sprzężone z chromosomem X.

Drgawki noworodka można podzielić na kilka klinicznych rodzajów (Koncewicz, 2002):

- napady kloniczne ograniczone lub połowiczne;
- napady bezpostaciowe - wędrujące;
- napady z automatyzmami (ruchy przypominające jazdę na rowerze, pływanie, wiosłowanie);
- napady miokloniczne;
- akinetyczne z objawami wegetatywnymi;
- nawracające drgawki toniczne, kloniczne lub toniczno-kloniczne.

**Napady padaczkowe o uogólnionym początku** są to napady, w których dochodzi do wyładowań padaczkowych w obu półkulach mózgowych jednocześnie. Mogą one przebiegać z drgawkami lub bez i obejmują (Kozubski, 2014):

- napady nieświadomości - występujące głównie u dzieci i młodzieży. Trwają do 30 sekund i polegają na nagłej utracie świadomości bez upadku pacjenta, ze zneruchomieniem. Po napadzie chory podejmuje przerwana czynność;
- napady atoniczne - polegające na nagłej utracie napięcia mięśniowego, mogącej prowadzić do gwałtownego upadku, czego konsekwencją może być uraz głowy;
- napady miokloniczne - występujące głównie u dzieci i młodzieży, polegają na krótkich gwałtownych zrywaniach mięśniowych (szarpnięcia-mioklonie). Szarpnięcia występują najczęściej nad ranem, po nieprzespanej nocy. Mogą dotyczyć rąk - wypadanie przedmiotów, lub nóg - nagłe upadki na kolana. Trwają 1-5 sekund. Niekiedy szarpnięcia występują w seriach, podczas których chory nie traci świadomości;
- napady toniczno-kloniczne - mogą występować w każdym wieku. Towarzyszy im często utrata przytomności, trwająca od 1 do 3 minut. Napad rozpoczyna się krzykiem, tułów i głowa układają się odgięciowo, a kończyny są wyprostowane i skręcone do wewnątrz. Dłonie są zaciśnięte, gałki oczne skierowane ku górze. Fazie tonicznej towarzyszy bezdech, sinica. Trwa ona ok. 30 sekund, po czym następuje głęboki wdech i zaczyna się faza kloniczna (drgawki). W czasie napadu źrenice są szerokie, nie reagują na światło. Wzrasta ciśnienie krwi i przyspiesza czynność serca, pojawia się ślinotok. Faza kloniczna trwa ok. 2 minut, po czym następuje faza głębokiego snu. Czasami dochodzi do przygryzienia języka i oddania moczu. Towarzyszą temu zmiany w zapisie EEG. Przed wystąpieniem objawów klinicznych rejestrowano w prawej okolicy czołowo-przedszkroniowej czynność nieregularnych fal theta o narastającej amplitudzie, a następnie czynność napadową fal theta i ostrych. W trakcie fazy tonicznej w zapisie obecne są artefakty ruchowe i mięśniowe. Po ustąpieniu objawów klinicznych obserwowano uogólnione zwolnienie czynności podstawowej (występuje zaraz po napadzie uogólnionym).

Jedne z najpopularniejszych rodzajów drgawek występujące u dzieci (od 3 miesiąca do 5 roku życia), czyli drgawki gorączkowe można także podzielić na proste (napad uogólniony, trwający <10 minut oraz pojedynczy napad w trakcie jednego epizodu gorączkowego) i złożone (morfologia ogniskowa napadu, napad trwający >10 minut oraz więcej niż 1 napad w trakcie jednego epizodu gorączkowego) (Mastrangelo, 2014).

## 2.1.2 Etiologia i patogeneza

Patogeneza napadów drgawkowych jest złożona i zwykle związana z wzajemnym oddziaływaniem wielu czynników, obejmujących indywidualną i rodzinną podatność, modyfikacje odpowiedzi immunologicznej, regulację pobudliwości neuronalnej, a także czynniki egzogenne (MP, 2015). Najczęstszymi zaburzeniami drgawkowymi, występującymi we wczesnym dzieciństwie (od 3 miesiąca do 5 roku życia) są drgawki gorączkowe (Mastrangelo, 2014).

Wyładowanie padaczkowe oraz napad padaczkowy jest właściwością zarówno zdrowej, jak i chorej komórki nerwowej. Napad padaczkowy (drgawkowy) jest odzwierciedleniem gwałtownego i nadmiernego wyładowania komórki w wyniku depolaryzacji błony komórkowej. Ognisko padaczkowe to grupa neuronów generująca okresowo napadową czynność bioelektryczną w formie napadowych wyładowań depolaryzacyjnych (ang. *paroxysmal depolarization shift*; PDS) generujących (po osiągnięciu pewnej „masy krytycznej” neuronów) kliniczny napad padaczkowy (Kozubski, 2014).

Tradycyjnie padaczki dzieli się na pierwotne, czyli idiopatyczne, samoistne (o nieustalonym dotychczas przyczynie) i wtórne (objawowe, występujące w przebiegu określonych uszkodzeń np. po urazach głowy) (Latkowski, 2017). Zgodnie z obecnym stanem wiedzy padaczki idiopatyczne mają podłoże genetyczne. Źródłem padaczek objawowych jest znana przyczyna - np. wada mózgu (Padaczka 2020). U dzieci z padaczką idiopatyczną wynik badania neurologicznego jest prawidłowy, a w pozostałych typach stwierdza się cechy encefalopatii lub ogniskowe objawy neurologiczne (Kawalec, 2013).

O **stanie padaczkowym** mówi się wtedy, gdy po jednym napadzie chory nie odzyskuje świadomości i po kilku czy kilkunastu minutach następuje kolejny napad. Może być on pierwszym objawem padaczki i zazwyczaj jest wynikiem uszkodzenia mózgu (guz mózgu, zapalenie, udar mózgu). Częściej jednak występuje u osób, które mają padaczkę. W takiej sytuacji, najczęstszą przyczyną zarówno u dzieci, jak i dorosłych, jest nagłe przerwanie leczenia lub znaczne jego ograniczenie (Kozubski, 2014).

Sama etiologia stanu padaczkowego może być różna, ich źródłem mogą być: naczyniowy, krwotoczny udar mózgu, toksyny, infekcje, przyczyny autoimmunologiczne lub pourazowe (PTE, 2018). W przypadku drgawek o wczesnym początku, za przyczynę przyjmuje się m.in. zwiększoną pobudliwość i ilość receptorów glutaminergicznych, NMDA i AMPA, słaby rozwój hamujących włókien projekcyjnych istoty czarnej (Terczyńska, 2018).

## 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Ze względu na charakter, napady drgawkowe można podzielić na padaczkowe i niepadaczkowe. W niepadaczkowych stanach napadowych nie ma zaburzonej czynności bioelektrycznej mózgu i w niektórych sytuacjach mogą wystąpić drgawki. Rodzaj napadu zazwyczaj związany jest z okresem rozwojowym dziecka. Reaktywność dojrzewającej struktury i funkcji mózgu jest zależna od niewyrównanej homeostazy ustrojowej. Niedojrzałość połączeń komórek i dróg nerwowych ogranicza wyładowania i zapobiega ich rozprzestrzenianiu się. Wraz z rozwojem synaps pobudzających, warunkujących

występowanie i szerzenie się czynności bioelektrycznej mózgu, rozwija się zdolność do uogólniania się napadów drgawkowych i obniża się próg drgawkowy (już między 4 a 6 miesiącem życia) (Gieruszczak-Białek, 2012).

W okresie noworodkowym i wczesno niemowlęcym często pojawiają się napady drgawkowe niewystępujące w późniejszym okresie. Trudności w diagnozowaniu i klasyfikowaniu drgawek w tym okresie życia wynikają z niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Napady drgawkowe noworodka charakteryzują się dużą zmiennością lokalizacji i krótkim okresem trwania (są to tzw. napady wędrujące) (Gieruszczak-Białek, 2012).

Uogólnione napady toniczno-kloniczne u dzieci występują dosyć rzadko (Gieruszczak-Białek, 2012).

Napady kloniczne są ograniczone, dotyczyć mogą twarzy, kończyny, palców, mogą zmieniać w czasie napadu lokalizację i stronę, rzadko rozprzestrzeniają się na całą połowę ciała. Napady te mogą mieć charakter wielogniskowy. Kloniczne napady wymagają różnicowania z ruchami klonicznymi u dzieci nadpobudliwych oraz z zaburzeniami pozapiramidowymi (Koncewicz, 2002).

Mioklonie są rzadziej obserwowane u noworodka, charakteryzują się pojedynczymi lub powtarzającymi się skurczami zgięciowymi mięśni ramion, karku. Napady te mogą przypominać odruch Moro<sup>1</sup> i wyprzedzać wystąpienie napadów skłonów (Gieruszczak-Białek, 2012).

Napady toniczne z kolei charakteryzują się odgięciem głowy ku tyłowi, wyprostem i uniesieniem kończyn (czasami zgięciem kończyn górnych i wyprostem kończyn dolnych), skrętem głowy i oczu. Czasami pojawia się drganie powiek, oczopląs oraz nagłe zaburzenia oddechu, zaburzenia naczynioruchowe (Gieruszczak-Białek, 2012).

U dzieci między 6 miesiącem, a 5 rokiem życia względnie częstym zjawiskiem są drgawki gorączkowe (DG), które jak sama nazwa wskazuje, są związane z gorączką (>38°C) (Gieruszczak-Białek, 2012). Zazwyczaj nie są związane z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego lub ostrymi zaburzeniami równowagi elektrolitowej (Mastrangelo, 2014). Występują u ok. 5% dzieci. Drgawki te przypominają napad padaczki, dziecko jest nieprzytomne, tzn. nie ma z nim kontaktu, występują uogólnione drgawki całego ciała (tułów, kończyn). Niekiedy zdarza się, że w ich przebiegu nie obserwuje się charakterystycznych ruchów (wyrzutów tułowia i kończyn), a jedynie zeszywnienie, prężenie, zsinienie i ślinotok (Gieruszczak-Białek, 2012).

