



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Buccolam (midazolam)**

we wskazaniu:

leczenie przedłużonych, ostrych napadów
drgawkowych u dzieci

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.1.2022

Data ukończenia: 23.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

95%CI	95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval)
AAN	American Academy of Neurology
ACTH	adrenokortykotropina (ang. adrenocorticotrophic hormone)
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AED	leki przeciwpadaczkowe (ang. antiepileptic drugs)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AES	Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (American Epilepsy Society)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
buccalis	podanie dopoliczkowe
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CPNP	College of Psychiatric & Neurlogic Pharmacists
CPS	Canadian Paediatric Society
CSE	stan padaczkowy (ang. convulsive status epilepticus)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DG	drgawki gorączkowe
DIA	diazepam
EAN	European Academy of Neurology
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPNS	European Paediatric Neurology Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FHI	Norwegian Institute of Public Health
FMR	funkcjonalny rezonans magnetyczny
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.m.	domięśniowo, łac. intramusculare
i.v.	dożylny, łac. intravenosus
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (International League Against Epilepsy)
IQR	rozstęp kwartylny (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MID	midazolam
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych/populacja
n	liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu
na	nie dotyczy (ang. not applicable)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
ne	nieoceniiany
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ns	nieistotne statystycznie
ns	brak istotności statystycznej (ang. non-significant)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
p.o.	doustnie, łac. per os
p.r.	doodbytniczo, łac. per rectum
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
r.ż.	rok życia

RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRIP	Turning Research into Practice
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertek klinicznych	26
3.4.3. Opinia organizacji pacjenckich	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy uzupełniającej	55
5.2.3.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.3.5.	Komentarz Agencji.....	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	61
6.2.2.	Wyniki analizy uzupełniającej	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	80
14.	Źródła.....	81
15.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 5.01.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3875.2021.2.JWI
PLR.4500.3876.2021.2.JWI
PLR.4500.3877.2021.2.JWI
PLR.4500.3878.2021.2.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568;
 - Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575;
 - Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582;
 - Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599;

- Wnioskowane wskazanie:

leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci (w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted];
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Buccolam (midazolam), [redacted]
 - Buccolam (midazolam), [redacted]
 - Buccolam (midazolam), [redacted]
 - Buccolam (midazolam), [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Laboratorios Lesvi, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Hiszpania

Wnioskodawca
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

Przedstawiciel
Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
ul. Poleczki 35
02-822 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.01.2022 r., znak PLR.4500.3875.2021.2.JWI, PLR.4500.3876.2021.2.JWI, PLR.4500.3877.2021.2.JWI, PLR.4500.3878.2021.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 5.01.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.01.2022 r. znak OT.4230.1.2022.MPK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji dnia 14.02.2022 r. Ze względu na fakt, że przekazane w ramach odpowiedzi na wezwanie Agencji analizy dalej nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, dnia 18.02.2022 r. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak OT.4230.1.2022.IT. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji dnia 02.03.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku midazolam podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2021;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku midazolam podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2021;
- Analiza ekonomiczna dla leku midazolam podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2021;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku midazolam podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2021;
- Aneks nr 1 Uzupełnienie do raportu HTA dla leku midazolam podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2022;
- Aneks nr 2 Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych. Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2022.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2,5 mg/0,5 ml, 4, amp.-strzyk. 0,5 ml, kod GTIN: 05909991449568; Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/ml, 4, amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991449575; Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7,5 mg/1,5 ml, 4, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 05909991449582; Buccolam (midazolam), roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2 ml, 4, amp.-strzyk. 2 ml, kod GTIN: 05909991449599; 	
Kod ATC	N05CD08 (psycholeptyki, pochodne benzodiazepiny)	
Substancja czynna	Midazolam	
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dzieci (w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia)	
Dawkowanie	Przedział wiekowy	Dawka
	3 do 6 miesięcy szpital ¹	2,5 mg
	>6 miesięcy do <1 roku	2,5 mg
	1 rok do <5 lat	5 mg
	5 lat do <10 lat	7,5 mg
	10 lat do <18 lat	10 mg
	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.	
Droga podania	Produkt leczniczy Buccolam należy podawać na śluzówkę jamy ustnej. Całą zawartość ampułko-strzykawki należy powoli wycisnąć do przestrzeni pomiędzy dziąsłem i policzkiem. Należy unikać podania do gardła i tchawicy, aby zapobiec przypadkowej aspiracji roztworu. Jeżeli to konieczne (w przypadku większych objętości i/lub mniejszych pacjentów), należy powoli podać około połowę dawki po jednej stronie jamy ustnej, a następnie powoli podać pozostałą połowę po drugiej stronie	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. Działanie farmakologiczne midazolamu jest krótkotrwałe z uwagi na szybką przemianę metaboliczną. Midazolam ma działanie przeciwdrgawkowe. Wykazuje również działanie uspokajające i nasenne o znacznym natężeniu, przeciwlękowe i zwiotczające mięśnie.	

Źródło: ChPL Buccolam

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 4.09.2011 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.05.2016 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/709/001-004
---	--

¹ Użyte w ChPL słowo „szpital” odnosi się do faktu, iż u niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	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.

Źródło: ChPL Buccolam

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia midazolamem, stosowana w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Buccolam i obejmuje leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Wnioskowaną kategorią dostępności dla produktu Buccolam jest dostępność w aptece na receptę. Zgodnie z ChPL Buccolam, u niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie midazolamem powinno być prowadzone

w warunkach szpitalnych, co wyklucza podanie leku w warunkach domowych. W związku z powyższym, na etapie prac pojawiły się wątpliwości odnośnie zasadności ubiegania się o refundację apteczną leku Buccolam w populacji 3-6 miesięcy życia. Wnioskodawca zgodził się z Agencją w powyższym aspekcie. Niemniej jednak w związku z wątpliwościami Agencji odnośnie zasadności wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej względem ww. zapisów ChPL Buccolam, [REDAKTOWANE]

Podobne zastrzeżenia zgłoszono na etapie oceny przez francuską agencję (HAS 2013), która rekomendowała dostępność leku Buccolam w ramach otwartej refundacji dla chorych od >6 miesiąca życia, zaś dla młodszych pacjentów jedynie w ramach listy leków dostępnych w szpitalu (patrz rozdz. 9).

W związku z tym w opinii Agencji należy rozważyć zawężenie wnioskowanego wskazania do pacjentów od >6 miesiąca życia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

[REDAKTOWANE]

Kategoria dostępności zasadna dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów powyżej 6 miesiąca życia, ze względu na konieczność stosowania midazolamu w warunkach szpitalnych u młodszych pacjentów (patrz akapit wyżej).

Grupa limitowa

Midazolam (produkt leczniczy Buccolam) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w ramach żadnej z grup limitowych. W związku z czym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy: „wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, przyjmując, że droga podania leku w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny.”

[REDAKTOWANE]

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: G40 – Padaczka

Definicja

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

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

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

Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa International League Against Epilepsy – ILAE) oraz Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) zdefiniowały padaczkę jako „chorobę charakteryzującą się nawracającymi spontanicznymi napadami, które są wynikiem nieprawidłowych, nadmiernych i zsynchronizowanych wyładowań komórek nerwowych w obrębie centralnego układu nerwowego”.

Przebieg napadów padaczkowych jest bardzo różnorodny – od niewielkich zaburzeń świadomości po zaburzenia motoryczne, sensoryczne, wegetatywne i psychiczne, uzależnione od struktur mózgu, w których doszło do zakłócenia sygnałów elektrycznych. Same napady padaczkowe powodują w obrębie tkanki mózgowej zmiany strukturalne i funkcjonalne, które sprzyjają powstawaniu kolejnych napadów

Źródło: Fisher 2014; <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/146293,padaczka> [dostęp: 24.02.2022 r.]; <https://www.mp.pl/pediatric/praktyka-kliniczna/medycyna-ratunkowa/209797.napad-drgawek-u-dziecka.1> [dostęp: 24.02.2022 r.];

Klasyfikacja

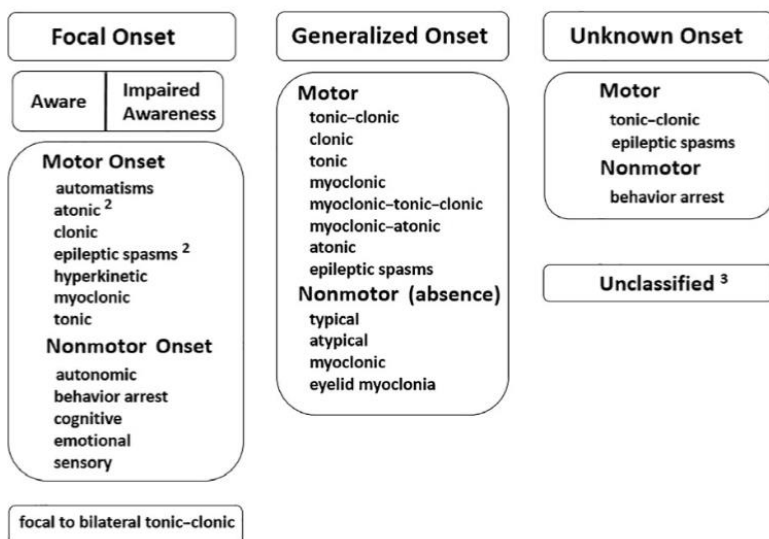
Wyróżnia się kilkadziesiąt postaci napadów padaczkowych (drgawkowych) oraz padaczek, które charakteryzują się różnymi objawami, np. krótkie – objawiające się kilkusekundową utratą świadomości, albo bez utraty świadomości – polegające na różnorodnych doznaniach i wrażeniach, oraz dłuższe napady – którym towarzyszy utrata przytomności i uogólnione drgawki. Podstawą klasyfikacji napadów jest rozpoznanie postaci klinicznej i badanie EEG. Dotychczas opracowano wiele klasyfikacji napadów drgawkowych oraz padaczek.

Poniżej przedstawiono nową klasyfikację napadów padaczkowych i padaczek zaproponowaną w 2017 roku przez International League Against Epilepsy (ILAE). Komisja ds. Klasyfikacji i Nazewnictwa ILAE zweryfikowała w 2017 roku obowiązującą wówczas klasyfikację napadów padaczkowych. Zgodnie z obecnymi zaleceniami wyróżnia się trzy podstawowe rodzaje napadów – napady ogniskowe, uogólnione i napady o nieznanym początku. Wśród napadów ogniskowych wyróżniono napady przebiegające z zaburzeniami oraz bez zaburzeń świadomości. Jednym z rodzajów napadów ogniskowych są też wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne. W grupie napadów uogólnionych oraz tych o nieznanym początku wyróżnione zostały napady z manifestacjami ruchowymi (m.in. napady toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne, miokloniczne, atoniczne) oraz napady z objawami innymi niż ruchowe.

Tabela 5. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych wg ILAE (ILAE 2017)

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

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹



Rysunek 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Napadów Drgawkowych wg ILAE (ILAE 2017) – rysunek z pracy oryginalnej

Z kolei drgawki noworodka można podzielić na kilka klinicznych rodzajów:

- subtelne (częstość 50%) – ruchy obrotowe gałek ocznych, mruganie, trzepotanie powiek automatyzmy oralne (żucie, ssanie, cmokanie, mlaskanie) ruchy kończyn o typie pedałowania, wiosłowania, pływania nagłe wybudzenia z gwałtownymi ruchami kończyn i płaczem; +/- objawy autonomiczne;
- toniczne (częstość 5%) – skurcz mięśni twarzy, kończyn, tułowia; +/- objawy autonomiczne;
- kloniczne (częstość 25%) – rytmiczne szarpnięcia w obrębie twarzy, kończyn, mięśni osiowych, przepony; +/- objawy autonomiczne;
- miokloniczne (częstość 20%) – nagłe powtarzające się nierytmiczne szarpnięcia (częściej u wcześniaków);

Objawy autonomiczne to zaburzenia rytmu serca, oddechu i ciśnienia krwi, ślinienie się, rozszerzenie źrenic.

Istnieją trzy rodzaje napadów w zależności od tego, w której części mózgu rozpoczęła się aktywność epileptyczna:

- proste napady padaczkowe – dotyczą ograniczonego obszaru mózgu. Trwają zwykle kilka minut. Chory pozostaje przytomny i może odczuwać mrowienie, napięcie w części ciała, doświadczając halucynacji zapachowych, wzrokowych, smakowych lub przeżywać niekontrolowane emocje. Objawy prostych napadów częściowych można pomylić z innymi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak migrena, narkolepsja lub choroba psychiczna. Dokładne badanie i testy są konieczne, aby odróżnić padaczkę od innych zaburzeń;
- złożone napady częściowe – podczas takiego napadu osoba jest w stanie zmienionej świadomości. Nie reaguje na stymulację, a spojrzenie jest nieruchome. Może też wykonywać mimowolne, powtarzalne gesty takie jak ciągnięcie ubrania, szczykanie zębami itp. Kiedy napad się skończy, zwykle niewiele lub nic nie pamięta z tego co się wydarzyło. Może być zdezorientowana lub zasnąć;
- uogólnione napady – dotyczą całego mózgu i dzielą się na:
 - napady niedrgawkowe – ataki tego typu występują zwykle w dzieciństwie, w wieku 5–10 lat. Trwają kilka sekund i może im towarzyszyć krótkie mruganie powiekami. Dziecko traci kontakt z otoczeniem, ale zachowuje napięcie mięśniowe. Trwają one bardzo krótko, często są niezauważane przez rodziców. U 90 proc. dzieci z tego typu napadami padaczkowymi objawy choroby ustępują w wieku 12 lat;
 - napady toniczno-kloniczne – tak zwykle trwa krócej niż 2 minuty. Są to uogólnione drgawki, które odbywają się w 2 fazach: tonizującej, a następnie klonicznej. Podczas fazy tonicznej osoba może krzyczeć, a następnie zemdleć. Potem jej ciało sztywnieje, a szczęka napina się. To trwa zwykle mniej niż 30 sekund. Następnie w fazie klonicznej chory wpada w konwulsje (niekontrolowane i gwałtowne drgania mięśni). Oddychanie może stać się bardzo nieregularne. Zwykle trwa

to mniej niż 1 minutę. Po zakończeniu kryzysu mięśnie rozluźniają się, w tym pęcherza i jelit. Następnie osoba może być zdezorientowana, odczuwać bóle głowy i senność. Efekty te mają zmienny czas trwania, od dwudziestu minut do kilku godzin. Ból mięśni czasami utrzymuje się przez kilka dni.

- napady miokloniczne – przejawiają się w nagłym potrzęsaniu rękami i nogami. Ten rodzaj napadu trwa od jednej do kilku sekund, w zależności od tego, czy jest to pojedynczy wstrząs czy seria wstrząsów.
- napady atoniczne – podczas tych rzadkich napadów osoba upada z powodu nagłej utraty napięcia mięśniowego. Po kilku sekundach odzyskuje przytomność. Jest w stanie wstać i chodzić.

W większości przypadków osoba cierpiąca na padaczkę ma za każdym razem ten sam typ napadu, więc objawy będą podobne w poszczególnych epizodach.