Niekiedy objawy są trudne do jednoznacznego określenia lub stanowią zespoły (Kawalec, 2013). Na ich podstawie opracowano klasyfikację padaczki Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (patrz Tab. 2).

Obecnie padaczki klasyfikuje się także zgodnie z ich naturalnym przebiegiem, a więc na zlokalizowane lub uogólnione, samoograniczające się lub ciągłe. W wieku rozwojowym cechą charakterystyczną jest występowanie zespołów padaczkowych, które charakteryzują się swoistymi cechami klinicznymi i elektroencefalograficznymi. Mogą mieć charakter zarówno idiopatyczny, jak i objawowy, czego przykładem jest niemowlęcy zespół Westa (w większości przypadków objawowy) z napadami skłonów i hipsarytmią w zapisie EEG (Kawalec, 2013).

---

<sup>1</sup> reakcja noworodka na zagrożenie, polegająca na nagłym (gwałtownym) rozłożeniu rąk na boki (MP, 2013).

---



## **Powikłania**

Drgawki noworodkowe mogą prowadzić do uszkodzenia mózgu. Podczas napadu drgawkowego może dochodzić do uszkodzania struktur limbicznych oraz powiązanych z nimi obszarów wzgórza i mózdzku, co dodatkowo nasila drgawki (Terczyńska, 2016).

Na skutek napadów drgawkowych i związaną z nimi utratą przytomności, może dochodzić do urazów głowy, które mogą z kolei prowadzić do uszkodzenia mózgu (Grochmal-Bach, 2003).

Drgawki gorączkowe związane są z niebezpieczeństwem rozwoju padaczki. Ryzyko to jest największe u dzieci do 14 roku życia oraz z wcześniejszymi epizodami złożonych drgawek gorączkowych (MP, 2015). Wyniki różnych prospektywnych badań kohortowych pozwoliły na oszacowanie ryzyka wystąpienia padaczki u dzieci, które doświadczyły uprzednio DG - wynosi ono 2-7% (Neligan, 2012). W wielu przypadkach skłonność do wystąpienia padaczki jest uwarunkowana genetycznie i pojawia się częściej u dzieci, których bliscy doświadczały wcześniejszych zaburzeń neurologicznych, neurorozwojowych, DG złożonych oraz obecności wyładowań padaczkopodobnych w EEG (Wo, 2013).

Niekiedy, szczególnie u chorych na padaczkę, mogą występować zaburzenia psychiatryczne tj. amnezja czy silne pobudzenia zwane *furore epilepticus*, pojawiające się po napadzie. Wykazano również, że w przebiegu padaczek niekiedy występują zespoły psychotyczne tj. psychozy z jakościowymi zaburzeniami świadomości, psychozy z kręgu cyklofrenicznego (zespoły depresyjne i maniakalne), psychozy z kręgu schizofrenicznego i inne powikłania (Grochmal-Bach, 2003).

Przedłużony napad ogniskowy powoduje porażenie Todda (utrzymujące się przez kilka minut lub godzin), a nawet trwałe ogniskowe uszkodzenie mózgu. W bardzo rzadkich przypadkach stan padaczkowy może prowadzić do zgonu (Kawalec, 2013). Niekiedy na skutek napadu drgawkowego (padaczkowego) dochodzi do nagłej śmierci, określanej mianem SUDEP (ang. *Sudden Unexplained Death*).

## **Rokowania**

U 70% dzieci z padaczką rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny (Kawalec, 2013).

U dzieci w wieku przedszkolnym może występować zespół Lennox-Gastauta, w który przechodzi część z wcześniejszych zespołów Westa. W obydwu tych zespołach rokowanie nie jest korzystne co do rozwoju psychoruchowego i intelektualnego, a nawet wiąże się z ich degradacją. W późniejszych zespołach padaczkowych (padaczka miokloniczno-astatyczna, padaczki dziecięca i młodzieńcza z napadami nieświadomości oraz miokloniczna młodzieńcza) rokowanie jest dobre. Zatem wczesne zachorowanie na padaczkę nie jest z reguły korzystne (Kawalec, 2013).

Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie. Odnalezione w ramach publikacji Hauser 2008 badania populacyjne wskazują na standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. standardized mortality ratio, SMR) w zakresie 1,6-149,1 dla wszystkich analizowanych napadów drgawkowych (bez względu na typ). Obserwowano również wyższą śmiertelność u osób młodszych oraz u osób z napadami objawowymi. Różnice w SMR pochodzących z różnych badań można częściowo tłumaczyć różnymi populacjami, metodologią badania oraz uwzględnieniem ostrych napadów objawowym i napadów nawracających (Hauser 2008).

## 2.1.4 Rozpoznawanie

Drgawki u noworodków należy zawsze traktować jako stan krytyczny i podjąć odpowiednie działania diagnostyczne. W niektórych przypadkach ich wystąpienie świadczy o padaczce (Terczyńska, 2016).

Padaczka wymaga różnicowania z drgawkami gorączkowymi (DG), które występują u około 5% populacji dziecięcej. Występują one rodzinnie i ustępują zazwyczaj do 7 roku życia. U dzieci z tym typem drgawek (uogólnionych toniczno-klonicznych, trwających 3-5 minut) osobniczy wywiad neurologiczny, zapis EEG i rozwój umysłowy nie odbiegają od normy (Kawalec, 2013).

W diagnostyce padaczek używane są techniki neurofizjologiczne i neuroobrazowania strukturalnego oraz funkcjonalnego. Stosuje się MR (rezonans magnetyczny) mózgu (tomografia komputerowa może dawać fałszywe wyniki). W przypadku uzyskania ujemnego wyniku MR warto rozważyć zastosowanie technik funkcjonalnego obrazowania (SPECT<sup>2</sup>, PET<sup>3</sup>, HMRS<sup>4</sup>, FMR<sup>5</sup>). Do technik neurofizjologicznych należy przede wszystkim klasyczny zapis EEG z odprowadzeń powierzchniowych, a także wideo EEG i badania polisomnograficzne (Kawalec, 2013). Badanie EEG może wykazać w okresie międzynapadowym znaczące zmiany, takie jak napadowe wyładowania różnych fal wolnych, iglice, zespół iglicy fali wolnej. Prawidłowy międzynapadowy obraz EEG nie wyklucza całkowicie padaczki oraz odwrotnie - sama obecność zmian EEG nie świadczy jednoznacznie o rozpoznaniu padaczki, jeśli pacjent nie ma napadów padaczkowych (Latkowski, 2017).

Jako uzupełnienie rutynowego badania EEG zwykle stosuje się monitorowane badanie (całodobowe) oraz wideometrię. Niezwykle ważne jest również ustalenie podłoża padaczki (czy ma ona charakter idiopatyczny czy objawowy) na podstawie badania obrazowego (Latkowski, 2017).

Napady drgawkowe należy różnicować również z omdleniem neurokardiogenym, które stanowi dość często przyczynę hospitalizacji dzieci. Jest to zaburzenie wymagające szczególnej czujności oraz metod diagnostycznych tj.: EKG, EEG, testu pochyleniowego, Dopplera przezczaszkowego i innych metod oceny układu wegetatywnego. Niekiedy schorzenie to wymaga leczenia kardiologicznego i kardiochirurgicznego (Kawalec, 2013).

## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Padaczka, nazwana przez Hipokrates „wielką chorobą” dotyka aż 50 mln ludzi na świecie (Padaczka 2020). Napady drgawkowe występują u ok. 1% populacji, z czego w ok. 80% przypadków u osób przed osiągnięciem 20 roku życia (populacja pediatryczna). **Można zatem przyjąć, że padaczka stanowi chorobę społeczną (Górecki, 2019).**

---

<sup>2</sup> tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, ang. *single photon emission computed tomography*

<sup>3</sup> pozytonowa tomografia emisyjna, ang. *positron emission tomography*

<sup>4</sup> protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, ang. *1H magnetic resonance spectroscopy*

<sup>5</sup> funkcjonalny rezonans magnetyczny

---

Aktualnie padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe, czasem jako pierwszą manifestację choroby (Kawalec, 2013). 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę (PTE, 2018).

Konwulsyjny stan padaczkowy (CSE, ang. *convulsive status epilepticus*) jest najczęstszym i najpoważniejszym stanem neurologicznym u dzieci. Historycznie konwulsyjny stan padaczkowy definiowano jako drgawki trwające co najmniej 30 minut, z kolei dowody naukowe sugerują, że drgawki trwające co najmniej 5 minut wymagają leczenia. Zdaniem autorów badania epidemiologicznego Mitchell 2021 częstość występowania i rozpowszechnienie CSE zgodnie obecną definicją ILAE nie jest znana. Wyniki kohortowego badania przeprowadzonego w Szkocji w populacji dzieci przyjętych na pediatryczne oddziały ratunkowe wskazują, że roczna chorobowość CSE wynosi ok. 0,81 [95%CI: 0,72; 0,91] na 1 000 dzieci w wieku od 0 do 14 lat (Mitchell, 2021).

Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje ok. 300 tysięcy osób i liczba ta stale rośnie (Padaczka 2020). W około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% - do 11 roku życia, w 70% - do 14 r. ż., i w ok. 80% - do 20 r. ż. (Górecki, 2019). Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych (Martuzalska, 2015).