Źródło: ILAE 2017; <https://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/jak-zyc-z-padaczka> [dostęp: 25.02.2022 r.]

Epidemiologia

Padaczka jest jednym z najczęstszych zaburzeń neurologicznych, które dotyka 1% populacji, co stanowi ok. 65 milionów ludzi na całym świecie. Przyjmuje się zatem, że wskaźnik zachorowalności na padaczkę wynosi 60/100 000 na rok. Z tego tylko u 10% napady będą się powtarzać dając podstawę do rozpoznania padaczki. Występuje ona u osób w każdym wieku, chociaż większy współczynnik zachorowalności na padaczkę notuje się u dzieci w pierwszych latach życia, a także u osób po 60. roku życia. Zachorowalność na padaczkę jest nieco wyższa u mężczyzn.

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. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r. ż., i w ok. 80% – do 20 r. ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę.

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie.

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.

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

Źródło: http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Padaczka/Terczy%C5%84ska,%20Helwich_Drgawki%20noworodkowe.pdf [dostęp: 25.02.2022 r]; PTE, 2018; Lee 2014;

Rokowanie

Ocenia się ogólnie, że padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi w wywiadzie. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki jest lekooporność DN. Ryzyko rozwoju padaczki u dzieci, u których napady ustąpiły w ciągu 48 godzin i nie wymagały zastosowania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych jest w zasadzie populacyjne. Zaburzenia stanu neurologicznego stwierdza się średnio u około połowy dzieci z DN. Ryzyko zgonów oceniane jest na 7% do 30%, w szczególności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Z kolei w przypadku padaczki u 70% dzieci rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny. Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie.

Jeśli po wprowadzeniu leczenia udaje się opanować występowanie napadów padaczkowych, zapis EEG normalizuje się, a dziecko rozwija się dobrze, można po 2–3 latach leczenia zastanowić się nad odstawieniem leków przeciwpadaczkowych. Wiadomo jednak, że u części pacjentów istnieje ryzyko nawrotu napadów. Dlatego decyzję o odstawieniu leków podejmuje się zawsze indywidualnie, nie wcześniej jednak niż po 2–3 letnim okresie wolnym od napadów. Według zaleceń Międzynarodowej Ligi Padaczkowej, o ustąpieniu padaczki mówimy w przypadku osób, u których występował zależny od wieku zespół padaczkowy, a które z upływem lat znalazły się poza grupą wiekową zagrożoną napadami, a także u osób chorych na padaczkę, które przez co najmniej 5 lat nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych i u których przez co najmniej 10 lat nie występowały napady padaczkowe.

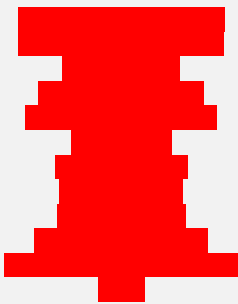
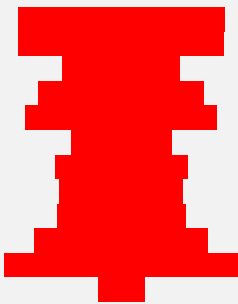
Źródło: http://www.imid.med.pl/files/imid/Do%20pobrania/Kurs%20CMKP%20Padaczka/Terczy%20C5%84ska,%20Helwich_Drgawki%20noworodkowe.pdf [dostęp: 25.02.2022 r];
<https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/choroby-neurologiczne/138834,padaczka-u-dziecka> [dostęp: 25.02.2022 r.];

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperti kliniczni

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertek klinicznych.

Tabela 6. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertek klinicznych

Ekspertki kliniczne	Niemowlęta, małe dzieci i młodzież (w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia), doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera, Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	„Liczba chorych w wieku rozwojowym z padaczką: 0,5 % populacji, z drgawkami gorączkowymi 2 - 5 %”	„W populacji wieku rozwojowego około 30-35/100 000/ rok”	„Co najmniej 30- 40%”	„Szacunki własne na podstawie Neurologia wieku rozwojowego red. B. Steinborn PZWL 2017”
	„Ok. 8 500”	-	„Ok. 30-40% (ok. 2 500 – 3 400)”	„Szacunki własne”
	„Ok. 9 000”	-	„Ok. 25-35% (ok. 2 300 – 3 200)”	„Szacunki własne”
Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieków Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Redaktor Naczelna czasopisma „Neurologia Dziecięca”, Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epileptologii	„Częstość występowania padaczki u dzieci w wieku szkolnym szacowana jest na 1-0,5% tej populacji. Zapadalność w krajach rozwiniętych wynosi 3,2-5,5/1000/rok”	„Nie ma danych dla Polski, można jednak opierać się na danych cytowanych w pracy Camfield&Camfield”	„Teoretycznie u wszystkich chorych dzieci na padaczkę, u których wystąpią przedłużone, ostre napady drgawkowe. Najczęściej jednak u tych z lekoopornymi postaciami (tzn. ok 1/3 wszystkich chorych na padaczkę w tym przedziale wiekowym)”	„Dane oparte o dostępne publikacje: <ul style="list-style-type: none"> Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. <i>Epileptic Disorders</i>. 2015;17(2):117-23; Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. <i>Pediatr Rev</i>. 2020;41(7):321-47”
Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej	„Liczba dzieci w Polsce w wieku 0-19 wg GUS (wiek w raporcie GUS za 2020) 7672,7 tys. z czego szacuje się częstość występowania padaczki na ok.1%. Rozpowszechnienie w krajach rozwiniętych ok 0,5 na 1000, co stanowi 0,5%.”	„Zapadalność 50-72 na 100 000”	„Szacunkowo 80-90% – doraźnie, celem przerwania napadu”	„Neurologia wieku rozwojowego red. B.Steinborn”

	Panayiotopouloua 6-7% dzieci doświadczy przynajmniej 1 napadu padaczkowego w życiu"			
--	---	--	--	--

Dane NFZ

Tabela 7. Liczebność populacji według danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Populacja		Rok		
		2019	2020	2021*
Liczba pacjentów <18 r.ż. z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: G 40 i G 41	Ogółem	50409	46503	36492
	u których zrefundowano Relsed 2 mg/ml (EAN 05909990751518)	3135	3470	-
	u których zrefundowano Relsed 4 mg/ml (EAN 05909990751617)	4560	5039	-
	u których zrefundowano Relsed (łącznie)	7695	8509	-
	u których zrealizowano świadczenie: P23 PADACZKA (Kod: 5.51.01.0014023)	11682	9594	5872
	u których zrealizowano świadczenie: A66 PADACZKA - DIAGNOSTYKA I LECZENIE (Kod: 5.51.01.0001066)	116	116	61
	u których zrealizowano świadczenie: A67 PADACZKA - DIAGNOSTYKA I LECZENIE > 3 DNI (Kod: 5.51.01.0001067)	562	140	52

* – dane dotyczą wyłącznie pierwszego półrocza; G40 – padaczka; G41 – stan padaczkowy

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);
- światowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
 - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mentalhealth/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
- inne:
 - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
 - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
 - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>);
 - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>);
 - Canadian Paediatric Society (CPS, <https://cps.ca/en/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, [https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg](https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg;));

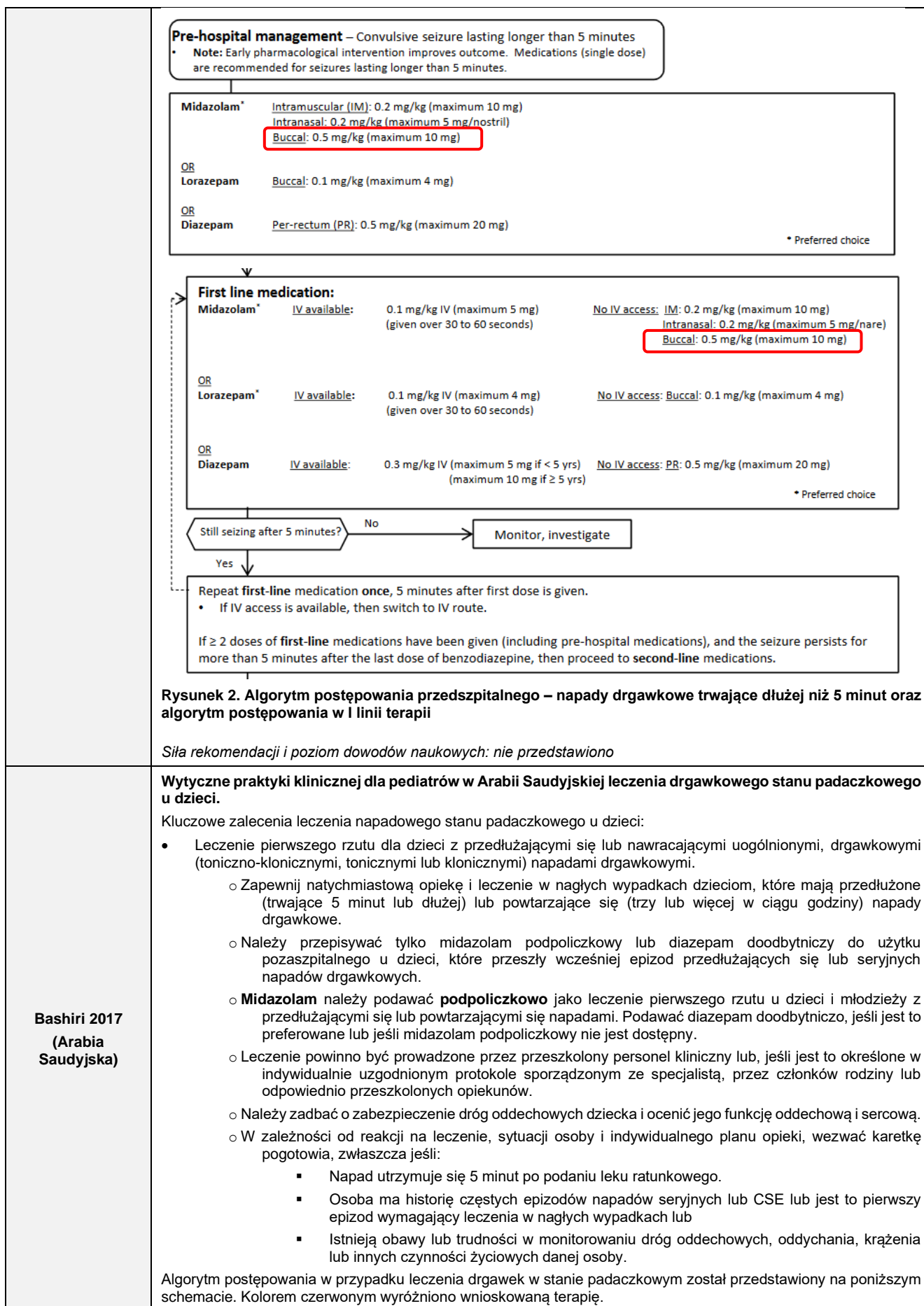
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.02.2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *convulsive status epilepticus, epilepsy, seizure(s), guidelines, recommendation, consensus*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

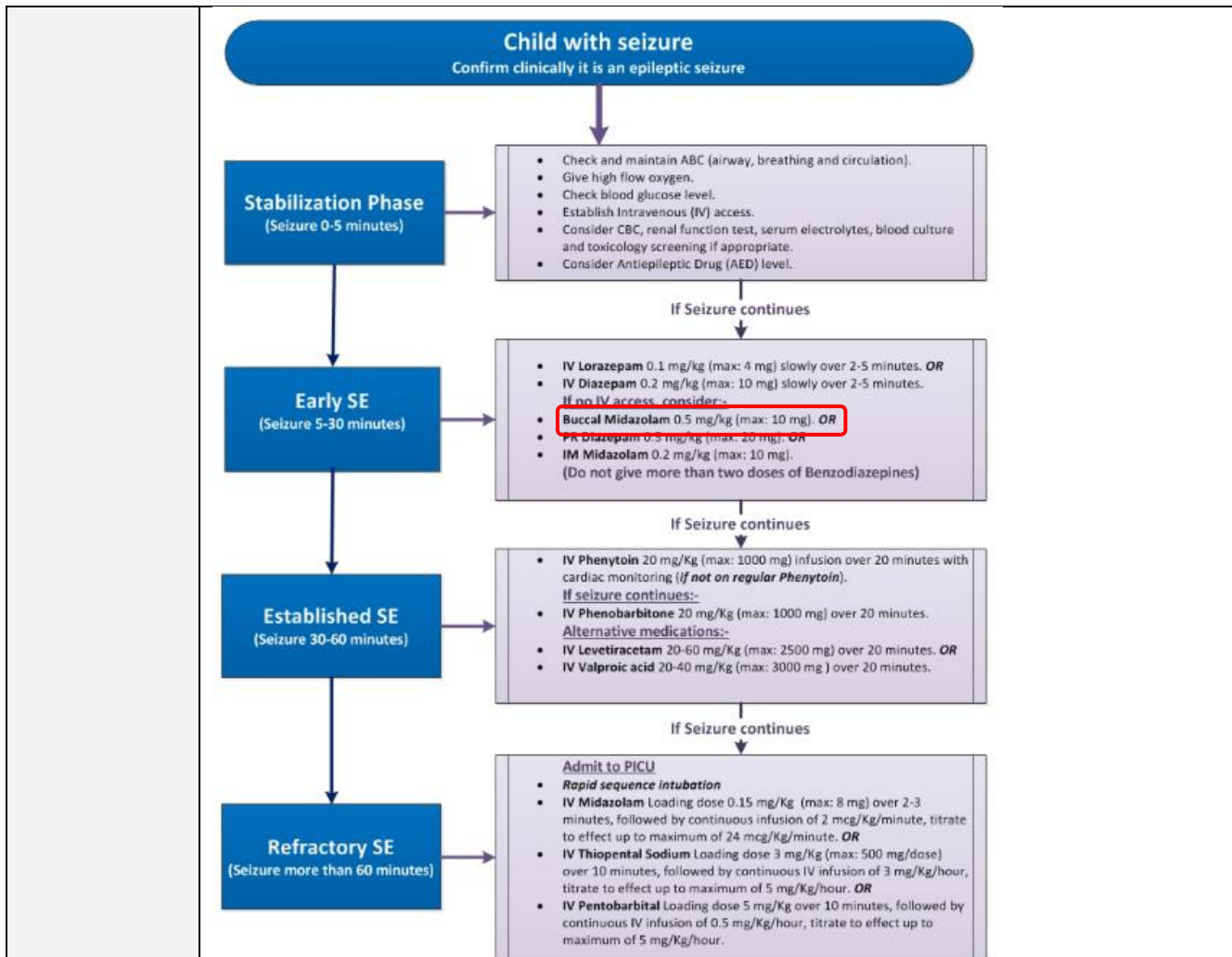
Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTE 2018 (Polska)	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące postępowanie w drgawkowym stanie padaczkowym u dorosłych i dzieci.</p> <p>Oddzielnie przedstawiono możliwości leczenia w przypadku drgawek trwających >5–30 min, następnie 30–60 min i >60 min. Podział ten opiera się na czasie i reakcji na leki przeciwpadaczkowe i wskazuje na praktyczne podejście oparte na danych patofizjologicznych.</p> <p><u>W przypadku drgawek trwających >5-30 min rekomendowane jest podawanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diazepam: <ul style="list-style-type: none"> ○ i.v. w dawce 0,2-0,3 mg/kg mc. (lub 1 mg/rok życia); ○ doodbytniczo w dawce: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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); • klonazepam i.v. w dawce 0,5 mg; • lorazepam i.v. w dawce 0,05-0,1 mg/kg mc.; • midazolamu: <ul style="list-style-type: none"> ○ dożylnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.; ○ podpoliczkowo w dawce 0,5 mg/kg mc.; ○ donosowo w dawce 0,2 mg/kg mc. <p>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.</p> <p><u>W przypadku drgawek trwających 30-60 min należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>W przypadku drgawek trwających >60 min należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>W przypadku skrajnych stanów padaczkowych, w których zastosowanie leków trzeciego rzutu nie przynosi oczekiwanych rezultatów (>24h) można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie dodatkowych leków antyepileptycznych (przy jednoczesnej kontynuacji znieczulenia ogólnego) tj.: levetiracetamu, topiramatu, okskاربazepiny czy lakoamidu bądź wdrożenie już stosowanych, ale w wyższych dawkach; • stymulację nerwu błędnego; • zabieg chirurgiczny: <ul style="list-style-type: none"> ○ wycięcie ogniska padaczkorodnego; ○ hemisferekтомię;

	<ul style="list-style-type: none"> ○ kalozotomię. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia napadów drgawkowych u dzieci z 2012 r., uaktualnione w 2021 r.</p> <p>W rekomendacji podkreśla się, 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.</p> <p>W przypadku przedłużających (>5 minut) lub powtarzających się (wystąpienia ≥ 3 epizodów w ciągu godziny) stanów drgawkowych należy zastosować lek pierwszego rzutu – midazolam podpoliczkowo bądź diazepam doodbytniczo u dzieci, młodzieży i dorosłych, u których wystąpił poprzednio epizod przedłużających się lub powtarzających drgawek. W sytuacji gdy istnieje możliwość podania dożylnego przy jednoczesnym monitorowaniu funkcji życiowych, można rozważyć lorazepam i.v.</p> <p>Należy wezwać zespół ratownictwa medycznego w sytuacji gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; <p>Postępowanie szpitalne w konwulsyjnym stanie padaczkowym w przypadku leczenia drgawek toniczno-klonicznych u dzieci, młodzieży i dorosłych obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonanie następujących czynności: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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; <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
CPS 2021 (Kanada)	<p>Wytyczne postępowania doraźnego u pacjentów pediatrycznych z drgawkowym stanem padaczkowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwsza linia leczenia</u> – benzodiazepiny są lekami pierwszego rzutu. Ponieważ szybka interwencja jest niezwykle ważna, jeśli nie ma dostępu dożylnego, benzodiazepiny należy podawać alternatywną drogą podczas uzyskiwania dostępu dożylnego. Leczenie pierwszego rzutu może rozpocząć się przed przybyciem do szpitala. <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie przedszpitalne – opcje leczenia obejmują: midazolam domięśniowy (IM), donosowy lub dopoliczkowy; lorazepam podpoliczkowy; lub diazepam doodbytniczy. W leczeniu przedszpitalnym midazolam jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych u dzieci bez dostępu dożylnego. <p>Algorytm postępowania w przypadku leczenia przedszpitalnego drgawek w stanie padaczkowym został przedstawiony na poniższym schemacie. Kolorem czerwonym wyróżniono wnioskowaną terapię.</p>



Bashiri 2017
 (Arabia
 Saudyjska)



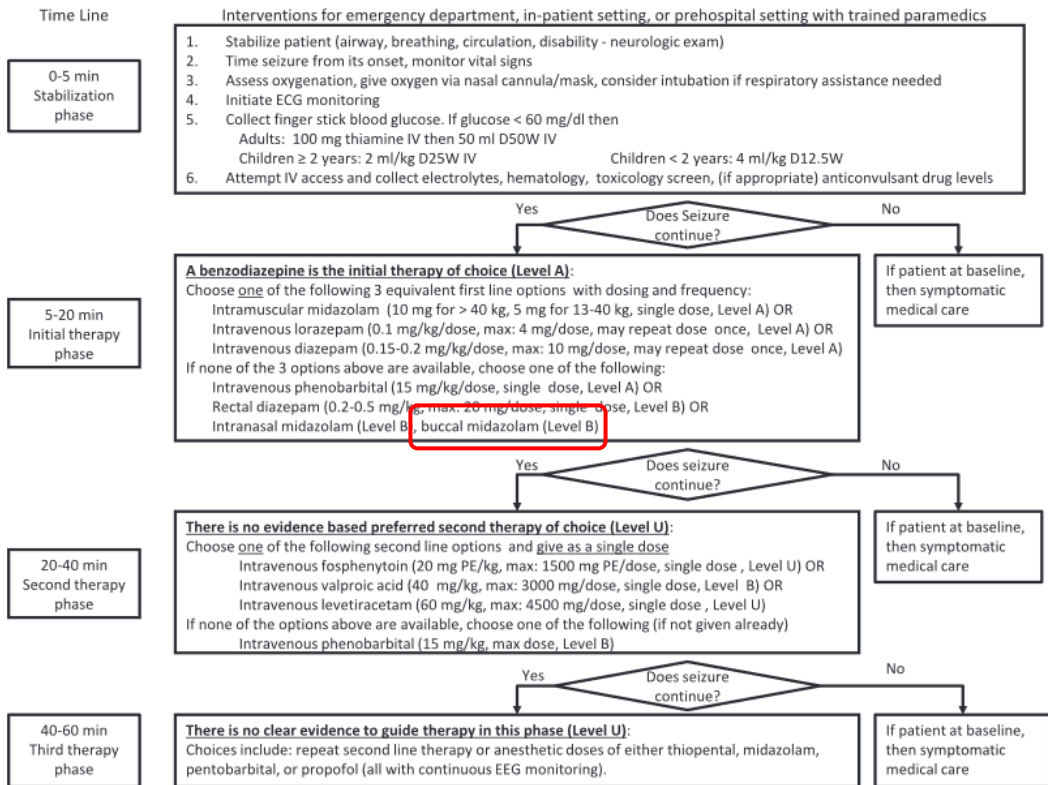
Rysunek 3. Algorytm kliniczny leczenia drgawkowego stanu padaczkowego u dzieci

Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono

<p>AES 2016 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Epileptologicznego dotyczące leczenia drgawkowego stanu padaczkowego u dzieci i dorosłych.</p> <p>Leczenie stanu padaczkowego, w zależności od czasu jego trwania, powinno obejmować następujące etapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 [poziom A]: <ul style="list-style-type: none"> midazolamu i.m. (10 mg gdy mc.>40 kg, 5mg gdy 13kg <mc.<40kg) [poziom A]; lorazepamu i.v. (0,1 mg/kg mc. do max. 4 mg w pojedynczej dawce) [poziom A]; diazepamu i.v. (0,15-0,2 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce) [poziom A]; <p>jeśli żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest dostępna – zalecane jest podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> fenobarbitalu i.v. (15 mg/kg mc. do max. 10 mg w pojedynczej dawce) [poziom A]; diazepamu p.r. (0,2-0,5 mg/kg mc. do max. 20 mg w pojedynczej dawce) [poziom B]; midazolamu podpoliczkowo [poziom B] lub donosowo [poziom B]; <ul style="list-style-type: none"> druga faza terapii (czas trwania drgawek: 20-40 minut) – w przypadku nieskuteczności wcześniej wdrożonego leczenia rekomendowane jest podanie [poziom U]: <ul style="list-style-type: none"> fosfentoiny i.v. (20 mg PE/kg mc. do max. 1500 mg PE w pojedynczej dawce) [poziom U]; kwasu walproinowego i.v. (40 mg/kg mc. do max. 3000 mg w pojedynczej dawce) [poziom B]; lewetyracetamu i.v. (60 mg/kg mc. do max. 4500 mg w pojedynczej dawce) [poziom U]; <p>Jeśli żaden z tych środków nie jest dostępny należy ostrożnie (ze względu na działania niepożądane) rozważyć zastosowanie fenobarbitalu i.v.(15 mg/kg mc.) [poziom B].</p> <ul style="list-style-type: none"> trzecia faza terapii (czas trwania drgawek: 40-60 minut) [poziom U] – 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).

Algorytm postępowania w przypadku leczenia drgawek w stanie padaczkowym został przedstawiony na poniższym schemacie. Kolorem czerwonym wyróżniono wnioskowaną terapię.



Rysunek 4. Schemat leczenia stanu padaczkowego według wytycznych

Tabela 9. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych

Poziom dowodów	Siła rekomendacji
Ocena na poziomie A	
Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić
Ocena na poziomie B	
Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę
Ocena na poziomie C	
Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę
Ocena na poziomie U	
Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak

Lee 2011 (Kanada)

Wytyczne postępowania w napadowym stanie padaczkowym u niemowląt i dzieci opracowane przez lekarzy z British Columbia Children’s Hospital (BCH).

Lekarze na ogół są świadomi dawek leków przeciwdrgawkowych stosowanych u dorosłych, ale nieznaną jest dawka i dróg podawania stosowanych u dzieci czasami skutkuje podawaniem nieodpowiednich dawek.

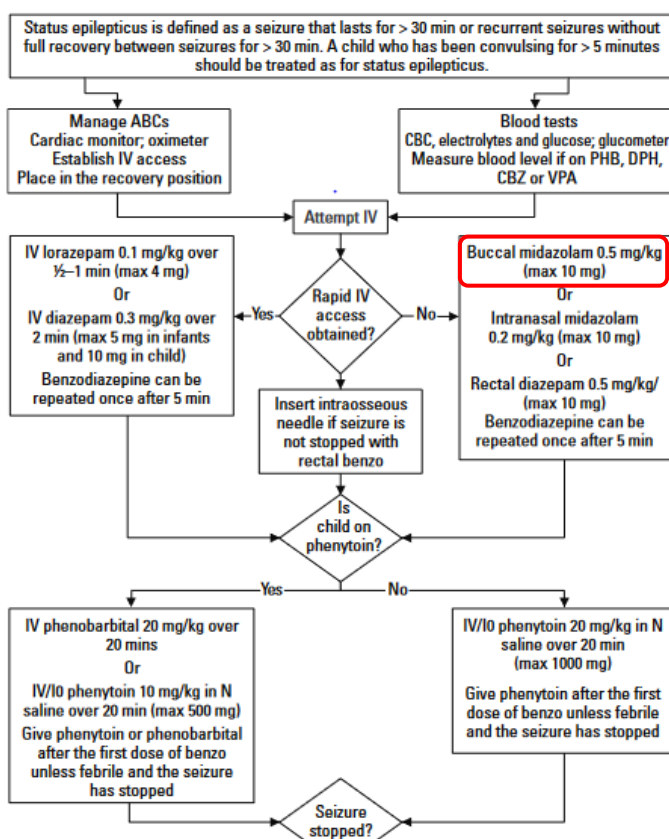
Midazolam – jest szybko działającą, rozpuszczalną w wodzie benzodiazepiną, którą można podawać dożylnie i która jest szybko wchłaniana zarówno przez błonę śluzową nosa, jak i policzków. Badania u dzieci wykazały, że midazolam podawany dopoliczkowo i donosowo jest skuteczniejszy niż diazepam podawany doodbytniczo u dzieci z ostrymi drgawkami. Brak badań porównujących skuteczność midazolamu podawanego dożylnie ze skutecznością lorazepamu lub diazepamu ogranicza słuszność rekomendowania midazolamu jako leczenia pierwszego rzutu stanu padaczkowego u dzieci. Uważa się jednak, że ma to szczególne znaczenie w przypadku opornego na leczenie stanu padaczkowego.

Terapie wraz z dawkowaniem oraz schemat podstępowania w przypadku drgawek w stanie padaczkowym przedstawiono na poniższych schematach. Kolorem czerwonym wyróżniono wnioskowaną terapię.

Drug	Dose and route	Notes
Lorazepam	0.1 mg/kg (max 4 mg) IV	• Can be repeated once after 5 min
Diazepam	0.3 mg/kg (max 5 mg in infants and 10 mg in children) IV, IO 0.5 mg/kg (max 10 mg) PR	• IV dose should be given over 2 to 5 min to avoid respiratory depression • Can be repeated once after 5 min
Midazolam	0.2 mg/kg (max 10 mg) IN or 0.5 mg/kg (max 10 mg) buccal	• Can be repeated once after 5 min
Phenytoin	18–20 mg/kg IV, IO	• Should be given over 20 min • Monitor for bradycardia, hypotension, cardiac arrhythmia
Fosphenytoin	18–20 mg/kg of phenytoin equivalents IV or IM	• IV 1.5–3.0 mg/kg/min (max 150 mg/min) • IM in single or divided doses
Phenobarbital	15–20 mg/kg IV	• Monitor for respiratory depression, hypotension
Paraldehyde	0.3–0.4 mL/kg (max total volume 10 mL) mixed in an equal amount of mineral or olive oil PR	

IV = intravenous; IO = intraosseous; PR = per rectal; IN = intranasal; IM = intramuscular

Rysunek 5. Leki rekomendowane w początkowym leczeniu drgawkowego stanu padaczkowego



Rysunek 6. Algorytm postępowania w napadowym stanie padaczkowym u niemowląt i dzieci

Kluczowe punkty postępowania w napadowym stanie padaczkowym:

- drgawkowy stan padaczkowy jest stanem nagłym wymagającym wczesnego leczenia;
- napady trwające dłużej niż 5 minut należy leczyć jak w przypadku stanu padaczkowego;
- benzodiazepiny stanowią leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu;

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • leczenie fenytoiną należy rozpocząć natychmiast po podaniu benzodiazepin; • należy przeprowadzić wstępne badania w celu zidentyfikowania przyczyn wymagających natychmiastowego leczenia i zaburzeń metabolicznych; • postępowanie w opornym na leczenie drgawkowym stanie padaczkowym u dzieci może wiązać się z powikłaniami kardiologicznymi i oddechowymi, dlatego zaleca się konsultację z personelem pediatrycznego oddziału intensywnej terapii; <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p> |
|--|---|

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

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

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

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

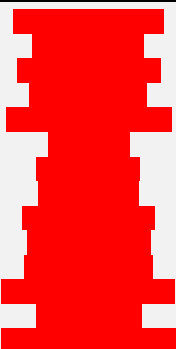
Rekomendacje Lee 2011 również wskazują na benzodiazepiny jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu napadów drgawkowych u dzieci, a wśród nich midazolam podawany dopoliczkowo w dawce 0,5 mg/kg mc. Jednakże zaznacza się, aby przekraczać jednorazowej dawki 10 mg.