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

Tab. 5. 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
Francja	0,27	3,24
Włochy	0,37	4,44
Szwajcaria	0,32	3,84

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie. Najczęściej z powodu napadów padaczkowych cierpią najmłodszy, w pierwszej dekadzie życia (14, /100 000), oraz najstarsi pacjenci w wieku >60 lat. (PTE, 2018).

Dostępne doniesienia dla północnego Londynu wskazują, że współczynnik zachorowalności na konwulsyjny stan padaczkowy u dzieci wynosi 18-20/100 000/rok i jest wyższy niż w przypadku dorosłych (4-6/100 000/rok) (Novorol, 2007). W badaniu NLSTEPSS (*North London Status Epilepticus in Childhood Surveillance Study*) przeprowadzonym w celu oceny występowania stanu padaczkowego w populacji pediatrycznej w Londynie, największy współczynnik zachorowalności odnotowano dla dzieci poniżej 1 roku życia. Wyniósł on 51/100 000/rok (Chin, 2006), czyli ponad 2 razy więcej niż sugerują dane obejmujące cały okres dzieciństwa. Zaobserwowano również spadek liczby nowych przypadków

konwulsyjnego stanu padaczkowego wraz z wiek chorych. Współczynnik zachorowalności wyniósł: 29/100 000/rok w przypadku dzieci w wieku 1-4 lat, 9/100 000/rok u dzieci w wieku 5-9 lat i 2/100 000/rok u dzieci w wieku 10-15 lat (Chin, 2006). Obserwowana dysproporcja ukazująca znacznie częstsze występowanie omawianego schorzenia u noworodków i niemowląt tłumaczona jest niedojrzałością mózgu (przewaga neurotransmisji aktywującej nad hamującą), czy wrodzonymi i metabolicznymi schorzeniami występującymi w tej grupie wiekowej (Millichap, 2007).

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych liczba stanów padaczkowych występujących u dzieci stale rośnie - w latach 1979-2010 r. odnotowano wzrost liczby nowych przypadków z 3,5 na 12,5 w przeliczeniu na 100 000 osób rocznie. Większą zachorowalność obserwowano wśród chorych rasy czarnej (13,7/100 000) w porównaniu do chorych rasy białej (6,9/100 000). Szacunkowa śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła ok. 9,2% i nie obserwowano istotnych zmian w czasie trwania badania. Pomimo stosunku niższej zachorowalności wśród chorych rasy białej, szacunkowa śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie chorych była większa niż u chorych rasy czarnej (10% vs 7,4%; Dham, 2014).

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2021 r. (stan na 30.06.2021 r.) dotyczących liczby ludności w Polsce w podziale ze względu na wiek (GUS 2021), częstości występowania padaczki u dzieci w wieku poniżej 18 lat oraz odsetka chorych z padaczką, u których występują napady drgawkowe/stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego (leki przeciwpadaczkowe) oszacowano liczbę chorych w wieku <18 lat z występującymi napadami drgawkowymi (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem).

[REDAKCE]

Z informacji dotyczących dzieci hospitalizowanych w oddziałach pediatrycznych Specjalistycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu z powodu drgawek gorączkowych, wynika, że drgawki gorączkowe (w momencie przeprowadzenia badania) stanowią aż 82,63% wszystkich napadów drgawkowych u dzieci od 6 miesiąca do 5 roku życia.

Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczenia (Terczyńska, 2018).

### **Obciążenie chorobą**

Dzieci, u których występują napady drgawkowe, niekiedy opuszczają zajęcia szkolne, obozy, czy kolonie letnie oraz nie wolno im uczestniczyć w zabawach rówieśniczych bądź też w późniejszym wieku nie mogą wybrać zawodu zgodnego z zainteresowaniami. Osoby z otoczenia chorego zazwyczaj boją się samego widoku napadu drgawkowego, a obawy te często przenoszone są na chorego nawet gdy w danej chwili nie przejawia on żadnych zaburzeń. Niekiedy prowadzi to do urojeń o charakterze prześladowczym - chory myśli, że wszyscy są do niego wrogo nastawieni. Zaburzenia w sferze emocjonalno-społecznej, których doświadczają chore dzieci, często są więc skutkiem niewłaściwego postępowania z chorym oraz restrykcji i ograniczeń jego aktywności fizycznej, z uwagi na możliwość wystąpienia napadu, a także negatywnego nastawiania otoczenia i dyskryminacji. Zdarza się, że rodzice

nie są w stanie zapewnić dziecku odpowiedniego komfortu psychicznego. Dziecko bez poczucia bezpieczeństwa może przejawiać reakcje agresywne lub uogólnioną postawę lękową wobec otoczenia. Może to skutkować poczuciem izolacji, brakiem poczucia własnej wartości oraz wiary we własne możliwości psychiczne i fizyczne. U chorych może występować również lęk przed samym napadem, związaną z nim utratą świadomości oraz niebezpieczeństwem powstania urazu w czasie napadu drgawkowego (Grochmal-Bach, 2003).

Zastosowane leczenie farmakologiczne, niezwykle istotne w przypadku padaczek, jest często ściśle powiązane z nastrojem oraz sprawnością intelektualną dziecka. Niektórzy z pacjentów, szczególnie młodzież, źle tolerują fakt regularnego przyjmowania leków. Wzmaga się u nich wtedy poczucie nieustannego przypominania o obecności choroby, co wyróżnia ich w sposób negatywny na tle rówieśników (Grochmal-Bach, 2003).

Postawienie rozpoznania padaczki wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów, stygmatyzacją, ograniczeniami społecznymi. Ponadto leczenie padaczki jest długotrwałe, niekiedy trwające całe życie, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych i negatywnego wpływu leków przeciwpadaczkowych na stan ogólny chorych. U pacjentów z padaczką występuje zwiększone ryzyko rozwoju chorób współwystępujących, obniżających jakość życia (depresja, urazy głowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu lub niepełnosprawność intelektualna) (Słowińska, 2017).

Występowanie napadów drgawkowych u dzieci wiąże się często z koniecznością hospitalizacji, zwłaszcza u najmłodszych, co jest dodatkowym obciążeniem dla całej rodziny (Mastrangelo, 2014). Zgodnie z badaniem populacyjnym przeprowadzonym w Niemczech na podstawie danych z ubezpieczeń zdrowotnych, mediana długości pobytu w szpitalu dla wszystkich przypadków stanu padaczkowego wyniosła 7 dni (odpowiednio średnia długość pobytu wyniosła 19,8 dni). Długość pobytu chorego w szpitalu wydłużała się nawet do 12 dni (mediana, średnia - 20,2) lub 44,5 dni (median; średnia - 71,8) w przypadku odpowiednio opornych lub superopornych stanów padaczkowych (Schubert-Bast, 2019). Wyniki badania przeprowadzone w Niemczech są spójne z wynikami retrospektywnego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych dotyczącego populacji dzieci i młodzieży, w którym średnia długość pobytu w szpitalu z powodu wystąpienia stanu padaczkowego wyniosła 20 dni, a średni długość pobytu na oddziale intensywnej opieki - 12 dni (Beg, 2017)

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2020 r. (NFZ, 2020) kwota refundacji diazepamu podawanego doodbytniczo, tj. jedyne leku finansowanego ze środków publicznych w Polsce w leczeniu drgawek, u dzieci w wieku <18 lat wyniosła 432,4 tys. PLN (w tym: 114,4 tys. PLN dla preparatu Relsed 2 mg/ml i 317,9 tys. PLN dla preparatu Relsed 4 mg/ml), dopłata pacjentów - 183,8 tys. PLN (w tym: 137,0 tys. PLN dla preparatu Relsed 2 mg/ml i 46,8 tys. PLN dla preparatu Relsed 4 mg/ml).

## 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

W postępowaniu ratunkowym w przebiegu napadu padaczkowego istotną rolę odgrywają aspekty związane z utratą świadomości oraz uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, ponieważ stanowią one bezpośrednie zagrożenie życia. Zagrożenie wynika z ryzyka urazu (zwłaszcza głowy) przy upadku oraz upośledzenia czynności oddechowej (Górecki, 2019).

Leczenie padaczki w większości przypadków ma charakter farmakologiczny, w niektórych neurochirurgiczny, a w wyjątkowych inny (dieta, leki wspomagające, neurostymulatory). Jego celem jest przerwanie napadu drgawkowego, co należy osiągnąć przy zastosowaniu monoterapii kontrolowanej poziomem leku w surowicy krwi. Taka metoda wykazuje skuteczność u ok. 70% dzieci. U pozostałych stosuje się terapię dwulekową lub nawet wielolekową (MP, 2015; Kawalec, 2013).