Podsumowując opisane powyżej wytyczne kliniczne dotyczące stosowania midazolamu w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży, wnioskowana technologia – midazolam podawany dopoliczkowo – jest wskazywana jako preferowana opcja leczenia napadów padaczkowych, trwających dłużej niż 5 min, lecz nie dłużej niż 20-30 minut, przed przybyciem do szpitala, w warunkach domowych, jako pierwsza linia leczenia, jeśli nie jest możliwe podanie leków w formie domięśniowej lub dożylniej. Na równi z midazolamem (*buccalis*) wymieniane są inne benzodiazepiny – diazepam czy lorazepam. Jednakże w wytycznych zaznacza się, że w przypadku benzodiazepin o podaniu innym niż *i.m* lub *i.v.*, midazolam w formie dopoliczkowej ma przewagę nad diazepamem podawanym *p.r.* W przypadku dawkowania zaleca się ilość 0,5 mg/kg mc. We wszystkich odnalezionych wytycznych zgodnie podaje się, że jednorazowa dawka midazolamu (*buccalis*) nie powinna przekraczać 10 mg.

3.4.2. Opinie ekspertek klinicznych


Wystąpiono o opinię do czterech ekspertek klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertek klinicznych

Ekspertki kliniczne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera, Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	„Diazepam Clonazepam”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	„Złoty standard w rekomendacjach (PTND) i piśmiennictwie”
	„Lorazepam”	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	„Diazepam we wlewkach doodbytniczych:	„100%”	„Ok. 60-70%”	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	„Lek finansowany w Polsce, zalecany przez Polskie Towarzystwo Epileptologii”
Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Redaktor Naczelna czasopisma „Neurologia Dziecięca”, Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epileptologii	„Wlewki doodbytnicze diazepamu”	„Wszyscy, u których napad drgawkowy jest dłuższy niż 3min”	„Niewielki odsetek”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Oceny opiekunów, zespołów ratownictwa – szybsze działanie midazolamu i lepsza farmakokinetyka”
Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej	„Relanium – preparaty do podania per rectum Relsed, Diazepam Rectal Tubes)”	„80-90% dzieci z padaczką lub drgawkami gorączkowymi”	„Trudno szacować”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	„Na podstawie doświadczenia własnego”

W formularzu opinii Agencja zadała dodatkowe pytania precyzyjne, które zestawiono, wraz z odpowiedziami ankietowanych ekspertek klinicznych, w poniższej tabeli.

Tabela 11. Opinie ekspertek odnoszące się problemów i rozwiązań związanych z opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu

Zadane pytania	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera, Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej		Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Redaktor Naczelna czasopisma „Neurologia Dziecięca”, Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epileptologii	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu?	„Dotychczas stosowane w Polsce leki I rzutu i midazolam mają podobną skuteczność w przerywaniu napadu i zapobieganie nawrotowi, natomiast działanie midazolamu jest krótsze niż np. diazepam. Najważniejsza jednak jest wygodniejsza i mniej wstydliva, zwłaszcza dla starszych dzieci i nastolatków droga podania”	„W przypadku diazepam problemem jest w szczególności droga podania leku tj. wlewki doodbytnicze. trudności w podaniu doodbytniczym w miejscach publicznych (poza domem). Obawa przed podaniem leku przez osoby niedoświadczone”	„Aktualnie opiekunowie, lekarze, zespoły ratownictwa medycznego stosują w przypadku przedłużających się napadów drgawek wlewki doodbytnicze diazepam. Taka forma podania jest często uciążliwa np. w miejscach publicznych, szkołach, przedszkolach (wymaga rozebrania chorego, często dochodzi do defekacji, co utrudnia wchłanianie i działanie leku podawanego tą drogą). We wszystkich cytowanych pozycjach w pracy Andersona i wsp. i innych podkreślono potrzebę podawania dopoliczkowego midazolamu”	„Podawanie leku doodbytnicze wiąże się z licznymi odmowami podania leku w przypadku napadu w przedszkolu lub szkole. Wiąże się to z przejściem napadu w stan padaczkowy. Zastosowanie formy napoliczkowej prawdopodobnie zredukowało by liczbę odmów. Podanie doodbytnicze leku w warunkach środków lokomocji, ulicy, szkoły itp. wiąże się z trudną psychologicznie sytuacją zarówno dla opiekuna jak i dziecka”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Stosowanie Midazolamu – preparat handlowy Buccolam - rekomenduje profesor Wendorff w „Standardach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci” z 2013 roku. Poszerzenie spektrum dostępnych leków przerywających napady drgawkowe o kolejny lek o udowodnionej skuteczności zwiększyłoby możliwość dobrania skutecznego leku dla indywidualnego pacjenta w różnych warunkach. Według niektórych badań Buccolam może być również korzystniejszy ekonomicznie”	„Midazolam podawany dopoliczkowo”	„W wielu doniesieniach zwraca się także uwagę na korzyści finansowe zastosowania Buccolamu”	„Zastosowanie formy napoliczkowej”

Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		„Podobnie jak w przypadku stosowania doodbytniczo Diazepamowi potencjalnie możliwa jest depresja oddechowa (ujawnia się u 1-5% pacjentów, którzy wymagają wówczas intubacji). Ma to znaczenie zwłaszcza dla niemowląt”	„Brak”	„Obecnie – tylko cena tego preparatu uniemożliwia jego szerokie zastosowanie. Po refundacji – ograniczenie tylko do grupy dzieci i młodzieży do 18rż.”	„Cena leku”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		„Stosowanie u dzieci poniżej 6 miesiąca życia”	„Brak”	„Zbyt częste podawania, w przypadku nieustępowania napadów drgawkowych. Konieczne jest więc prawidłowe dawkowanie i nauka opiekunów”	„Ewentualne nadmierne pobieranie recept względem faktycznej potrzeby celem odsprzedania leku”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		„Dzieci szkolne i młodzież”	„Sposób podania leku powoduje, że skorzystają wszyscy chorzy, u których występują przedłużające się napady padaczkowe”	„Chorzy na padaczkę, u których napady są częste i grupa chorych nastoletnich (lęk przed obnażeniem etc.)”	„Przed wszystkim dzieci uczęszczające na zajęcia w grupie rówieśniczej”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?		-	„Nie”	„Chorzy powyżej 18 rż.”	„Nie”
Inne uwagi		-	„Lek w postaci dopoliczkowej, przez znacznie łatwiejsze podanie, może prowadzić do szybszego przerwania napadów i zredukować liczbę hospitalizacji. Lek jest potrzebną alternatywą dla wielu chorych – działa szybciej i jest bezpieczniejszy”	„Refundacja tego preparatu ułatwi opiekę na chorymi z padaczką. Zapewni możliwość szybkiego podawania leku i ustąpienia napadu padaczkowego, zmniejszy więc ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego”	„Zastosowanie dopoliczkowe zmieni poczucie bezpieczeństwa, w szczególności młodzieży z padaczką, która stara się prowadzić tryb życia jak ich koledzy. Podawanie leku doodbytnicze przez dużą część młodzieży odbierane jest jako upokarzające”
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	„Przerwanie napadu drgawkowego, w sposób społecznie bardziej możliwy do zaakceptowania niż obecnie zwłaszcza dla starszych dzieci i młodzieży”	„Ustanie napadu drgawkowego, wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu, depresja oddechowa”	„Ustąpienie napadu drgawkowego”	„Ustąpienie napadu padaczkowego”
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	-	„Każda redukcja częstości napadów jest istotna”	„Ustąpienie napadu drgawkowego”	„Poczucie bezpieczeństwa chorego oraz poprawa jakości życia związana z odmiennym sposobem podawania preparatu (dopoliczkowy) względem dotychczas stosowanego np. Relsedu (doodbytniczy) – dotyczy to w szczególności dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym”

3.4.3. Opinia organizacji pacjenckich

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do Polskiego Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej. Otrzymano opinię Pani Iwony Sierant, Prezeski Zarządu Stowarzyszenia. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

Zadane pytania	Pani Iwona Sierant, Prezeska Zarządu Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane przedłużonymi i ostrymi napadami drgawkowymi u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) oraz dynamiką ich przebiegu z punktu widzenia chorego oraz ich opiekunów.	„Padaczka jest chorobą różnorodną, ma szerokie spektrum objawów od łagodnych zespołów samoograniczających się, po ciężkie zespoły padaczkowe, często z napadami, które nie ustępują samoistnie. Zarówno napady przedłużone – stany padaczkowe, jak i napady gromadne – następujące jeden po drugim są bezpośrednim zagrożeniem życia dziecka. Mogą również powodować odległe powikłania: uszkodzenie/śmierć neuronów, pobudzenie sieci neuronalnej, deficyty funkcji poznawczych, regres rozwojowy. W efekcie daje to pogorszenie funkcjonowania dziecka, kłopoty z nauką, wycofanie z życia społecznego”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Aktualnie dostępna jest tylko jedna opcja leczenia w postaci wlewki doodbytnicznej. Jest ona trudna do podania zwłaszcza starszym dzieciom i młodzieży. Zajmuje więcej czasu i wymaga odpowiedniego przeszkolenia od osoby udzielającej pomocy. W związku z tym jest duży opór osób postronnych – opiekunów dzieci przed zastosowaniem takiej formy leczenia”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów pediatrycznych w omawianym wskazaniu?	„Konieczna refundacja apteczna leku Buccolam (midazolam), dzięki której stanie się on dostępny dla wszystkich pacjentów. Obecnie wysoka cena powoduje, że wielu rodziców nie może sobie pozwolić na zastosowanie leku. Pacjenci mają prawo do wsze kich nowoczesnych form leczenia. Lek Buccolam jest alternatywą do obecnie stosowanej wlewki i może być wykorzystywany zamiennie, zgodnie ze wskazaniami medycznymi”
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii?	„Rodzice dzieci chorych na padaczkę oczekują przede wszystkim możliwości szybkiego i skutecznego zastosowania leku przerywającego napad. Dzięki łatwej formie podania, lek może być podawany również przez nauczycieli w przedszkolu i w szkole. Zmniejszy to niepokój rodziców i konieczność ich stałej gotowości do interwencji w przypadku wystąpienia napadu wymagającego podania leku. Wpłynie też na samopoczucie dzieci, ich większą niezależność i lepsze funkcjonowanie w środowisku poza domem rodzinnym”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 61), obecnie finansowany 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”, jest:

- diazepam (produkt leczniczy Relsed) we wlewkach doodbytnicznych w ramach grupy limitowej 181.1, *Leki przeciwlękowe – diazepam do podawania doodbytnicznego (wlewki)* we wskazaniu: padaczka oraz drgawki inne niż określone w ChPL;

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Produkt leczniczy refundowany we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
Refundacja apteczna							
Diazepamum, Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 m krowlewek a 2,5 ml	05909990751518	16,09	16,89	12,45	rycza 11,07	7
Diazepamum, Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 m krowlewek a 2,5 ml	05909990751617	18,58	19,51	24,90	rycza 3,20	7

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Diazepam podawany doodbytniczo	<p>„Biorąc pod uwagę leki pierwszego rzutu zalecane przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, 2018) w leczeniu napadów drgawkowych dzieci, komparatory dla midazolamu podawanego podopoliczkowo mogą stanowić: diazepam <i>p.r.</i>, diazepam <i>i.v.</i>, midazolam <i>i.v.</i>, midazolamu <i>i.m.</i>, klonazepam <i>i.v.</i> oraz lorazepam <i>i.v.</i> 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, 2018). 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 żadnych 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).</p> <p>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 podopoliczkowo (Buccolam), będącego przedmiotem niniejszej analizy.”</p>

Ocena wyboru wg analityków Agencji

Wybór zasadny, ale nie wystarczający.

Zdaniem analityków wybór zasadny w szczególności dla populacji >6 miesiąca życia, dla której leczenie midazolamem może być prowadzone w warunkach domowych. Diazepam *p.r.* jest aktualnie jedynym lekiem refundowanym w analizowanym wskazaniu. Z kolei w przypadku niemowląt 3-6 miesiące życia, podanie midazolamu powinno odbywać się w warunkach szpitalnych (zgodnie z ChPL Buccolam). W opinii Agencji należałoby w tej podgrupie pacjentów uwzględnić także inne technologie dostępne w ramach lecznictwa szpitalnego. Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy, analiza danych sprzedażowych dla produktu Relsed (diazepam) wykazała, że grupa chorych od 3 do 6 miesiąca życia „jest pomijalnie mała, a stosowanie leku będzie miało charakter kazuistyczny.” Niemniej jednak w związku z wątpliwościami Agencji odnośnie zasadności wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej względem ww. zapisów ChPL Buccolam,

(patrz również rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat)”.

Wnioskodawca jako komparator wybrał diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przez wnioskodawcę oraz ocenę wyboru według analityków Agencji przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

Wnioskodawca podaje, iż „poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie midazolamu podawanego podjęzykowo oraz wybranego komparatora. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej”.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.	-	Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej.
Interwencja	Midazolam podawany podjęzykowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL).	-	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	Diazepam podawany doodbytniczo.	-	Komparator zdefiniowany prawidłowo. Więcej informacji dotyczących oceny wyboru komparatora przez wnioskodawcę wg analityków Agencji znajduje się w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie - przerwanie napadu drgawkowego, czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (w szczególności depresja oddechowa). 	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej pediatrycznej populacji pacjentów.
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną. 	<p>Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków, badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, 	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.

		<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych z Azji i Afryki, • badania porównujące różne dawki midazolamu lub badania, w których midazolam stosowany był w dawkowaniu innym niż przedstawione w ChPL, • nieadekwatny cel badania, • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), • publikacje w językach innych niż język polski i język angielski. 	
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania w następujących bazach danych:

- MEDLINE (PubMed);
- EMBASE;
- The Cochrane Library;
- Centre for Reviews and Dissemination;

Dodatkowo wnioskodawca dokonał przeszukania systemów baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence);
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- SMC (Scottish Medicines Consortium);
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group);

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych,;
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych);

Jako datę wyszukiwania podano 16 listopada 2021 r.

Ponadto zaznaczono, że konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena, m.in. konstrukcji haseł kwerendy, czy rzetelności wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.01.2022 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo – badanie **McIntyre 2005**.

Ponadto wnioskodawca, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, postanowił o włączeniu do analizy dwóch randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo przeprowadzonych w populacji chorych z Azji lub Afryki – badania **Ashrafi 2010** i **Mpimbaza 2008** oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo wykluczone z części głównej analizy ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego – badanie **Scott 1999**.

Poza tym, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, wnioskodawca opisał pięć badań efektywności praktycznej, wykluczonych z części głównej przeglądu systematycznego ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Buccolam lub brak informacji o dawkowaniu – badania **Baysun 2005**, **Khan 2014**, **Kutlu 2003**, **Moretti 2019** lub niewłaściwą populację – badanie **Yoshinaga 2021** (przeprowadzone w populacji chorych z Azji).

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca również zidentyfikował i opisał siedem opracowań wtórnych – **Appleton 2008**, **Brigo 2015a**, **Brigo 2015b**, **Haut 2016**, **Jain 2016**, **McMullan 2010**, **McTague 2018**.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
Analiza podstawowa			
McIntyre 2005 <u>Źródło finansowania:</u> SEARCH <u>Dodatkowe wsparcie:</u> Derbyshire Children's Research Fund i Alder Hey Children's Hospital Research Funds	<u>Typ badania:</u> Wielośrodkowe (4 ośrodki w Wielkiej Brytanii), randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne. <u>Hipoteza:</u> bd <u>Okres obserwacji:</u> bd <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> midazolam: ok. 0,5 mg/kg*, 109 napadów drgawkowych; diazepam: ok. 0,5 mg/kg*, 110 napadów drgawkowych; *2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥10 lat);	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku ≥6 miesięcy; przyjęcie do jednego z 4 ośrodków z aktywnym napadem drgawkowym; brak ustalonego dostępu dożylnego; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z przewlekłą epilepsją (padaczką); dzieci, które otrzymały pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe[^]; napady drgawkowego częściowe lub napady niedrgawkowe; [^] wykluczono chorych, którzy otrzymali m. in. lorazepam dożylnie lub paraldehyd doodbytniczo; <u>Liczba pacjentów:</u> 177 chorych, 219 napadów drgawkowych* *jeden chory mógł być przyjęty do szpitala z aktywnymi drgawkami więcej niż jeden raz; <ul style="list-style-type: none"> midazolam: n=92; mazurdiazepam: n=85; Mediana wieku chorych – 2 lata [IQR: 1; 5] w grupie midazolamu i 3 lata [IQR: 1;6] w grupie diazepamu;	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, ang. therapeutic success), zdefiniowana jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny; punkty końcowe określone na podstawie raportowanego czasu przyjęcia leków oraz momentu rozpoczęcia i zakończenia napadu drgawkowego; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie leczenia – podanie lorazepamu dożylnie; ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut; czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego; wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego; bezpieczeństwo – depresja oddechowa;
Dodatkowe dowody naukowe			
Ashrafi 2010 <u>Źródło finansowania:</u>	<u>Typ badania:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 3 miesięcy i starsze z ostrym, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ustanie wsze kiej aktywności ruchowej, które powinno

bd	<p>Prospektywne randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, dwuosrodkowe (w Teheranie, Iran).</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Kwiecień 2017 – kwiecień 2018;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: 0,3-0,5 mg/kg*; • diazepam: 0,5 mg/kg*; <p>*2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥10 lat);</p>	<p>przedłużonym napadem drgawkowym (trwającym dłużej niż 5 min);</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z drgawkami podczas pobytu na oddziałach ratunkowych, niezależnie od przyczyny napadu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z dostępem dożylnym; <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=98 dzieci;</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: n=49; • diazepam: n=49; <p>Mediana wieku: 24 mies. w grupie midazolamu i 48 mies. w grupie diazepam, p=ns.</p>	<p>nastąpić w czasie krótszym niż 5 minut bez depresji oddechowej i bez kolejnego napadu w ciągu 1 godziny;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas poświęcony na przygotowanie leków przed podaniem (czas do podania leku); • czas ustąpienia wszystkich drgawek po podaniu leku (czas działania leku); • wygodę zażywania leku; • akceptacja leku przez rodziców • droga podania;
<p>Mpimbaza 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne randomizowane pojedynczo zaślepione badanie kliniczne.</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Listopad 2005 – czerwiec 2006</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: ok. 0,5 mg/kg* • diazepam: ok. 0,5 mg/kg* <p>*2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥10 lat);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • od 3 miesięcy do 12 lat; • brak udokumentowanych dowodów otrzymywania dożylnego diazepam lub dożylnego fenobarbitalu w ciągu 24 godzin przed zgłoszeniem; • udokumentowane napady utrzymujące się w czasie podawania badanego leku; • udzielenie świadomej zgody na dalsze uczestnictwo w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=330 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: n=165; • diazepam: n=165; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ustąpienie widocznej aktywności napadowej w ciągu 10 minut bez kolejnych w ciągu godziny; <p>Napad drgawkowy trwający ponad 10 minut lub wystąpienia kolejnych drgawek w ciągu godziny klasyfikowano jako niepowodzenie leczenia i podawano lorazepam dożylnie.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • po 10 min: <ul style="list-style-type: none"> ○ ustanie napadu, n (%); ○ czas do ustania napadu, min, mediana (IQR); • godzina po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min: <ul style="list-style-type: none"> ○ kolejne drgawki, n (%); ○ czas do wystąpienia kolejnych drgawek, min, mediana (IQR); • 24h po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min: <ul style="list-style-type: none"> ○ kolejne drgawki, n (%); ○ czas do wystąpienia kolejnych drgawek, min, mediana (IQR);
<p>Scott 1999</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne randomizowane badanie kliniczne.</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: 10 mg; • diazepam: 10 mg; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka padaczka; • wiek – od 5 do 22 roku życia; • zgoda rodziców dla dzieci poniżej 16 roku życia; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie diazepamu doodbytniczo jako leczenie doraźne w ostrych napadach padaczkowych; <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=28 pacjentów; 79 epizodów drgawkowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: n=14; • diazepam: n=14; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, n (%); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas od podania leku do ustania napadu, min, mediana (IQR);
Badania typu real-world			
Dodatkowe dowody naukowe			
<p>Kutlu 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p><u>Typ badania:</u> Obserwacyjne, jednoosrodkowe (Turcja).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 1 miesiąca do 15 roku życia, przyjęci na pediatryczny oddział ratunkowy 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ustanie aktywności napadowej;

	<p>bd</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: 0,3 mg/kg (1 ml=5 mg); <p>Jeśli drgawki nie ustąpiły w ciągu 5 minut, podano drugą dawkę midazolamu (0,3 mg/kg) i ponownie, jeśli drgawki nie ustały w ciągu 10 minut, zastosowano inne terapie przeciwdrgawkowe.</p>	<p>w jednym ze szpitali w Turcji z napami drgawkowymi;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z zaburzeniami czynności nerek lub serca, • jeśli napad drgawkowy trwał krócej niż 5 minut; • napad wymagający dożylniej indukcji; <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=19 pacjentów;</p>	
<p>Baysun 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (Turcja), pseudorandomizowane. – przydział do poszczególnych grup polegał na podawaniu jednego z leków w dni parzyste, a drugiego w dni nieparzyste.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: 0,25 mg/kg (w dni parzyste); • diazepam podawano w dawce 0,5 mg/kg u dzieci w wieku <5 lat i 0,3 mg/kg u dzieci w wieku >6 lat (w dni nieparzyste); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci (w wieku od 2 mies. do 12 lat) z napadami drgawkowymi; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=43 pacjentów;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność leku definiowana jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut. <p>W przypadku napadu drgawkowego trwającego ponad 10 minut podawano drugą dawkę leku, przy czym chorym w grupie midazolamu diazepam, a w grupie diazepamu midazolam.</p>
<p>Khan 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie obserwacyjne, w którym wykorzystano wywiady twarzą w twarz (ang. face-to-face).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam; • diazepam; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z przedłużonymi napadami drgawkowymi; • odbyte wizyty ambulatoryjne; • opiekunowie wyrazili zgodę udziału w badaniu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=34 pacjentów;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność midazolamu w przerywaniu napadów drgawkowych wg oceny opiekunów dzieci z napadami drgawkowymi; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo;
<p>Moretti 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> częściowe wsparcie dzięki grantowi z Shire, Boulogne-Billancourt, Francja</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (Francja).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od kwietnia 2013 roku, kiedy midazolam dopoliczkowy był po raz pierwszy dostępny na rynku francuskim, do sierpnia 2015 roku.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam; • diazepam; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci, u których wystąpiły napady drgawkowe; • zgoda rodzica; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=33;</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam: n=16 (dopoliczkowo); • diazepam: n=17 (doodbytniczo); 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania napadów drgawkowych;
<p>Yoshinaga 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Takeda Pharmaceutica</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne wieloośrodkowe (28 ośrodków w Japonii), nierandomizowane, jednoramienne.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Październik 2017 – sierpień 2019;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam – 2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥10 lat); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • włączono pacjentów pediatrycznych, którzy przybyli do ośrodków badawczych z napadami padaczkowymi, nie otrzymując natychmiastowego leczenia; • zgoda rodzica/opiekuna; • dzieci, których waga przekraczała 5 kg i przed ukończeniem 18 r.ż.; • napadom padaczkowym musiała towarzyszyć utrata przytomności i mogły one być albo uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, albo mogły rozpocząć się 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności midazolamu podawanego dopoliczkowo u dzieci ze stanami padaczkowymi. Jako sukces terapeutyczny przyjęto ustanie widocznej aktywności napadowej w ciągu 10 minut i utrzymanie braku aktywności przez 30 minut od podania dawki leku; • depresja oddechowa występująca w ciągu 24 godzin od podania midazolamu; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których napady ustąpiły w ciągu 10

		<p>ogniskowo, a następnie uogólnić;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> doświadczenie poważnego urazu (nie tyko głowy), zatrucie narkotykami lub alkoholem, znane lub podejrzewane nawracające drgawki spowodowane alkoholem lub narkotykami (lub ich odstawieniem); zastosowanie ratunkowych leków przeciwpadaczkowych przed przybyciem do placówki ochrony zdrowia; napady padaczkowe pochodzenia psychogennego lub z powodu ciężkiego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych; <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=25; mediana wieku chorych włączonych do badania – 2,8 lata (zakres: 0,3; 17,4);</p>	<p>minut od podania dawki i którzy nie mieli napadów przez 1, 4 lub 6 godzin;</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zachyłstowego zapalenia płuc, uspokojenie polekowe lub pobudzenie mierzone skalą Riker Sedation-Agitation Scale (Rker SAS), występowanie podrażnienia policzków i częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE);
Badania wtórne			
Dodatkowe dowody naukowe			
Appleton 2008	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> midazolam; diazepam; lorazepam; paraldehyd; <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> The Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINE.</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Data odcięcia lipiec 2007.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 4 badania RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>	<p><u>Populacja:</u> Dzieci lub dorośli przyjęci do szpitala lub oddziału ratunkowego z ostrymi drgawkami klonicznymi o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonym stanie padaczkowym (SE, ang. status epilepticus).</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie napadu drgawkowego; wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego; podanie lorazepamem dożylnie w celu przerwania napadu drgawkowego; podanie terapii ratunkowej, czas od przyjazdu do szpitala do podania leku; czas od ustania napadu od przyjazdu do szpitala; depresja oddechowa;
Brigo 2015a	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> midazolam; diazepam; <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE oraz strony</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy ze stanem padaczkowym.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie napadu drgawkowego; depresja oddechowa;

	<p>internetowe: ClinicalTrials.gov i LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/en/).</p> <p><u>Data odcięcia:</u> 21 lipca 2015 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 15 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>		
Brigo 2015b	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam; • diazepam; <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestr ClinicalTrials.gov.</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Styczeń 2015 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 19 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>	<p><u>Populacja:</u> Chorzy (bez względu na wiek) z wczesnym stanem padaczkowym, zdefiniowanym jako napad drgawkowy trwający >5 minut lub drgawki w momencie przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie napadu drgawkowego; • czas od przyjęcia do szpitala do podania leku; • czas od podania leku/przyjęcia do szpitala do ustania napadu; • poważne zdarzenia niepożądane (niedociśnienie lub depresja oddechowa);
Haut 2016	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam; • diazepam; • lorazepam; • klobazam; • klonazepam; <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> EMBASE i PubMed</p> <p><u>Data odcięcia:</u> 21 kwietnia 2015 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 75 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>	<p><u>Populacja:</u> Dzieci lub dorośli leczeni benzodiazepinami (bez względu na drogę podania) w odpowiedzi na nagłe napady drgawkowe.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia; • czas od przyjęcia do szpitala do podania leku; • czas do przerwania napadu drgawkowego; • wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu; • zdarzenia niepożądane; • satysfakcja pacjenta/opiekuna z leczenia;
Jain 2016	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane badania kliniczne.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • midazolam; • diazepam; 	<p><u>Populacja:</u> Dzieci i dorośli z ostrymi napadami drgawkowymi bez ustalonego dostępu dożylnego.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie napadu drgawkowego; • czas od podania leku/przyjęcia do szpitala do ustania napadu; • poważne zdarzenia niepożądane (depresja oddechowa, spowolnienie oddechu, niedociśnienie);

	<ul style="list-style-type: none"> lorazepam; paraldehyd; <p><u>Przeszukane bazy danych.</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane i Google Scholar.</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Maj 2015 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 19 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>		
McMullan 2010	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane i quasi-eksperymentalne badania kliniczne.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> midazolam; diazepam; <p><u>Przeszukane bazy danych.</u> PubMed, Web of Knowledge, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, American College of Physicians Journal Club, Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cumulative Index to Nursing, Allied Health Literature, i International Pharmaceutical Abstracts.</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Od 1 stycznia 1950 r. do 4 lipca 2009 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 6 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>	<p><u>Populacja:</u> Dzieci i dorośli ze stanem padaczkowym.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie napadu drgawkowego; depresja oddechowa wymagająca intubacji;
McTague	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Randomizowane badania kliniczne.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> midazolam; diazepam; lorazepam; paraldehyd; <p><u>Przeszukane bazy danych.</u> The Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestry: ClinicalTrials.gov i WHO International Clinical Trials Registry Platform.</p> <p><u>Data odcięcia:</u> 23 maja 2017 r.</p> <p><u>Włączone badania:</u></p>	<p><u>Populacja:</u> Dzieci przyjęte do szpitala lub oddziału ratunkowego z ostrymi drgawkami toniczno-klonicznymi o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonym stanie padaczkowym.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie napadu drgawkowego; wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego; podanie lorazepamu dożylnie w celu przerwania napadu drgawkowego; podanie terapii ratunkowej; czas od przyjazdu do szpitala do podania leku; czas do ustania napadu od przyjazdu do szpitala; czas od podania leku do ustania napadu; depresja oddechowa;

	18 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.		
--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania McIntyre 2005, włączonego do analizy podstawowej, znajduje się w rozdziale 4.2.1 oraz 14.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, zostały opisane w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy. Z kolei odnalezione przez wnioskodawcę opracowania wtórne opisano w rozdziale 4.1 oraz 14.6 AKL Wnioskodawcy.

Szczegółowe charakterystykę wejściową pacjentów uczestniczących w badaniu McIntyre 2005 przedstawiono w tabeli poniżej. Większość przedstawionych poniżej danych pochodzi z AKL wnioskodawcy (analitycy Agencji zweryfikowali ich zgodność z publikacjami źródłowymi). Brakujące dane uzupełniono na podstawie publikacji źródłowych.