Postępowanie w trakcie napadu drgawkowego obejmuje (Górecki, 2019; MP, 2015; Mastrangelo, 2014):

- odpowiednie zabezpieczenie dziecka przed dodatkowym urazem (w szczególności głowy np. poprzez podłożenie pod nią ręcznika) oraz w miarę możliwości, udrożnienie dróg oddechowych;
- w sytuacji drgawek trwających >5 minut - podanie jednego z dożylnych leków przeciwdrgawkowych (o ile to możliwe):
  - diazepam w dawce 0,2-0,3 mg/kg mc. *i.v.*;
  - klonazepam w dawce 0,01-0,03 mg/kg mc. *i.v.*;
  - midazolamu w dawce 0,05-0,15 mg/kg mc. *i.v.*
- w sytuacji drgawek trwających >5 minut - jeśli podanie jednego z dożylnych leków przeciwdrgawkowych nie jest możliwe - należy zastosować:
  - midazolam donosowo lub **na błonę śluzową policzka**, w dawce 0,2-0,4 mg/kg mc.;
  - diazepam doodbytniczo w dawce 0,5 mg/kg mc. (wlewka doodbytnicza: <3. rż.: 5 mg; >3. rż.: 10 mg).
- należy wykluczyć gorączkę i hipoglikemię jako przyczynę drgawek:
  - w przypadku hipoglikemii zalecane jest podanie glukozy w dawce 0,2-0,5 g/kg mc. *i.v.*;
  - w przypadku gorączki należy obniżyć temperaturę metodami farmakologicznymi lub fizykalnymi np. poprzez podanie ibuprofenu (dawka: 7-10 mg/kg mc.) lub paracetamolu (dawka: 25-30 mg/kg mc.) w czopku (Gontko-Romanowska 2, 2016). Drgawki gorączkowe mogą, aczkolwiek nie muszą powtórzyć się podczas kolejnego epizodu gorączki;
- w sytuacji drgawek trwających 30-90 minut, w warunkach szpitalnych zalecane jest podanie fenytoiny/fosfenytoiny, fenobarbitalu, walproinianu, lewetiracetamu lub lakozamidu;
- w sytuacji drgawek opornych na leczenie (utrzymujących się >90) minut należy podać leki anestetyczne.

Podczas napadu nie wolno podawać dziecku żadnych środków doustnych (Gieruszczak-Białek, 2012).

W przypadku padaczki lekoopornej niekiedy stosuje się dietę ketogenną, mającą za zadanie zakwaszenie organizmu i zmniejszenie pobudliwości bioelektrycznej mózgu. W wybranych przypadkach stosuje się ACTH, TRH, prednizon oraz acetazolamid (Kawalec, 2013).

## 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, opracowane przez:

- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018);
- Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2021);
- Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne, ang. *American Epilepsy Society* (AES, 2016).

### 2.1.7.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE 2018)

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii z 2018 roku (PTE, 2018), dotyczące postępowania w przypadku przedłużających się napadów toniczno-klonicznych u dzieci rekomendują podawanie benzodiazepin jako pierwszej linii leczenia. W przypadku ich nieskuteczności zalecane jest stosowanie leków drugiego rzutu, zwykle już w warunkach szpitalnych. W sytuacji kiedy konieczne jest wdrożenie terapii trzeciego rzutu, stan pacjenta musi być monitorowany na oddziale intensywnej terapii.

W przypadku drgawek trwających >5-30 min rekomendowane jest podawanie:

- diazepamu:
  - *i.v.* w dawce 0,2-0,3 mg/kg mc. (lub 1 mg/rok życia);
  - doodbytniczo w dawce:
    - 5 mg (u dzieci w wieku 1-3 lata o masie ciała >10 kg);
    - 10 mg (u dzieci w wieku >3 lata o masie ciała >15 kg).
- klonazepamu *i.v.* w dawce 0,5 mg;
- lorazepamu *i.v.* w dawce 0,05-0,1 mg/kg mc.;
- midazolamu:
  - dożylnie:
    - w dawce 2,5 mg u dzieci poniżej 1 roku życia;
    - w dawce 5 mg u dzieci między 1 a 5 rokiem życia;
    - w dawce 7,5 mg u dzieci między 5 a 10 rokiem życia;
    - w dawce 10 mg (lub 0,1-0,2 mg/kg mc.) po 10 roku życia.
  - domięśniowo w dawce 0,2 mg/kg mc.;
  - **podjęzykowo** w dawce 0,5 mg/kg mc.;
  - donosowo w dawce 0,2 mg/kg mc.

Z uwagi na efekty uboczne, związane z podaniem benzodiazepin *i.v.*, ważne jest określenie, czy pacjentowi zostały podane uprzednio benzodiazepiny *i.v.* oraz czy pacjent przyjmował je wcześniej w formie doustnej. Opisane leki należy więc podawać powoli, jednocześnie

monitorując pacjenta. Chorego należy ponadto jak najszybciej przetransportować na najbliższy oddział neurologiczny.

W przypadku drgawek trwających 30-60 min należy zastosować:

- fenytoinę w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 20 mg/kg mc. (do maksymalnie 35 mg/kg mc.); nie należy przekraczać maksymalnej dobowej dawki 2000 mg; lek może być podawany również doustnie;
- fosfenytoinę - dożylnie lub domięśniowo;
- kwas walproinowy (VPA) *i.v.* w dawce 20-40 mg/kg mc. (podawany z szybkością 6 mg/kg/min.);
- fenobarbital *i.v.* w dawce 20-30 mg/kg mc. (podawany w bolusie z szybkością 50-100 mg/min., do maksymalnie 700 mg w ciągu 7 minut); w trakcie podawania *bolusu* należy monitorować oddech oraz ciśnienie krwi;
- wodzian chloralu podawany doodbytniczo w dawce 0,3-0,5 ml/kg mc., rozpuszczonej w oleju roślinnym w stosunku 1:1; dawkę tę można powtórzyć po 20 minutach.

W przypadku drgawek trwających >60 min należy zastosować:

- tiopental *i.v.* podawany w bolusie w dawce 3-5 mg/ kg mc. (z szybkością 3-7 mg/kg/min) oraz dodatkowych dawkach 1-2 mg/kg mc. podawanych co 2-3 min. do czasu ustąpienia drgawek;
- pentobarbital *i.v.* podawany w bolusie w dawce 10-15 mg/ kg mc. (z szybkością 0,5-1 mg/kg/h);
- midazolam *i.v.* podawany w bolusie w dawce 0,2 mg/ kg mc. (z szybkością 0,05-0,4 mg/kg/h);
- propofol *i.v.* podawany w bolusie w dawce 2-3 mg/ kg mc. (z szybkością 2-10 mg/kg/min) oraz dodatkowych dawkach 1-2 mg/kg mc. do czasu ustąpienia drgawek.

W przypadku skrajnych stanów padaczkowych, w których zastosowanie leków trzeciego rzutu nie przynosi oczekiwanych rezultatów (>24h) można rozważyć:

- dodanie dodatkowych leków antyepileptycznych (przy jednoczesnej kontynuacji znieczulenia ogólnego) tj.: levetiracetamu, topiramatu, okskarbazepiny czy lakozamidu bądź wdrożenie już stosowanych, ale w wyższych dawkach;
- stymulację nerwu błędnego;
- zabieg chirurgiczny:
  - wycięcie ogniska padaczkorodnego;
  - hemisferektomię;
  - kalozotomię.

### **2.1.7.2 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE 2021)**

Poniżej przedstawiono aktualne wytyczne NICE z 2012 r. (zaktualizowane w roku 2021), dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dzieci (NICE 2021).



Wytyczne NICE podkreślają, że strategia leczenia przeciwpadaczkowego powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta z uwzględnieniem typu drgawek, przyjmowanych leków, wieku, stylu życia i preferencji pacjenta bądź jego opiekunów.

W przypadku przedłużających (>5 minut) lub powtarzających się (wystąpienia  $\geq 3$  epizodów w ciągu godziny) stanów drgawkowych należy zastosować **midazolam podpoliczkowo** bądź diazepam doodbytniczo u dzieci, młodzieży i dorosłych, u których wystąpił poprzednio epizod przedłużających się lub powtarzających drgawek;

**Midazolam podawany podpoliczkowo jest zalecanym lekiem pierwszego rzutu.** W przypadku braku jego dostępności bądź indywidualnych preferencji należy zastosować diazepam *p.r.* (*per rectum*). W sytuacji gdy istnieje możliwość podania dożylnego przy jednoczesnym monitorowaniu funkcji życiowych, można rozważyć lorazepam *i.v.*

Należy wezwać ambulans w sytuacji gdy:

- po co najmniej 5 minutach po wdrożeniu leczenia przeciwpadaczkowego drgawki nie ustępują;
- chory doświadcza częstych epizodów padaczkowych lub ma konwulsyjny stan padaczkowy;
- istnieją trudności w ocenie i monitorowaniu stanu zdrowia chorego w trakcie napadu drgawkowego.

Postępowanie szpitalne w konwulsyjnym stanie padaczkowym w przypadku leczenia drgawek toniczno-klonicznych u dzieci, młodzieży i dorosłych obejmuje:

- wykonanie następujących czynności:
  - udrożnienie dróg oddechowych;
  - podanie tlenu;
  - ocenę funkcji serca oraz układu oddechowego;
  - pomiar stężenia glukozy ;
  - umożliwienie dostępu dożylnego.
- zastosowanie lorazepamu *i.v.* bądź diazepamu *i.v.* (jeśli lorazepam nie jest dostępny) lub midazolamu podpoliczkowo, jeśli dożylne podanie leków jest z jakichś względów niemożliwe; dopuszczalne jest podanie maksymalnie 2 dawek leku pierwszego rzutu;
- podanie *i.v.* fenobarbitalu lub fenytoiny jako leków drugiego rzutu w sytuacji, gdy poprzednie terapie nie przyniosły oczekiwanych rezultatów;
- w przypadku opornych drgawek konwulsyjnych należy podać *i.v.* midazolam lub tiopental sodowy (stan chorego powinien być uważnie monitorowany w tym m.in.: poziom podanych AED we krwi);
- w celu wdrożenia leków trzeciego rzutu zalecana jest konsultacja anestetyczna i indywidualny dobór środków.

Dostępne są również wytyczne NICE w odniesieniu do szczególnych przypadków terapii napadów drgawkowych u dzieci i młodzieży <18 roku życia takich jak np.: osoby z trudnościami w nauce, osoby należące do innych grup etnicznych, dziewczęta w ciąży czy

po urodzeniu dziecka. Z uwagi na cel niniejszego opracowania mają one jednak znikome znaczenie i nie zostały szczegółowo omówione.