Tabela 17. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniu McIntyre 2005

Populacja	Wszystkie epizody drgawkowe		Pierwsze epizody drgawkowe	
	Midazolam (N=109)	Diazepam (N=110)	Midazolam (N=92)	Diazepam (N=85)
Mężczyźni, n (%)	59 (54%)	64 (58%)	52 (57%)	46 (54%)
Temperatura w momencie przyjęcia, °C, mediana (IQR)	37,3 (36,2; 38,5)	37,1 (36,3; 38,1)	37,3 (36,3; 38,2)	37,6 (36,3; 38,5)
Wiek, lata, mediana (IQR)	2 (1; 5)	3 (1; 6)	2 (1; 5)	3 (1; 6)
Wystąpienie napadu drgawkowego w przeszłości, n (%)	78 (72)	79 (72)	61 (66)	55 (65)
Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, n (%)	52 (48)	63 (57)	37 (40)	42 (49)
Epizod z przedszpitalnym leczeniem doraźnym, n (%)	35 (32)	33 (30)	28 (30)	22 (26)
Czas trwania napadu przed podaniem leku, min, mediana (IQR)	30 (10; 49)	41 (10; 61)	30 (14; 45)	37 (10; 60)

N – liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych; IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range);

Populację w badaniu McIntyre 2005 stanowiły dzieci w wieku ≥ 6 mies. przyjęte do szpitala z aktywnymi drgawkami bez ustalonego dostępu dożylnego. W badaniu analizowano epizody drgawkowe, które randomizowano do jednej z dwóch grup: midazolam podawany podpoliczkowo lub diazepam podawany doodbytniczo. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 219 epizodów drgawkowych u 177 chorych, w tym 109 epizodów (u 92 chorych) leczonych midazolamem i 110 epizodów (u 85 chorych) leczonych diazepamem. Spośród 42 chorych zrekrutowanych ponownie do badania, siedmiu było ponownie zrekrutowanych w ciągu tygodnia, 4 w ciągu miesiąca, pozostali chorzy w ciągu ≥ 2 miesięcy.

Ze względu na specyfikę choroby, tj. wystąpienie napadu drgawkowego i podanie jednego z analizowanych leków, w badaniu nie przedstawiono przebiegu pacjentów wraz z odsetkami chorych, którzy nie kończyli badania/leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. intention to treat).

Spośród 231 początkowo zidentyfikowanych epizodów drgawkowych u dzieci, przed procesem randomizacji wykluczono 46 epizodów drgawkowych z następujących powodów:

- wycofanie zgody (5 epizodów);
- naruszenie protokołu (4 epizody);
- podanie lorazepamu dożylnie (30 epizodów);
- podanie paraldehydu doodbytniczo (7 epizodów).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonego do przeglądu badania McIntyre 2005. Jakość badania klinicznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie, iż w badaniu McIntyre 2005 nie przedstawiono opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania, a przedstawiony został jedynie opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania midazolamu z diazepamem przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT). Wnioskodawca zatem wnioskuje, że wszyscy chorzy poddani procesowi randomizacji ukończyli badanie. W związku z powyższym wnioskodawca uznał, że badanie włączone do przeglądu charakteryzuje się umiarkowaną jakością (3 punkty na 5 możliwych) w skali Jadad, co wynika z braku zaślepienia próby.

Z kolei zgodnie ze skalą Cochrane, wg wnioskodawcy, badanie McIntyre 2005 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie trzech z sześciu domen. W domenach: „Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego” i „Zaślepienie oceny wyników” wykazano nieznane ryzyko błędu systematycznego, ze względu na otwarty charakter badania. Natomiast w domenie „Ukrycie kodu alokacji” wykazano wysokie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na brak ukrycia kodu randomizacji. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, w badaniu wskazano bowiem, że przydział (alokacja) do odpowiednich grup w badaniu nie był ukryty przed personelem obsługującym.

Analicyści Agencji zgadzają się z zaproponowanymi przez wnioskodawcę ocenami jakości badania. Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy, dotyczące jakości badania McIntyre 2005 wg Jadad oraz Cochrane.

Tabela 18. Ocena wiarygodności metodologicznej wg skali Jadad wg wnioskodawcy

Badanie	Pytanie				
	Czy badanie opisywane jest jako randomizowane?	Czy wskazano metodę randomizacji?	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Czy metoda zaślepienia była właściwa?	Czy w badaniu znajduje się opis wykluczenia?
McIntyre 2005	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK

Tabela 19. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration wg wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu						Ogółem
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność i bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
McIntyre 2005	niskie	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie

W ramach AKL jako dodatkowe dowody naukowe wnioskodawca uwzględnił 8 badań oraz 7 opracowań wtórnych. Badania Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008, Scott 1999 oraz Baysun 2005 zostały ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją. Badania Kutlu 2003 i Yoshinaga 2021, jako badania jednoramienne, oceniono w skali NICE. Z kolei badania obserwacyjne – Khan 2014, Moretti 2019 oceniono zgodnie ze skalą Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Jakość badań wtórnych – Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010 oraz McTague 2018 – oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Badania Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008, Scott 1999 oraz Baysun 2005 zostały ocenione jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w przeważającej ilości domen. Wysokie ryzyko popełnienia błędu wskazano jedynie w badaniu Baysun 2005 w domenie „Proces randomizacji”, z uwagi na przedstawiony w badaniu proces tzw. „pseudorandomizacji”, czyli podawanie jednego leku w dni parzyste, a drugiego w dni nieparzyste. Wszystkie badania cechowały się nieznanym ryzykiem błędu w domenach „Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego” i „Zaślepienie oceny wyników” z uwagi na brak dokładnych informacji dotyczących zaślepienia. Poza tym w badaniach Scott 1999 i Baysun 2005 w domenie „Ukrycie kodu alokacji” wskazano również na nieznane ryzyko popełnienia błędu. Analicyści Agencji zweryfikowali stanowisko z AKL wnioskodawcy i zgadzają się z zaproponowanymi ocenami.

Jakość badań Kutlu 2003 i Yoshinaga 2021 wnioskodawca zweryfikował za pomocną skali NICE, stosowanej w ocenie wiarygodności badań bez grupy kontrolnej. Badanie Kutlu 2003 uzyskało wynik 4/8 pkt. Punkty odjęto ze względu na fakt, iż badanie prowadzono w jednym ośrodku oraz za nie gromadzenie danych w sposób perspektywny, za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno, a także za brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy pacjentów. Z kolei badanie Yoshinaga 2021 zostało ocenione na 7 pkt na 8 możliwych do zdobycia. Wnioskodawca odjął punkt za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno. Analitycy Agencji zweryfikowali stanowisko z AKL wnioskodawcy i zgadzają się z zaproponowanymi ocenami.

Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS) jest narzędziem, w którym badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z czterech pytań z części „Dobór pacjentów” oraz trzech z części „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”. Podsumowując ocenę jakości badań obserwacyjnych, badanie Khan 2014 zostało ocenione przez wnioskodawcę na 6 pkt na 9 możliwych do zdobycia, a badanie Moretti 2019 na 5 pkt. Analitycy Agencji zweryfikowali stanowisko z AKL wnioskodawcy i zgadzają się z zaproponowanymi ocenami.

Zgodnie z oceną wnioskodawcy, wszystkie opracowania wtórne, włączone do analizy klinicznej, charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane było głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, brakiem uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub braku oceny wpływu błędu publikacji. Analitycy Agencji zweryfikowali stanowisko z AKL wnioskodawcy i zgadzają się z zaproponowanymi ocenami.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie McIntyre 2005, włączone do analizy (...) zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte)”;
- „(...) w badaniu (McIntyre 2005) nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji”;
- „Zgodnie ze skalą Cochrane (...) (w badaniu McIntyre 2005) w domenie „Ukrycie kodu randomizacji” wykazano wysokie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na brak ukrycia kodu randomizacji. W badaniu wskazano bowiem, że przydział (alokacja) do odpowiednich grup w badaniu nie był ukryty przed personelem obsługującym”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu McIntyre 2005 nie przedstawiono opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania, a przedstawiony został jedynie opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją;
- Populację w badaniu McIntyre 2005 stanowiły dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy życia. Z kolei wnioskowana populacja obejmuje dzieci od 3 miesięcy życia. Niemniej jednak w badaniach, włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych (obejmujących populację azjatycką i afrykańską) – Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008, Baysun 2005 oraz Kutlu 2003 podano, iż włączano dzieci poniżej 6 mies. życia, a więc przedstawiono dowody na skuteczność wnioskowanej terapii w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej;
- Mediana wieku chorych w badaniu McIntyre 2005 wyniosła 2 lata (IQR: 1; 5) w grupie midazolamu i 3 lata (IQR: 1;6) w grupie diazepamu. Rozkład wieku w pierwszych epizodach drgawkowych był skierowany w kierunku małych dzieci w wieku przedszkolnym. Zarówno dla wszystkich, jak i dla pierwszych epizodów drgawkowych, większość dzieci była w wieku od 1 roku do 4 lat. Najmłodszy pacjent zrekrutowany do badania miał 7 miesięcy, a najstarszy 15 lat. Z kolei wnioskowana populacja obejmuje dzieci od 3 miesięcy do 18 roku życia;
- Badanie McIntyre 2005 cechowało się brakiem zaślepienia próby. Metoda ślepej próby pozwala na ukrycie przed pacjentem i lekarzem informacji, który lek jest stosowany. Pozwala to na usunięcie subiektywnego wpływu badanego i badacza na możliwość wypaczenia wyników badania, a zatem brak zaślepienia próby może zmniejszać wiarygodność uzyskiwanych wyników.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „(...) brak innych badań (poza badaniem głównym włączonym do przeglądu) oceniających midazolam podawany podpoliczkowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w populacji zgodnej z wnioskowaną (populacji europejskiej)”;

- „nie odnaleziono również badań oceniających stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo (w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego) u dzieci z napadami drgawkowymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W zidentyfikowanych publikacjach dawkowanie midazolamu było inne niż przedstawione w ChPL lub nie przedstawiono informacji dotyczących dawkowania”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących midazolam z wybraną technologią opcjonalną, w populacji w pełni odpowiadającej wnioskowanej (tzn. w populacji chorych dzieci od 3 mies. życia do 18 roku życia), spełniających kryteria włączenia do analizy podstawowej;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie McIntyre 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

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

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego midazolamu z diazepamem na podstawie badania McIntyre 2005 przedstawiono w poniższych tabelach. Zweryfikowano przedstawione wyniki z publikacją źródłową. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.

Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności dla zmiennych dychotomicznych, badanie McIntyre 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

Punkt końcowy		n/N (%)		OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
		midazolam	diazepam					
Odpowiedź na leczenie ²	Wszystkie epizody drgawkowe	61/109 (56%)	30/110 (27%)	3,39 [1,93; 5,96]	<0,0001	0,29 [0,16; 0,41]	<0,00001	NNT = 4 [3; 7]
	Pierwsze epizody drgawkowe	49/92 (53%)	24/85 (28%)	2,90 [1,55; 5,41]	0,0009	0,25 [0,11; 0,39]	0,0005	NNT = 4 [3; 10]
Ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut	Wszystkie epizody drgawkowe	71/109 (65%)	45/110 (41%)	2,70 [1,56; 4,67]	0,0004	0,24 [0,11; 0,37]	0,0002	NNT = 5 [3; 9]
	Pierwsze epizody drgawkowe	56/92 (60%)	36/85 (42%)	2,12 [1,16; 3,86]	0,01	0,19 [0,04; 0,33]	0,01	NNT = 6 [4; 25]
Niepowodzenie leczenia – podanie lorazepamu dożylnie	Wszystkie epizody drgawkowe	36/109 (33%)	63/110 (57%)	0,37 [0,21; 0,64]	0,0004	-0,24 [-0,37; -0,11]	0,0002	NNH = na
	Pierwsze epizody drgawkowe	33/92 (36%)	47/85 (55%)	0,45 [0,25; 0,83]	0,01	-0,19 [-0,34; -0,05]	0,008	NNH = na
Wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu	Wszystkie epizody drgawkowe	10/71 (14%)	15/45 (33%)	0,33 [0,13; 0,82]	0,02	-0,19 [-0,35; -0,03]	0,02	NNH = na
	Pierwsze epizody drgawkowe	7/56 (13%)	12/36 ⁴ (34%)	0,29 [0,10; 0,82]	0,02	-0,21 [-0,39; -0,03]	0,02	NNH = na

² Zdefiniowana jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny.

⁴ W publikacji źródłowej podano liczbę 31, co jest niezgodne z odsetkiem 34% podanym w publikacji dla analizowanego punktu oraz wynikiem dla punktu końcowego: ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut. Do celów analitycznych liczbę epizodów, dla których oceniano dany punkt, przyjęto zatem na poziomie 36.

napadu drgawkowego ³								
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

na – niedostępne (ang. not available); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNH – liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); N – liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu; CI – przedział ufności;

Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dychotomicznych w badaniu McIntyre 2005 w przypadku zastosowaniu midazolamu podpoliczkowo i diazepamem doodbytniczo w obu wariantach analizy (wszystkie epizody drgawkowe i pierwsze epizody drgawkowe) wskazują na:

- **IS większą częstość** występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny w przypadku zastosowaniu midazolamu;
- **IS większe** w grupie midazolamu odsetki chorych, u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut;
- **IS mniejsze** w grupie midazolamu odsetki chorych, u których podano lorazepam dożylnie w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut;
- **IS mniejszą** częstość występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego w przypadku zastosowaniu midazolamu;

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych, badanie McIntyre 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

Punkt końcowy		Mediana [IQR]		HR [95% CI]	p
		midazolam	diazepam		
Czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego	Wszystkie epizody drgawkowe	8 [5; 20]	15 [5; 31]	0,70 [0,50; 0,90]	0,01
	Pierwsze epizody drgawkowe	10 [5; 22]	15 [6; 32]	0,70 [0,50; 0,96]	0,03

IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); HR – hazard ratio; p – poziom istotności statystycznej; CI – przedział ufności;

Analiza wykazała IS krótszy czas do ustania napadu drgawkowego po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem w obu wariantach analizy (wszystkie epizody drgawkowe i pierwsze epizody drgawkowe).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie McIntyre 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

Tabela 22. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, badanie McIntyre 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

Punkt końcowy		n/N (%)		OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
		midazolam	diazepam					
Depresja oddechowa	Wszystkie epizody drgawkowe	5/109 (5%)	7/110 (6%)	0,71 [0,22; 2,30]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
	Pierwsze epizody drgawkowe	4/92 (4%)	6/85 (7%)	0,60 [0,16; 2,20]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na

ns – nieistotne (ang. not significant); na – niedostępne (ang. not available); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); p – poziom istotności statystycznej; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNH – liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); N – liczba wszystkich rozpatrywanych epizodów drgawkowych, w których podano odpowiednio midazolam lub diazepam/liczba pierwszych epizodów drgawkowych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu; CI – przedział ufności;

W analizie bezpieczeństwa oceniano tylko jeden punkt końcowy: depresję oddechową. Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamem w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego. Spośród chorych, u których wystąpiła depresja oddechowa, 5 z nich wymagało intubacji, w tym 2 chorych w grupie midazolamu i 3 chorych w grupie diazepamem (p=ns).

³ Zdefiniowane jako ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut i wystąpienie kolejnych drgawek wymagających leczenia w ciągu godziny.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wnioskodawca uwzględnił trzy randomizowane badania bezpośrednio porównujące midazolam podawany podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo, wykluczone z części głównej ze względu na populację (badania przeprowadzone w populacji chorych z Azji (badania Ashrafi 2010) lub Afryki (badanie Mpimbaza 2008) lub inne dawkowanie midazolamu niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (badanie Scott 1999). A także pięć badań efektywności praktycznej, które zostały wykluczone z części głównej przeglądu systematycznego ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub brak informacji o dawkowaniu: badania Baysun 2005, Khan 2014, Kutlu 2003, Moretti 2019 lub niewłaściwą populację: badanie Yoshinaga 2021 (przeprowadzone w populacji chorych z Azji).