### 2.1.7.3 Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego (AES 2016)

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego (ang. *American Epilepsy Society*) leczenie stanu padaczkowego, w zależności od czasu jego trwania, powinno obejmować następujące etapy:

- fazę stabilizacji (czas trwania drgawek: 0-5 minut) - początkowe postępowanie ratunkowe oraz wstępna ocena i monitorowanie stanu pacjenta;
- fazę początkową (czas trwania drgawek: 5-20 minut) - podanie rekomendowanych leków pierwszego rzutu - benzodiazepin:
  - midazolamu *i.m.* (10 mg gdy mc. >40 kg, 5mg gdy 13kg <mc. <40kg);
  - lorazepamu *i.v.* (0,1 mg/kg mc. do max. 4 mg w pojedynczej dawce);
  - diazepamu *i.v.* (0,15-0,2 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce);

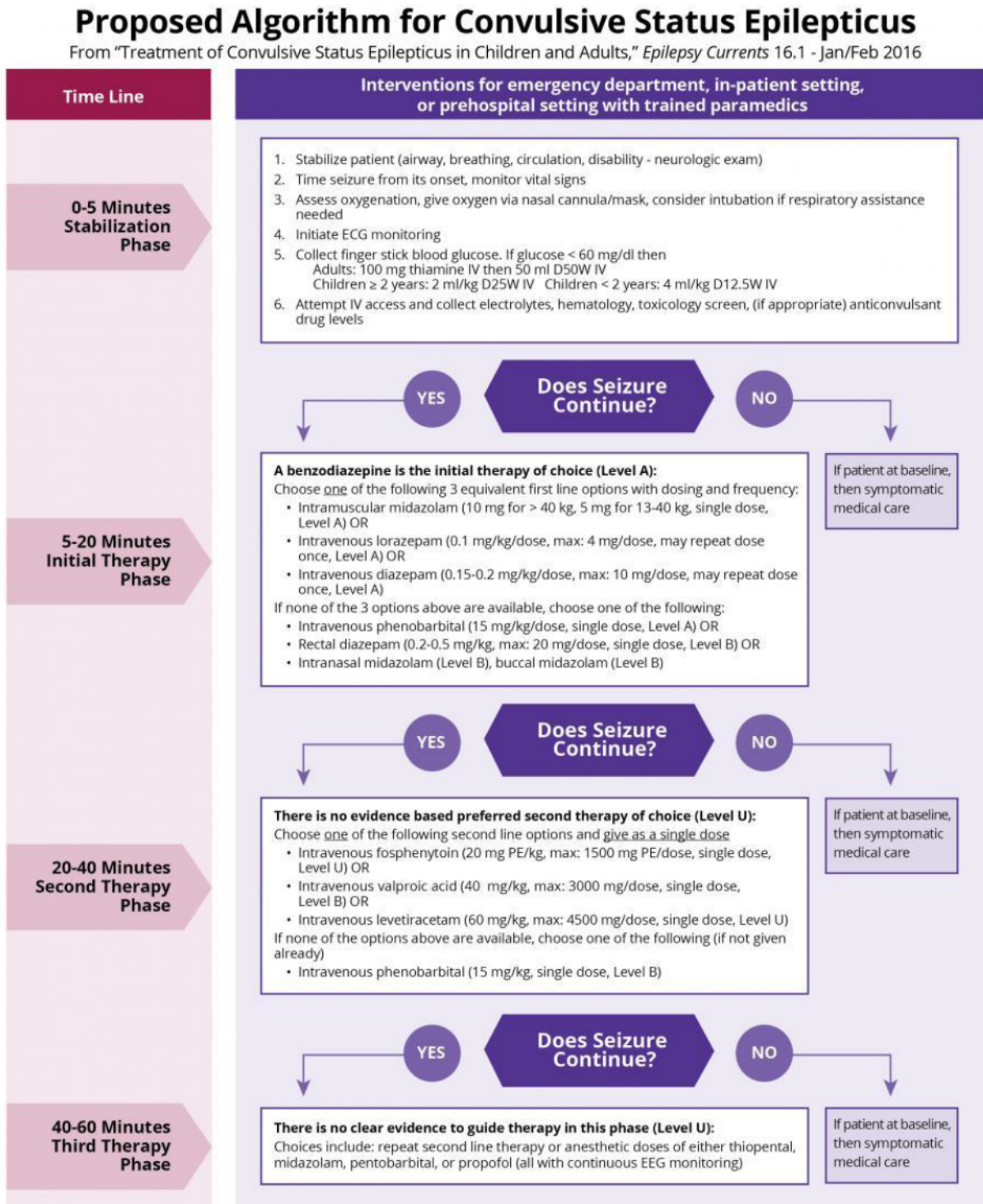
jeśli żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest dostępna - zalecane jest podanie:

- fenobarbitalu *i.v.* (15 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce);
  - diazepamu *p.r.* (0,2-0,5 mg/kg mc. do max. 20 mg w pojedynczej dawce);
  - **midazolamu podpoliczkowo** lub donosowo;
- druga faza terapii (czas trwania drgawek: 20-40 minut) - w przypadku nieskuteczności wcześniej wdrożonego leczenia rekomendowane jest podanie:
    - fosfenytoiny *i.v.* (20 mg PE/kg mc. do max. 1500 mg PE w pojedynczej dawce);
    - kwasu walproinowego *i.v.* (40 mg/kg mc. do max. 3000 mg w pojedynczej dawce)
    - lewetyracetamu *i.v.* (60 mg/kg mc. do max. 4500 mg w pojedynczej dawce).

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

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

Ryc. 1. Schemat leczenia stanu padaczkowego według wytycznych AES z 2016 r (AES, 2016).



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

2016 © *Epilepsy Currents*

### 2.1.7.4 Podsumowanie rekomendacji i wytycznych klinicznych.

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono podsumowanie opisanych wytycznych klinicznych, dotyczących stosowania midazolamu w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).

Tab. 6. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego midazolamu podawanego podpoliczkowo
PTE 2018	Midazolam jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu, zalecanym do stosowania dożylnego, domięśniowego bądź <b>podpoliczkowego</b> w precyzyjnie określonych dawkach. Jego stosowanie (w postaci <i>bolusu</i> ) jest zalecane również w przypadku drgawek trwających >60 minut.
NICE 2021	<b>Midazolam podawany podpoliczkowo</b> jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu. Jest on rekomendowany także na dalszych etapach leczenia szpitalnego, a także w przypadku opornych drgawek konwulsyjnych (w tej sytuacji podawany dożylnie).
AES 2016	<b>Midazolam podawany podpoliczkowo</b> jest rekomendowanym lekiem pierwszego rzutu w przypadku, kiedy niemożliwe jest zastosowanie dożylnych leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, lorazepamu, diazepam).

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią niemowlęta, małe dzieci i młodzież (od 3 miesiąca do 18 roku życia), doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.

### 2.2.1 Liczebność populacji docelowej

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.

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. 7).

Tab. 7. 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]

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. 10. 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]

## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące midazolamu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Buccolamu dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; Buccolam ChPL).

Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Buccolam, bezbarwny roztwór w ampułko-strzykawkach do stosowania w jamie ustnej, zawierający midazolam (w postaci chlorowodoru) w dawkach 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg. Produkt Buccolam® dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg/0,5 ml:4 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909991449568, Rp, nr EU: EU/1/11/709/001;</li> <li>• 5 mg/1 ml:4 amp.-strzyk. 1 ml, 05909991449575, Rp, nr EU/1/11/709/002;</li> <li>• 7,5 mg/1,5 ml:4 amp.-strzyk. 1,5 ml, 05909991449582, Rp, nr EU: EU/1/11/709/003;</li> <li>• 10 mg/2 ml:4 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909991449599, Rp, nr EU: EU/1/11/709/004.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	kod ATC: N05CD08 Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, pochodne benzodiazepiny
<b>Substancja czynna</b>	midazolam
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Produkt Buccolam mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Patrz punkt 4.2. Charakterystyki Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL).
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).
<b>Dawkowanie</b>	Zazwyczaj stosowane dawki podano w Tab. 12. Opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut po podaniu midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym oraz przekazać pracownikowi służby zdrowia pustą strzykawkę, aby wiedział, jaką dawkę leku otrzymał pacjent. Jeśli po wstępnej odpowiedzi ponownie wystąpią drgawki, nie należy podawać drugiej dawki ani kolejnych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem (patrz punkt 5.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego; Buccolam ChPL).

	Dawkowanie w szczególnych populacjach zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Sposób podawania</b>	Wyłącznie do podania na śluzówkę jamy ustnej. Każda strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Przed zastosowaniem należy zdjąć nakrywkę strzykawki doustnej w celu uniknięcia udławienia.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Substancja podstawowa w stanie wolnym jest lipofilna, słabo rozpuszczalna w wodzie. Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję midazolamu z kwasami i tworzenie soli w postaci chlorowodoru. Dzięki temu otrzymywany jest stabilny roztwór odpowiedni do podania na śluzówkę jamy ustnej.

Tab. 12 Standardowe dawki Buccolamu wg CHPL (Buccolam ChPL).

Przedział wiekowy	Dawka	Kolor etykiety
3 do 6 miesięcy szpital	2,5 mg	żółty
>6 miesięcy do <1 roku	2,5 mg	żółty
1 rok do <5 lat	5 mg	niebieski
5 lat do <10 lat	7,5 mg	fioletowy
10 lat do <18 lat	10 mg	Pomarańczowy

### 3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze pozwolenie: 5 września 2011 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r.) Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/709/001-004
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Produkt Buccolam mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Patrz punkt 4.2. Charakterystyki Produktu Leczniczego; Buccolam ChPL.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania*.