Wnioskodawca włączył do AKL również opracowania wtórne: Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018.

Skrótowe podsumowanie wyników wymienionych wyżej badań przedstawiono poniżej. Posiłkowano się AKL wnioskodawcy, weryfikując przedstawione wyniki z publikacjami źródłowymi. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowy opis badań znajduje się w rozdz. 4.1 oraz 8 AKL wnioskodawcy.

Badania RCT

Ashrafi 2010 (midazolam *buccalis* vs. diazepam *p.r.*)

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności, badanie Ashrafi 2010 (midazolam *buccalis* vs. diazepam *p.r.*)

Punkt końcowy	Midazolam	Diazepam	p
Kontrola napadu drgawkowego (ustanie napadu w ciągu 5 minut), n/N (%)	49/49 (100%)	40/49 (82%)	<0,001
Czas do rozpoczęcia leczenia (do podania leku), mediana (w minutach)	2	3	<0,001
Czas do ustania napadu od podania leku, mediana (w minutach)	4	5	<0,001

N – liczba chorych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu; p – poziom istotności statystycznej;

Wyniki badania wskazują na IS większą częstość występowanie odpowiedzi na leczenie w ciągu 5 minut od podania w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem. Wyniki badania Ashrafi 2010 są zgodne z wynikami głównego badania RCT włączonego w niniejszym przeglądzie.

Mpimbaza 2008 (midazolam *buccalis* vs. diazepam *p.r.*)

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności, badanie Mpimbaza 2008 (midazolam *buccalis* vs. diazepam *p.r.*)

Punkt końcowy	Midazolam	Diazepam	RR [95%CI]	p	
Niepowodzenie leczenia, n/N (%)	50/165 (30,3%)	71/165 (43,0%)	1,42 [1,06; 1,90]	0,016	
Okres obserwacji: 10 min	Ustanie napadu, n/N (%)	125/165 (75,8%)	114/165 (69,1%)	0,91 [0,80; 1,04]	0,175
	Czas do ustania napadu, min, mediana (IQR)	4,75 (3,02; 6,52)	4,35 (2,72; 6,58)	-	0,518
Okres obserwacji: godzina po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min,	Kolejne drgawki, n/N (%)	10/125 (8,0%)	20/114 (17,5%)	2,19 [1,07; 4,50]	0,026
	Czas do wystąpienia kolejnych drgawek, min, mediana (IQR)	25,0 (2,75; 36,7)	20,0 (11,0; 47,2)	-	0,492
Okres obserwacji: 24h po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min, N ⁵	Kolejne drgawki, n/N (%)	47/120 (39,1%)	5/110 (46,3%)	-	0,270
	Czas do wystąpienia kolejnych drgawek, min, mediana (IQR)	5,11 (1,08; 10,3)	1,81 (0,56; 3,48)	-	0,01

N – liczba chorych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu; IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); ns – nieistotne (ang. not significant); IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); CI – przedział ufności; p – poziom istotności statystycznej;

⁵ Wykluczono 9 chorych, którzy otrzymali fenobarbion godzinę po opanowaniu napadu drgawkowego

Wyniki badania wskazują na IS większe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli napadu drgawkowego, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut bez kolejnych drgawek w ciągu godziny oraz IS mniejsze ryzyko wystąpienia kolejnych drgawek w przeciągu godziny po uzyskaniu kontroli w ciągu 10 min w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem.

Scott 1999 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności, badanie Scott 1999 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

Punkt końcowy	Midazolam	Diazepam	p
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	30/40 (75%)	23/39 (59%)	ns
Czas od podania leku do ustania napadu, min, mediana (IQR)	6 (4;10)	8 (4; 12)	ns

N – liczba chorych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu; IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); ns – nieistotne (ang. not significant);

Wyniki badania wskazują na większą skuteczność midazolamu w porównaniu z diazepamem w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci, jednakże wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Badania efektywności praktycznej

Kultu 2003 (midazolam buccalis)

Średnia czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej (ustanie napadu w ciągu 10 minut) wyniosła 3,89 minut (mediana: 3 minuty). Midazolam był skuteczny u 16 z 19 (84,2%) pacjentów pediatrycznych. U 3 chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, napad drgawkowych trwał ponad 30 minut. Spośród 19 chorych włączonych do badania, 6 (31,6%) dzieci wymagało podania 2 dawki leku. Nie odnotowano wystąpienia efektów ubocznych. Parametry życiowe chorych pozostały w granicach normy.

Baysun 2005 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

W grupie midazolamu, przerwanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut nastąpiło u 18 (78%) chorych. Spośród tych chorych, u 12 (67%) napad drgawkowy ustał w ciągu 3 minut, u 3 (17%) w ciągu 3-5 minut i u 3 (17%) w ciągu 5-10 minut. W grupie diazepamem, odpowiedź na leczenie wystąpiła u 17 (85%) chorych. Okresy odpowiedzi na leczenie były następujące: 3 minut u 10 (59%) chorych, 3-5 minut u 4 (23,5%) chorych i 5-10 minut u 3 (18%) chorych.

W grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie midazolamem, po podaniu diazepamem 1 chorego nie odpowiedział na leczenie, u 2 chorych napad drgawkowych ustąpił w ciągu 1-3 minut, u 1 chorego w ciągu 3-5 minut i u 1 chorego w ciągu 5-10 minut. Midazolam podano trzem chorym w grupie diazepamem, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą dawkę odpowiedniego leku. Spośród tych chorych u 1 chorego nie doszło do przerywania napadu drgawkowego, u 2 pozostałych napad ustąpił odpowiednio w ciągu 3-5 minut i 5-10 minut. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych: u 1 chorego w grupie midazolamu odnotowano spowolnienie oddechu i saturację 84% po 5 minutach, natomiast u 1 chorego w grupie diazepamem – kaszel nienapadowy trwający ok. 1-2 minuty.

Wyniki badania Baysun 2005 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy midazolamem i diazepamem u dzieci z napadami drgawkowymi. Autorzy wskazują, że podanie doodbytnicze może wiązać się z trudnościami w miejscach publicznych oraz u starszych dzieci z napadami uogólnionymi.

Khan 2014 (midazolam buccalis vs. diazepam p.r.)

W ramach badania zapytano opiekunów dzieci z napadami drgawkowymi o skuteczność midazolamu w przerywaniu napadów drgawkowych. 44% z nich wskazało, że odpowiedź na leczenie występuje zawsze po podaniu pierwszej dawki. 47% uznało, że podanie jedynie jednej dawki leku jest skuteczne w 75% przypadkach napadów drgawkowych. Pozostała część (9%) wskazała, że rzadko pierwsza dawka jest wystarczająca. Ponad połowa (55%) opiekunów wskazała, że do przerywania napadów drgawkowych u ich dzieci doszło 5 minut, 21% opiekunów wskazało, że do ustania napadu drgawkowego od podania leku minęło od 6 do 10 minut, natomiast 26% stwierdziło, że trwało to od 10 do 30 minut. Niecałe dwie trzecie (65%) opiekunów wskazało, że zastosowanie midazolamu podawanego podoliczkowo pozwalało zawsze lub zazwyczaj uniknąć przyjęcia do szpitala, podczas gdy 24% stwierdziła, że brak możliwości uniknięcia hospitalizacji.

W zakresie bezpieczeństwa, 24% opiekunów zgłosiło występowanie senności u ich dzieci po podaniu midazolamu, a 8% wskazało, że ich dzieci wymagały hospitalizacji z powodu wystąpienia depresji oddechowej. Pozostali opiekunowie nie zgłosili żadnych działań niepożądanych.

Szesnastu opiekunów, z którymi przeprowadzono wywiad, wskazało, że stosowali u dzieci midazolam i diazepam, z czego 15 (94%) z nich przyznało, że preferują midazolam jako terapię ratunkową, co wynikało głównie z łatwości podania leku w nagłych wypadkach.

Podsumowując, opiekunowie dzieci z napadami drgawkowymi wskazali, że stosowanie midazolamu podpoliczkowo jest terapią bezpieczną i skuteczną, co często zapobiegało przyjęciu do szpitala. Większość opiekunów dzieci, które otrzymały zarówno diazepam podawany doodbytniczo, jak i midazolam, preferuje midazolam.

Moretti 2019 (midazolam *buccalis* vs. diazepam *p.r.*)

W badaniu zebrano dane o cechach napadów, postępowania oraz wyników klinicznych wśród dzieci włączonych do analizy. Czas trwania napadów drgawkowych był IS krótszy w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem ($p=0,0004$), jednocześnie przy IS mniejszym w grupie midazolamu odsetku chorych z napadem trwającym ponad 30 minut ($p=0,0008$). W grupie midazolamu mniej chorych wymagało podania benzodiazepin przez ratowników, co wskazywało, że napad skuteczniej został przerwany niż w przypadku podania diazepamem. Do szpitala przyjęto 8 (47,1%) chorych w grupie diazepamem oraz 2 (12,5%) chorych w grupie midazolamu.

Podsumowując, midazolam podawany podpoliczkowo okazał się skuteczniejszy w porównaniu z diazepamem doodbytniczym pod względem podania oraz w zakresie zmniejszenia progresji w kierunku stanu padaczkowego.

Yoshinaga 2021 (midazolam *buccalis*)

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności, badanie Yoshinaga 2021 (midazolam *buccalis*)

Punkt końcowy		Midazolam, n/N (%)	[95%CI]	p
Odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny)		20/25 (80%)	64,3–95,7	<0,001
Przedział wiekowy	<1 rok	3/3 (100%)	29,2–100	ne
	od 1 do <5 lat	10/13 (76,9%)	46,2–95,0	
	od 5 do <10 lat	6/7 (85,7%)	42,1–99,6	
	od 10 do <18 lat	1/2 (50%)	1,3–98,7	

N – liczba chorych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu; CI – przedział ufności; p – poziom istotności statystycznej; ne – nieoceniany;

Odpowiedź na leczenie midazolamem (sukces terapeutyczny) wystąpiła u 80% chorych. Wynik uzyskał istotność statystyczną. Wyniki dla głównego punktu końcowego były spójne dla wszystkich analizowanych subpopulacji, tj. bez względu na wiek.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie Yoshinaga 2021 (midazolam *buccalis*)

Punkt końcowy		Midazolam, n/N (%)	Liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		9/25 (36%)	13
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		3/25 (12%)	3
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem		3/25 (12%)	3
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		2/25 (8%)	3
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Depresja oddechowa	2/25 (8%)	2
	Zwiększone stężenie amylazy	1/25 (4%)	1
	Zapalenie skóry	1/25 (4%)	1
	Biegunka	1/25 (4%)	1
	Obrzęk twarzy	1/25 (4%)	1
	Drgawki	1/25 (4%)	1
	Stan padaczkowy	1/25 (4%)	2

N – liczba chorych; n – liczba rozpatrywanych epizodów drgawkowych odpowiadających danemu punktowi końcowemu;

Odpowiednią dawkę midazolamu otrzymało 24 chorych (na 25 zaplanowanych) – u 1 chorego część podanej dawki leku „wyciekła” („leaked out” – wersja oryginalna z publikacji źródłowej). U 9 (36%) chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (łącznie 13 zdarzeń). Trzy zdarzenia, tj. biegunka, sedacja (uspokojenie) i depresja oddechowa, sklasyfikowano jako związane z przyjętym lekiem. Depresja oddechowa wystąpiła u 2 chorych. Częstość występowania ciężkich lub poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była niska – odnotowano wystąpienie jednego lub dwóch typów zdarzeń u 3 (12%) chorych. Nie raportowano zgonów i nie odnotowano żadnych przypadków zachyłkowego zapalenia płuc lub podrażnienia policzków w trakcie trwania badania.

Podsumowując, w badaniu Yoshinaga 2021 wykazano, iż midazolam cechuje się korzystnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci ze stanami padaczkowymi, a dane przedstawione w badaniu są zgodne z wynikami poprzednich badań dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacjach innych niż japońska.

Opracowania wtórne

Appleton 2008

Celem opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu ostrych drgawek klonicznych o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonego stanu padaczkowego (SE, ang. status epilepticus), u dzieci przyjętych do szpitala lub oddziału ratunkowego.

Wyniki, dla porównania midazolamu *buccalis* vs. diazepam *p.r.* zostały przedstawione na podstawie badania McIntyre 2005. Zastosowanie midazolamu pozwoliło na zahamowanie epizodów drgawkowych u 61 pacjentów (z 109), co stanowi 56%, w porównaniu z 30 pacjentami (na 110, 27%) leczonych diazepamem doodbytniczo, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (RR 2,05 [95% CI: 1,45; 2,91]).

Brigo 2015a

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podawanego donosowo w porównaniu z midazolamem podawanym podpoliczkowo w leczeniu wczesnego stanu padaczkowego poprzez porównanie pośrednie z zastosowaniem diazepamem podawanego dożylnie i doodbytniczo jako komparatorów pośrednich. Dla porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo włączono 5 badań (w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie), w których analizowano łącznie 769 napadów drgawkowych.

Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych w przypadku zastosowania midazolamu niż diazepamem (OR 1,78 [95%CI: 1,11; 2,85]).

Brigo 2015b

Celem opracowania wtórnego było ustalenie, czy midazolam podawany niedożylnie jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak diazepam podawany dożylnie lub doodbytniczo w przerywaniu wczesnych stanów padaczkowych (SE) u dzieci i dorosłych.

W wyniku porównania midazolamu *buccalis* z diazepamem *p.r.* wykazano, że wnioskowana technologia okazała się skuteczniejsza niż komparator w przerywaniu napadów drgawkowych, ale tylko wtedy, gdy wyniki wyrażono jako OR (OR: 1,78 [95% CI: 1,11; 2,85]; RR 1,15 [95% CI: 0,85; 1,54]). Wyższość policzkowego midazolamu nad doodbytnicznym diazepamem pod względem kontroli napadów zaobserwowano również po przeprowadzeniu analizy wrażliwości przez wykluczenie jednego badania, które obejmowało również pacjentów dorosłych (OR: 1,67 [95% CI: 0,89; 3,14]). Jednak ta przewaga nie była widoczna w wynikach wyrażonych jako RR (RR 1,12 [95% CI: 0,81; 1,56]). W opracowaniu uwzględniono wyniki badania McIntyre 2005.

Haut 2016

Celem opracowania wtórnego była ocena wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, a także satysfakcji z leczenia pacjentów i ich opiekunów w badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji dzieci lub dorosłych leczonych benzodiazepinami (bez względu na drogę podania) w odpowiedzi na nagłe napady drgawkowe.

Odnosnie do wyników, autorzy badania wskazują, że w ponad połowie badań uwzględnionych w przeglądzie, porównujących czas do przerwania napadu drgawkowe, wykazano szybsze działanie m. in. leków podawanych dopoliczkowo niż leków podawanych dożylnie lub doodbytniczo. Dodatkowo w badaniu Ashrafi 2010 (badanie opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych w niniejszym rozdziale) wykazano większą satysfakcję z leczenia i drogi podania leku wśród opiekunów dzieci z występującymi napadami drgawkowymi w grupie midazolamu (94%) w porównaniu z diazepamem (14%).