\*Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### 3.1.2 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL);
- *miastenia gravis* (nużliwość mięśniowa);
- ciężka niewydolność oddechowa;
- zespół bezdechu sennego;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

### 3.1.3 Przedawkowanie

#### Objawy

Przedawkowanie midazolamu nie może stanowić zagrożenie życia, jeżeli u pacjenta występuje niewydolność oddechowa, zaburzenie pracy serca lub gdy jednocześnie zastosowano inne środki działające hamująco na OUN (w tym alkohol).

#### Postępowanie

W postępowaniu po przedawkowaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego, należy mieć na uwadze, że pacjent mógł przyjąć wiele leków.

Po przedawkowaniu midazolamu w postaci doustnej, należy u przytomnego pacjenta wywołać wymioty (w ciągu jednej godziny) lub, jeśli pacjent jest nieprzytomny, przeprowadzić płukanie żołądka, chroniąc przy tym drogi oddechowe. Jeśli nie ma poprawy po opróżnieniu żołądka, należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania. Podczas intensywnej opieki należy zwrócić szczególną uwagę na czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.

Jako antidotum można zastosować flumazenil.

### 3.1.4 Działania niepożądane

W opublikowanych badaniach klinicznych midazolam podawano na śluzówkę jamy ustnej 443 dzieciom z padaczką. Depresja oddechowa występuje z częstością do 5%, chociaż jest znanym następstwem napadów drgawkowych, jak również jest związana ze stosowaniem midazolamu. Dopoliczkowemu zastosowaniu midazolamu można prawdopodobnie przypisać jeden epizod świądu.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej wymienia działania niepożądane zgłoszone po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

- Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$
- Niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$
- Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$
- Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych



W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione od najcięższych do najłagodniejszych.

Tab. 14. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu Buccolam®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko: agresja**, pobudzenie**, złość**, stan splątania**, euforia**, omamy**, wrogość**, zaburzenia ruchu**, napaść fizyczna**
Zaburzenia układu nerwowego	Często: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa Bardzo rzadko: niepamięć następcza**, ataksja**, zawroty głowy**, ból głowy**, napad padaczkowy**, reakcje paradoksalne**
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko: bradykardia**, zatrzymanie czynności serca**, niedociśnienie**, rozszerzenie naczyń**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko: bezdech**, duszność**, skurcz krtani*, zatrzymanie czynności oddechowej**
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: nudności i wymioty Bardzo rzadko: zaparcie**, suchość w jamie ustnej**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: świąd, wysypka i pokrzywka Nieznana: obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko: zmęczenie**, czkawka**

\* Działania niepożądane rozpoznane po dopuszczeniu produktu do obrotu; \*\* Te działania niepożądane, które mogą mieć znaczenie także w przypadku podania na śluzówkę jamy ustnej, odnotowano po wstrzyknięciu midazolamu u dzieci i/lub dorosłych.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U osób w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny odnotowano zwiększone ryzyko upadków i złamań.

Zagrażające życiu zdarzenia mogą być częstsze u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności układu oddechowego lub zaburzeniami czynności serca, w szczególności, gdy podawane są duże dawki midazolamu (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ 2021) midazolam (Buccolam®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

### 3.2.1 Warunki refundacji dla midazolamu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją midazolamu (Buccolam®) obejmują utworzenie nowej grupy limitowej ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa.
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).
-----------------------	--

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla midazolamu

Midazolam (Buccolam®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ 2021).

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)<sup>6</sup>. Produkt Buccolam® zawiera substancję czynną midazolamu w postaci roztworu do stosowania w jamie ustnej - podanie podpoliczkowo. **Analizowane interwencje mają podobne działania 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 2021) 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) lub postacią farmaceutyczną (stałe i płynne postacie 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

---

<sup>6</sup> 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.

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]

---

<sup>7</sup> Zdefiniowana dawka dobową (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]

[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 text]

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Midazolam (Buccolam®) nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Wcześniejsze opinie\* Agencji dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dzieci.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku	Relsed mikrowlewka doodbytnicza we wskazaniu: drgawki inne niż określone w ChPL**.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną diazepamum: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relsed mikrowlewka doodbytnicza, roztwór 2 mg/ml 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751518;</li> <li>• Relsed mikrowlewka doodbytnicza, roztwór 4 mg/ml 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751617;</li> </ul> we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. drgawki inne niż określone w ChPL. Dowody naukowe jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz rekomendacje towarzystw naukowych i opinie ekspertów przemawiają za kontynuacją finansowania leków zawierających diazepamum w terapii różnych napadów padaczkowych u dzieci i u dorosłych. Podkreślana jest wysoka skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.
Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	Diazepam Destin (roztwór doodbytniczy), Relsed (mikrowlewka doodbytnicza) we wskazaniu: drgawki inne niż określone w CHPL**.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: <b>diazepam</b> we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - choroba Cushinga i zespół Cushinga, fenoksymetylopenicylina we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL - zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku - profilaktyka, zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności -profilaktyka, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego - profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku - leczenie. Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.
Opinia Rady Przejrzystości nr	Diazepam Destin (roztwór doodbytniczy), Relsed (mikrowlewka	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etoksuksymid, gabapentyna, lamotrygina, oksokarbazepina tiagabina,

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	doodbytnicza) we wskazaniu: leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg. Clonazepamum we wskazaniu: padaczka u dzieci do 1 roku życia.	topiramát, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

\*opinie Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji Ministra Zdrowia o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; \*\*wskazania do stosowania zgodnie z ChPL: 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.

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla midazolamu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 19.11.2021 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2012	Leczenie przedłużonych, ostrych, napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do <18 lat).	Stosowanie midazolamu w postaci roztworu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) <b>zostało zaakceptowane</b> przez SMC.
AWMSG 2012	Leczenie przedłużonych, ostrych, napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).	Stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) <b>jest rekomendowane</b> przez AWMSG.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2013 HAS 2017	Leczenie przedłużonych, ostrych, napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).	HAS <b>rekomenduje</b> umieszczenie na liście leków refundowanych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®).
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI 2013	Leczenie długotrwałych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).	Norweska Agencja Leków <b>rekomenduje</b> umieszczenie na Liście leków refundowanych midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®).

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ 2021) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu napadów drgawkowych, finansowany jest diazepam we wlewkach doodbytniczych.

Szczegółowe informacje wraz z zakresami wskazań objętych refundacją zostały zamieszczone w Tab. 21.

Tab. 21. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

Nr. Grupy	Nazwa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
181.1	Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	Padaczka	drgawki inne niż określone w ChPL

**Midazolam (Buccolam®) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ 2021).**

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu napadów drgawkowych wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ, 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”.

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Biorąc pod uwagę leki pierwszego rzutu zalecane przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018) w leczeniu napadów drgawkowych dzieci, komparatory dla midazolamu podawanego podpoliczkowo mogą stanowić:

- diazepam *p.r.*;
- diazepam *i.v.*;
- midazolam *i.v.*;
- midazolamu *i.m.*;
- klonazepam *i.v.*;
- lorazepam *i.v.*.

Większość rekomendowanych preparatów, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, występuje w formie roztworu podawanego dożylnie. Główną wadą tej drogi podania leków przeciwdrgawkowych, szczególnie u dzieci, jest znacząca trudność w aplikacji preparatu. Dożylnie podanie leku choremu z trwającymi drgawkami jest utrudnione (PTE, 2021).

Midazolam podawany domięśniowo oraz benzodiazepiny podawane dożylnie, wymieniane w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTE, 2018), tj. diazepam, midazolam, lorazepam i klonazepam, nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci (Obwieszczenie MZ 2021), **w związku z tym nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji.**

Na liście leków aktualnie refundowanych w Polsce (Obwieszczenie MZ 2021), spośród benzodiazepin zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (bez względu na sposób podania), znajduje się diazepam podawany doodbytniczo i doustnie (w formie zawiesiny) oraz klonazepam podawany doustnie (w formie tabletek). Należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z odnalezionych wytycznych klinicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących doustnego, tj. w formie tabletek, zastosowania, leku przeciwdrgawkowego u dzieci. **W związku z powyższym, nie uwzględniono klonazepamu jako komparatora dla midazolamu w analizowanym wskazaniu.**

Na podstawie analizy wskazań refundacyjnych dla preparatów finansowanych w Polsce, w analizowanej populacji chorych, tj. w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia), odpowiednim komparatorem dla midazolamu jest diazepam podawany doodbytniczo, który w odróżnieniu do diazepamu i klonazepamu podawanych doustnie (refundowane jedynie we wskazaniu padaczka) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu drgawek (wskazanie pozarejestrycyjne; Obwieszczenie MZ 2021).

Podsumowując, jedynym lekiem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018), aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci jest diazepam podawany doodbytniczo. W związku z tym, diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych stanowi odpowiedni komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®), będącego przedmiotem niniejszej analizy.

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę *p.r.* diazepamu, będącego odpowiednim komparatorem dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®). Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Relsed (Relsed ChPL).

Tab. 22. Charakterystyka technologii alternatywnej - diazepam

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	RELSSED, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 10 mg/2,5 ml. Preparat występuje w następujących opakowaniach: 4 mg/ml (10 mg/2,5 ml): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 wlewek 2,5 ml, 05909990751617, Rp;</li> </ul> 2 mg/ml (5 mg/2,5 ml): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 wlewek 2,5 ml, 05909990751518, Rp.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Kod ATC: N05BA01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne; pochodne benzodiazepiny
<b>Substancja czynna</b>	Diazepam
<b>Wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• drgawki gorączkowe;</li> <li>• stan padaczkowy;</li> <li>• rzucawka ciężarnych;</li> <li>• napady lęku;</li> <li>• stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym;</li> <li>• tężec;</li> <li>• premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<b>1 mikrowlewka (2,5 ml roztworu) zawiera 10 mg diazepamu</b> <b>Dzieci o masie ciała powyżej 15 kg:</b> <u>Drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, napady lęku, stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężec, premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym:</u>

	<p>Należy podawać 1 mikrowlewkę po 10 mg diazepam.</p> <p>Jeśli drgawki nie ustępują należy powtórzyć dawkę po 10-15 minutach. U dzieci z dużym ryzykiem nawrotów drgawek gorączkowych podaje się produkt w mikrowlewkach co 8 godzin w okresie gorączki powyżej 38,5°C.</p> <p><b>Dorośli:</b>  <u>Stan padaczkowy, rzucawka ciężarnych, napady lęku, stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężec:</u>  Początkowo 1 mikrowlewkę po 5 mg (produkt Relsed 5mg/2,5 ml) lub 1 mikrowlewkę po 10 mg. W razie braku skuteczności dawkę powtórzyć po około 10-15 minutach - podać maksymalnie do 30 mg diazepam.</p> <p><u>Predmedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w dniu poprzedzającym zabieg: 1 do 2 mikrowlewek po 10 mg (10 do 20 mg diazepam);</li> <li>• 30-60 min przed zabiegiem ogólnym: 1 do 2 mikrowlewek po 5 mg lub 1 mikrowlewkę po 10 mg (5 do 10 mg diazepam);</li> <li>• po zabiegu: 1 do 2 mikrowlewek po 5 mg lub 1 mikrowlewkę po 10 mg (5 do 10 mg diazepam).</li> </ul> <p>U pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek i wątroby, z niewydolnością krążenia i oddechową należy stosować mniejsze dawki. Najlepiej rozpocząć od podania 5 mg/dobę i dopiero wtedy, kiedy pacjent dobrze toleruje taką dawkę, można ją stopniowo zwiększać.</p>
Sposób podawania	<p><u>Podanie doodbytnicze.</u></p> <p>Podczas podawania leku i przez 15 minut po jego podaniu pacjent powinien leżeć poziomo, twarzą w dół ( na brzuchu).</p> <p>Posmarować kaniulę żelem nawilżającym.</p> <p>Otworzyć poprzez przekręcenie końcówki kaniuli.</p> <p>Wprowadzić całą kaniulę do odbytu ( w przypadku małych dzieci do połowy).</p> <p>Opróżnić zbiorniczek przez silny ucisk kciukiem i palcem wskazującym.</p> <p>Wyjąć kaniulę z odbytu nie zwalniając ucisku na zbiorniczek.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Działa poprzez kompleks receptorowy GABA-A, w którym znajduje się receptor wiążący benzodiazepiny, co powoduje nasilenie wiązania kwasu gamma-aminomasłowego z tym receptorem. Prowadzi to do nasilenia wnikania jonów chlorkowych do neuronu, jego hiperpolaryzacji i zahamowaniu aktywności bioelektrycznej. Wynikiem jest nasilenie hamującego działania GABA w ośrodkowym układzie nerwowym. Przypuszcza się, że poprzez kompleks receptorowy GABA-A benzodiazepiny wywierają działanie przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe oraz zwiotczające mięśnie szkieletowe.</p> <p>Ze względu na takie właściwości diazepam jest wykorzystywany w leczeniu przeciwlękowym, przeciwdrgawkowym i rozluźniającym napięcie mięśni.</p>

## 4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny diazepam.

Tab. 23. Status rejestracyjny diazepamu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze pozwolenie: 4 lutego 1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 20 marca 2008 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7516
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• drgawki gorączkowe;</li> <li>• stan padaczkowy;</li> <li>• rzucawka ciężarnych;</li> <li>• napady lęku;</li> <li>• stany ze zwiększonym napięciem mięśniowym;</li> <li>• tężec;</li> <li>• premedykacja przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacja w okresie pooperacyjnym.</li> </ul>
<b>Status leku sierociego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-

## 4.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na benzodiazepiny lub inne substancje znajdujące się w produkcie;
- *Myasthenia gravis*;
- Ciężka niewydolność oddechowa;
- Zespół bezdechu sennego;
- Ciężka niewydolność wątroby (np. żółtaczką cholestatyczną);
- Fobie, natręctwa;
- Monoterapia depresji lub lęku związanego z depresją z powodu ryzyka podejmowania prób samobójczych przez pacjentów.

## 4.2.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: senność, stany splątania.

Lżejsze przypadki przedawkowania (pacjent reaguje na głos, nie ma zaburzeń oddychania) wymagają tylko leczenia objawowego.

Ciężkie przypadki charakteryzują się ataksją, niedociśnieniem, osłabieniem mięśni, zahamowaniem oddychania, rzadko śpiączką. Należy monitorować i podtrzymywać czynności układu krążenia i oddychania.

Swoistą odtrutką jest flumazenil. Początkowo zaleca się wstrzyknięcie dożylnie dawki 0,2 ml produktu w ciągu 15 sek. Jeżeli w ciągu 1 minuty nie zostanie osiągnięty pożądany stopień przytomności wstrzykuje się drugą dawkę w ilości 0,1 mg. W razie potrzeby dawkę tę można powtarzać aż do osiągnięcia łącznej dawki maksymalnej 1,0 mg.

W oddziałach intensywnej opieki medycznej zaleca się podanie większych dawek flumazenilu. Nieskuteczność flumazenilu przemawia przeciwko rozpoznaniu zatrucia benzodiazepinami.

Dializa jest nieskuteczna.

#### 4.2.4 Działania niepożądane

Po zastosowaniu produktu działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i występują rzadko. Możliwe działania niepożądane wraz z częstościami ich występowania zestawiono w Tab. 24. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Tab. 24. Działania niepożądane, mogące wystąpić po stosowaniu leku REISED.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko: zmiany w obrazie krwi.
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko: skórne odczyny uczuleniowe.
Zaburzenia psychiczne	Reakcje paradoksalne, takie jak niepokój, pobudzenie, omamy, zmiany w zachowaniu, agresywność, koszmary nocne, psychozy (szczególnie u dzieci oraz pacjentów w podeszłym wieku). Może ujawnić się utajona depresja.
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie, senność, niezdolność ruchów (ataksja). Rzadko: ból i zawroty głowy, stany dezorientacji, niepamięć następcza, zaburzenia mowy, drżenia.
Zaburzenia oka	Rzadko: zaburzenia widzenia.
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	Rzadko: spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia, bóle w klatce piersiowej.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko: zaburzenia oddychania, skurcz krtani, bezdech.
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie łaknienia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: żółtaczką.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: zatrzymanie moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko: zmiany libido, zaburzenia miesiączkowania.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: zmęczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych mogą wystąpić nasilone działania niepożądane.

Nawet po dawkach terapeutycznych może wystąpić fizyczne uzależnienie, a przerwanie podawania diazepamu może powodować zespół odstawienny i zjawisko „z odbicia”. Może wystąpić psychiczne uzależnienie.

Zgłaszano nadużywanie benzodiazepin przez pacjentów.

## 5 Efekty zdrowotne

Napad drgawkowy to stan charakteryzujący się mimowolnymi skurczami mięśni szkieletowych wywołanymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronów kory ruchowej. Głównym celem leczenia farmakologicznego jest przerwanie napadu drgawkowego (padaczkowego) (MP, 2015).

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono więc punkty końcowe, które dotyczą napadów drgawkowych u dzieci oraz ich przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe, oceniające odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie:

- przerwanie napadu drgawkowego;
- czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego.

Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniach pierwotnych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, są jednoznacznie powiązane z przebiegiem omawianej jednostki chorobowej. Pozwalają na zobrazowanie istotnych aspektów problemu zdrowotnego, jakim są napady drgawkowe u dzieci oraz umożliwiają porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji ze schematem leczenia, dotyczącym adekwatnie dobranego komparatora.

### 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz dodatkowe dowody naukowe, obejmujące randomizowane badania kliniczne, w których skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanej interwencji oceniano w populacji innej niż zdefiniowana w tym raporcie, bądź midazolam podawano w innej dawce niż określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do 18 roku życia).

Komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®), będącego przedmiotem niniejszego opracowania, stanowi diazepam podawany doodbytniczo zalecany przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018) Diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych jest jedynym lekiem aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Niemowlęta, małe dzieci i młodzież (w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia), doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.
Interwencja (I)	Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator (C)	Diazepam podawany w postaci wlewek doodbytniczych.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie napadu drgawkowego;</li> <li>• czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego.</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;</li> <li>• badania wtórne;</li> <li>• dodatkowe dowody naukowe</li> </ul>



## 7 Aneks

### 7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 26. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu napady drgawkowe u dzieci.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)</b>									
Diazepamum	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 wlewka 2,5 ml	05909990751518	16,09	16,89	20,32	12,45	ryczałt	11,07
	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 wlewka 2,5 ml	05909990751617	18,58	19,51	24,90	24,90	ryczałt	3,20

## Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat leczenie stanu padaczkowego według wytycznych AES z 2016 r (AES, 2016).  
..... 26

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	7
Tab. 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych (ILAE, 2017).....	11
Tab. 3. Klasyfikacja padaczek wg Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej - 1985r. (Kawalec, 2013). .....	11
Tab. 4. Padaczki genetycznie uwarunkowane (Kawalec, 2013). .....	12
Tab. 5. Częstość występowania napadów drgawkowych u dzieci (Lee 2014).....	18
Tab. 6. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. ....	27
Tab. 7. Liczba osób w wieku <18 lat w Polsce w kolejnych latach analizy na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2021). .....	27
.....	28
.....	28
Tab. 10. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - analiza podstawowa. ....	28
Tab. 11. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	29
Tab. 12 Standardowe dawki Buccolamu wg CHPL (Buccolam ChPL). ....	30
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	30
Tab. 14. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu Buccolam®. ....	32
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania. ....	33
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.....	33
.....	36
.....	36
Tab. 19. Wcześniejsze opinie* Agencji dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dzieci. ....	37
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanym wskazaniu. ....	39
Tab. 21. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.....	40
Tab. 22. Charakterystyka technologii alternatywnej - diazepam.....	42
Tab. 23. Status rejestracyjny diazepam. ....	44
Tab. 24. Działania niepożądane, mogące wystąpić po stosowaniu leku REISED. ....	45
Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	47
Tab. 26. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu napady drgawkowe u dzieci. ....	48

## Bibliografia

- AES, 2016 Glaser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48. PMID: 26900382; PMCID: PMC4749120.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczenie napadów drgawkowych u dzieci. Analiza wpływ na budżet. Warszawa, 2021.
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group. Midazolam (Buccolam®) <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/midazolam-buccolam/> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Beg, 2017** Beg J. M. , Anderson T. D. , et al. Burden of illness for super-refractory status epilepticus patients, *J Med Econ*, 2017, 20, 45-53.
- Buccolam ChPL** Buccolam, Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 19.11.2021r.]
- Chin, 2006** Chin R. F., Neville B. G. R., et al., Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study, *Lancet*, 2006, 368, 222-29.
- Dham, 2014** Dham B. S., Hunter K., Rincon F., The Epidemiology of Status Epilepticus in the United States, *Neurocrit Care*, 2014, 20(3), 476-83
- Dunin-Wąsowicz, 2015** Dunin-Wąsowicz D, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Steinborn B, Wheless J, Józwiak S, Treatment of pediatric epilepsy in Poland, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2015, 19, 3, 320-326.
- FHI 2013** Norweska Agencja Leków. Midazolam (Buccolam). [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Buccolam\\_epilepsi.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Buccolam_epilepsi.pdf) [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Gieruszczak-Białek, 2012** Dorota Gieruszczak-Białek „Drgawki gorączkowe” *Medycyna Praktyczna* 2012 [https://www.mp.pl/pacjent/pediatrics/lista/75929,dr\\_gawki\\_goraczkowe](https://www.mp.pl/pacjent/pediatrics/lista/75929,dr_gawki_goraczkowe) [dostęp: 19.11.2021r.]
- 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.
- Gontko-Romanowska, 2016** Krystyna Gontko-Romanowska, Zbigniew Żaba, Barbara Steinborn, Paweł Panieński, Joanna Mitkowska, Michał Szemień „Postępowanie w drgawkach gorączkowych u dzieci na etapie przedszpitalnym i wczesnoszpitalnym” *Standardy medyczne/Pediatrics* 2016; 13.
- Grochmal-Bach, 2003** Bożena Grochmal-Bach, Marzena Rorat „Dziecko z zaburzeniami padaczkowymi. Aspekty pedagogiczne i psychologiczne” Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 2003.
- Górecki, 2019** Tomasz Górecki „Napad drgawek u dziecka” *Medycyna Praktyczna - Pediatrics* 2019. <https://www.mp.pl/pediatrics/praktyka-kliniczna/medycyna-ratunkowa/209797,napad-drgawek-u-dziecka,1> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- 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-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html> [dostęp: 17.11.2021 r.]
- HAS 2013** Haute Autorité de Santé. Buccolam (midazolam). [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1284604/fr/buccolam-midazolam](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1284604/fr/buccolam-midazolam) [dostęp:19.11.2021 r.]

- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. Buccolam (midazolam). [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2818022/fr/buccolam-midazolam](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818022/fr/buccolam-midazolam) [dostęp:19.11.2021 r.]
- Hauser 2008** Hauser W. A., Beghi E., First seizure definitions and worldwide incidence and mortality, *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl. 1):8-12.
- ILAE, 2017** Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4):531-542.
- Jóźwiak, 2009** „ Dziecko z padaczką w szkole i przedszkolu. Informacje dla pedagogów i opiekunów” Centrum Metodyczne Pomocy Psychologiczno-Pedagogicznej 2009. <https://zpe.gov.pl/a/one-sa-wsrod-nas-dziecko-z-padaczka-w-szkole-i-przedszkolu-informacje-dla-pedagogow-i-opiekunow/D4dYUZpzU> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Kawalec, 2013** Wanda Kawalec, Ryszard Grenda, Helena Ziółkowska „Pediatria” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013
- Koncewicz, 2002** Renata Koncewicz „Drgawki - problem w podstawowej opiece zdrowotnej” *Medycyna rodzinna* 5/2002; 179-182. <http://www.czytelniamedyczna.pl/743,dr-gawki-problem-w-podstawowej-opiece-zdrowotnej.html> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Kozubski, 2014** Wojciech Kozubski, Paweł P. Liberski „ Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2014.
- Latkowski, 2017** J. Bożydar Latkowski, Witold Lukas, Maciej Godycki-Ćwirko „Medycyna rodzinna” Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017.
- Lee, 2014** Lee DC, Gladwell D, Hatswell AJ, Porter J, Brereton N, Tate E, Saunders AL. „A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe.” *Health Econ Rev*. 2014 Apr 12;4:6. doi: 10.1186/s13561-014-0006-6. PMID: 24949280; PMCID: PMC4052771.
- Martuzalska, 2015** Natalia Martuzalska „Napady drgawkowe u dzieci - co, jeśli nie padaczka?” <https://biotechnologia.pl/farmacja/napady-drgawkowe-u-dzieci-co-jesli-nie-padaczka,15442> [dostęp 19.11.2021r.]
- Mastrangelo, 2014** Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr*. 2014;173(8),977-82.
- 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.
- Millichap, 2007** Millichap, J.G., 2007. Epidemiology of Status Epilepticus in Children, *Pediatric Neurology Briefs* 2007; 21; 9: 70-71
- Mitchell, 2021** Mitchell C., Dickson L. C., et al., Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study, *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(9),1075-1084.
- MP, 2013** Krawczyński M., Odruchy wczesnego okresu niemowlęcego. <https://www.mp.pl/pacjent/pediatria/prawidlowyrozwj/rozwojfizyczny/57402,odruchy-wczesnego-okresu-niemowlecego> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- MP, 2015** *Medycyna Praktyczna* „Drgawki gorączkowe - aktualne zasady postępowania” <https://lekarz.mp.pl/pediatria/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/119454,dr-gawki-goraczkowe-aktualne-zasady-postepowania> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Neligan, 2012** Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012 Apr 10;78(15):1166-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824f807a. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22459683.
- Novorol, 2007** Novorol C. L., et al., Outcome of convulsive status epilepticus: a review, *Arch Dis Child*, 2007, 92(11), 948-951.

- NFZ, 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- NICE, 2021** National Institute for Health and Care Excellence „Epilepsies: diagnosis and management” Clinical guideline: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> [dostęp 19.11.2021r.].
- Obwieszczenie MZ 2021** 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.]
- Padaczka 2020** Jak żyć z padaczką. <https://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/jak-zyc-z-padaczka> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- PTE, 2018** Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Betdzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, Owczuk R, Bartkowska-Śniatkowska A, Wiedera E, Rejdak K, Siemiński M, Nagańska E. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurol Neurochir Pol.* 2018 Aug;52(4):419-426.
- Relsed ChPL** Relsed, Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Relsed\\_mikrowlew\\_odbyt\\_roztw\\_4mg\\_ml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Relsed_mikrowlew_odbyt_roztw_4mg_ml.pdf) [dostęp 19.11.2021r.]
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 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: 18.11.2021 r.]
- Schubert-Bast, 2019** Schubert-Bast S., Zöllner J. P., et al., Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: A population-based study on German health insurance data, *Epilepsia*, 2019, 60(5), 911-920.
- SKN, 2015** Małgorzata Łukawska, Kamila Saramak „Zespoły padaczkowe u dzieci” Konspekt spotkania SKN Neurologii Dziecięcej WUM, 17.12.2015. [https://sknnd.wum.edu.pl/sites/sknnd.wum.edu.pl/files/17.12.2015\\_zespo\\_ly\\_padaczkowe\\_u\\_dzieci\\_0.pdf](https://sknnd.wum.edu.pl/sites/sknnd.wum.edu.pl/files/17.12.2015_zespo_ly_padaczkowe_u_dzieci_0.pdf) [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Słowińska, 2017** Słowińska M., Józwiak S., Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu padaczki w przeszłości oraz wyzwania współczesnej epileptologii, *Neurol Dziec*, 2017, 26, 53: 11-17.
- SMC 2012** Scottish Medicine Consortium. Midazolam (Buccolam oromucosal solution). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/midazolam-buccolam-orumucosal-solution-fullsubmission-75712/> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Terczyńska, 2018** Terczyńska I., Helwich E., Drgawki noworodkowe, Instytut Matki i Dziecka. [http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Padaczka/Terczy%C5%84ska,%20Helwich\\_Drgawki%20noworodkowe.pdf](http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Padaczka/Terczy%C5%84ska,%20Helwich_Drgawki%20noworodkowe.pdf) [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Wo, 2013** Wo SB, Lee JH, Lee YJ, Sung TJ, Lee KH, Kim SK. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev.* 2013 Apr;35(4):307-11. doi: 10.1016/j.braindev.2012.07.014. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22892190.