Jain 2016

Celem opracowania wtórnego Jain 2016 było zbadanie istniejących dowodów naukowych dotyczących leków przeciwdrgawkowych i dróg ich podania w leczeniu ostrych napadów drgawkowych u dzieci i dorosłych w przypadku braku ustalonego dostępu dożylnego.

Do opracowania włączono m.in. badanie McIntyre 2005, uwzględnione w niniejszej AKL. W odniesieniu do wyników, wykazano większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych po podaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo niż diazepamem we wlewkach doodbytnicznych.

McMullan 2010

Celem opracowania wtórnego była ustalenie za pomocą przeglądu systematycznego, czy midazolam podawany niedożylnie jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak diazepam (bez względu na drogę podania) w przerywaniu stanów padaczkowych (SE) u dzieci i dorosłych.

Do opracowania włączono m.in. badanie McIntyre 2005, uwzględnione w niniejszej AKL. W przypadku ustąpienia napadów drgawkowych midazolam, podawany jakąkolwiek drogą (dopoliczkowo, domięśniowo, czy donosowo), przewyższał pod względem skuteczności diazepam, podawany jakąkolwiek drogą (*per rectum*, czy dożylnie) (RR 1,52 [95%CI: 1,27; 1,82]). Midazolam podpoliczkowy okazał się skuteczniejszy niż diazepam podawany doodbytniczo pod względem kontroli napadów (RR 1,54 [95%CI: 1,29; 1,85]). Midazolam był także podawany szybciej niż diazepam (średnia różnica 2,46 minuty [95%CI: 1,52; 3,39 minut]) i w tym przypadku osiągnięto podobny czas między podaniem leku, a ustaniem napadu. Powikłania oddechowe wymagające interwencji były podobne w przypadku dwóch technologii, niezależnie od drogi podania (RR 1,49 [95% CI: 0,25; 8,72]).

McTague 2018

Celem opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu ostrych drgawek toniczno-klonicznych o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonego stanu padaczkowego u dzieci przyjętych do szpitala lub oddziału ratunkowego. Przeprowadzony w badaniu przegląd systematyczny stanowi aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w opracowaniu Appleton 2008, który został opisany powyżej. Zgodnie ze zmodyfikowanym w porównaniu do badania Appleton 2008 protokołem, poszukiwano kontrolowanych badań z randomizacją, w których porównywano stosowanie co najmniej dwóch różnych leków przeciwdrgawkowych lub co najmniej dwóch takich samych leków przeciwdrgawkowych różniących się sposobem podania w populacji dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 16 lat) przyjętych do szpitala z ostrymi drgawkami toniczno-klonicznymi.

Do opracowania włączono m.in. badanie McIntyre 2005, uwzględnione w niniejszej AKL. Autorzy przeglądu zaznaczają, że odnaleziono dane naukowe o niskiej lub bardzo niskiej jakości, w których porównywano midazolam podpoliczkowy z diazepamem doodbytniczym w leczeniu ostrych drgawek toniczno-klonicznych (współczynnik ryzyka dla ustąpienia napadu, RR 1,25 [95%CI: 1,13;1,38]; 4 badania obejmujące 690 dzieci). Jednak autorzy zaznaczają, że nie ma pewności co do efektu, a zatem nie ma wystarczających dowodów na poparcie rekomendacji stosowania midazolamu *buccalis*.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Jako datę przeprowadzenia wyszukiwania podano 17.11.2021 r.

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA wnioskodawca nie odnalazł żadnych ostrzeżeń czy komunikatów bezpieczeństwa odnoszących się do ocenianej technologii lekowej.

Niemniej jednak wnioskodawca przedstawił zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lek Buccolam odnalezione w bazie EudraVigilance oraz VigiAccess. Szczegóły znajdują się w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 09.03.2022 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL,EMA i FDA. Również nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa zastosowania midazolamu.

ChPL Buccolam (data ostatniej aktualizacji 11.02.2022 r.)

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zgłoszonych po podaniu midazolamu dopoliczkowo u dzieci w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Buccolam (ChPL Buccolam)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności i wymioty

Wśród wymienionych w ChPL działań niepożądanych zgłoszonych po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci nie wskazano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

W ChPL Buccolam zamieszczono również informację, iż 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.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla midazolamu będzie diazepam podawany *per rectum*.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z wybraną technologią opcjonalną – badanie **McIntyre 2005**, zatem analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu McIntyre 2005 jako badaniu przeprowadzonym w populacji zbliżonej w największym stopniu wnioskowanej. Badanie przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Ponadto wnioskodawca, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, postanowił o włączeniu do analizy dwóch badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z diazepamem podawanym doodbytniczo wykluczone z części głównej analizy ze względu na obejmujących populację chorych z Azji i Afryki lub inne, niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dawkowanie – badania **Ashrafi 2010** i **Mpimbaza 2008** oraz **Scott 1999**. Dodatkowo wnioskodawca opisał pięć badań efektywności praktycznej, wykluczonych z części głównej przeglądu systematycznego ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, brak informacji o dawkowaniu lub niewłaściwą populację – badania **Baysun 2005**, **Khan 2014**, **Kutlu 2003**, **Moretti 2019** oraz **Yoshinaga 2021**. Ponadto wnioskodawca zidentyfikował i opisał siedem opracowań wtórnych – **Appleton 2008**, **Brigo 2015a**, **Brigo 2015b**, **Haut 2016**, **Jain 2016**, **McMullan 2010**, **McTague 2018**.

Badanie McIntyre 2005 włączone do analizy to wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, które zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), w związku z czym zostało ocenione przez wnioskodawcę na 3 punkty w skali Jadad. Zgodnie ze skalą Cochrane badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie trzech z sześciu domen. W domenach: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” wykazano nieznanne ryzyko błędu systematycznego, ze względu na otwarty charakter badania. Natomiast w domenie „Ukrycie kodu randomizacji” wykazano wysokie ryzyko błędu systematycznego, ze względu na brak ukrycia kodu randomizacji, z uwagi, iż w badaniu wskazano, że alokacja do odpowiednich grup nie była ukryta przed personelem obsługującym.

W badaniu McIntyre 2005 wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. intention to treat). Poza tym nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji, a także opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Przedstawiony został jedynie opis chorych wykluczonych z badania przed randomizacją.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest niepewność wnioskowania w populacji najmłodszych dzieci. Wnioskodawca wnioskuje o refundację leku w populacji dzieci od 3 mies. życia do 18 roku życia. Do głównego badania, włączonego do przeglądu wnioskodawcy – McIntyre 2005, włączano dzieci powyżej 6 mies. życia. Niemniej jednak w badaniach, włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych (dla populacji azjatyckiej i afrykańskiej) – Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008, Baysun 2005 oraz Kutlu 2003 podano, iż włączano dzieci poniżej 6 mies. życia, a więc przedstawiono dowody na skuteczność wnioskowanej terapii w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej. Dodatkowo, zgodnie z ChPL Buccolam, midazolam w populacji 3-6 miesięcy należy podawać wyłącznie w warunkach szpitalnych. Ocenę wyboru komparatora w tym aspekcie przedstawiono w rozdz. 3.6.

W badaniu McIntyre 2005 jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, ang. therapeutic success), zdefiniowaną jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny. Należy podkreślić, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Wyniki bezpośredniego porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo i diazepamowi podawanego *per rectum* wskazują na IS większą w grupie midazolamu niż w grupie diazepamem częstość występowania odpowiedzi na leczenie zarówno w przypadku uwzględnienia wszystkich epizodów drgawkowych, jak również pierwszych epizodów drgawkowych. Czas do ustania napadu drgawkowego był IS krótszy po podaniu

midazolamu niż diazepamowi w obu wariantach analizy, tj. z uwzględnieniem wszystkich epizodów drgawkowych (mediana 8 minut [IQR: 5; 20] vs. 15 minut [IQR: 5; 31], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,90], p=0,01) lub pierwszych epizodów drgawkowych (mediana 10 minut [IQR: 5; 22] vs. 15 minut [IQR: 6; 32], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96], p=0,01). W grupie midazolamu wykazano IS większe niż w grupie diazepamowi odsetki chorych u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (65% vs 41%), jednocześnie przy IS mniejszej w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem częstości występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego (14% vs 33%).

Profil bezpieczeństwa midazolamu w porównaniu z diazepamem na podstawie badania McIntyre 2005 oceniono pod kątem częstości występowania depresji oddechowej. Częstość występowania depresji oddechowej w grupie midazolamu wyniosła 5% i nie wykazano istotnych statycznie różnic w porównaniu z diazepamem (6%).

Skuteczność kliniczną midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepamowi podawanego doodbytniczo w zakresie przerywania napadów drgawkowych u dzieci poddano ocenie również w randomizowanych badaniach klinicznych Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008 oraz Scott 1999, uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe. W badaniu Ashrafi 2010 wykazano IS większe w grupie midazolamu odsetki chorych uzyskujących kontrolę napadu drgawkowego (ustanie napadu) w ciągu 5 minut w porównaniu do diazepamowi (100% vs. 82%). Z kolei wyniki badania Mpimbaza 2008 wskazują, że stosowanie midazolamu w porównaniu do diazepamowi podawanego *per rectum* związane jest z IS (p=0,016) mniejszą częstością występowania niepowodzenia leczenia (30% vs 43%). Wyniki badania Scott 1999 wskazują na większą skuteczność midazolamu w porównaniu z diazepamem w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci, jednakże wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Zatem badania uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych wskazują na skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo bez względu na zastosowanie dawkowanie.

Wyniki badań efektywności praktycznej, włączonych do niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe, również w większości wskazują skuteczność na midazolamu podawanego podpoliczkowo w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci.

Wyniki opracowań wtórnych, Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018, zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, w których uwzględniono zarówno główne badanie kliniczne McIntyre 2005, jak również badania kliniczne opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych, potwierdzają przewagę terapeutyczną midazolamu podawanego podpoliczkowo nad diazepamem podawanym *per rectum* w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci przy porównywalnej częstości występowania depresji oddechowej.

Według ChPL Buccolam do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących po leczeniu midazolamem należą: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa, nudności i wymioty. Wśród wymienionych w ChPL działań niepożądanych zgłoszonych po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci nie wskazano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Podsumowując, wyniki porównania bezpośredniego midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo oraz potwierdzenie ich w ramach badań uzupełniających (badania kliniczne uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych oraz opracowania wtórne), wskazują na istotną statystycznie i klinicznie przewagę midazolamu w kontekście przerywania napadów drgawkowych u dzieci oraz skrócenia czasu trwania napadu drgawkowego, tj. czasu od podania leku do momentu ustania napadu drgawkowego. Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące bezpieczeństwa, w zakresie częstości występowania depresji oddechowej, zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu przerwania napadu drgawkowego może być uznane za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepamowi podawanego doodbytniczo.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Strategia analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

Komparator

Wnioskowaną technologię porównano z diazepamem podawanym we wlewce doodbytniczej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

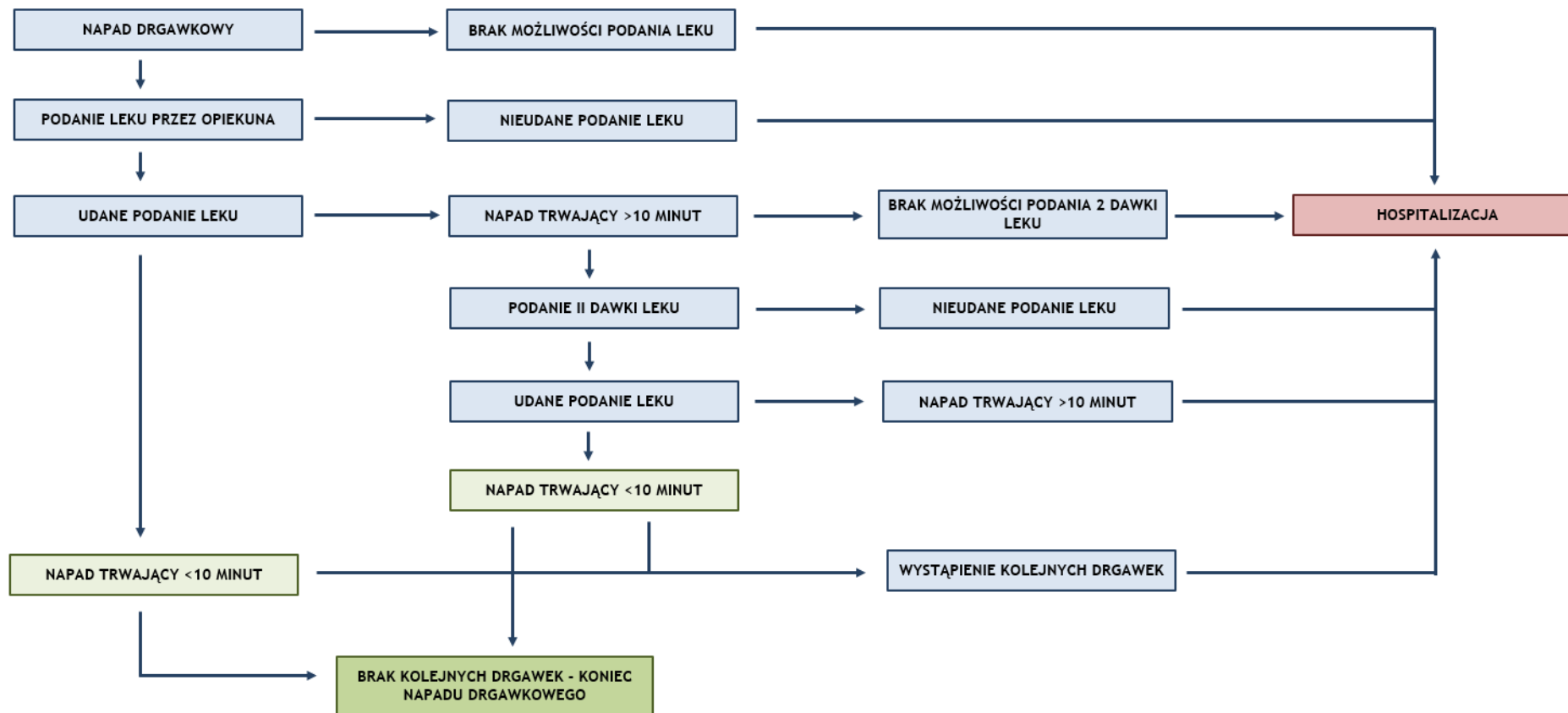
Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie jednego zdarzenia.

Struktura modelu

Wykorzystano model w formie drzewa decyzyjnego zbudowany na podstawie założeń zaczerpniętych z analiz Lee 2013 oraz Lee 2014. W modelu uwzględniono stany:

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



Rysunek 7. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne wykorzystane w modelu przyjęto na podstawie wyników badania McIntyre 2005 oraz analiz Lee 2013 oraz 2014. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.1.2. AE wnioskodawcy.

Przyjęto, że populacja chorych w wieku 3-6 miesięcy stanowi 3,4% populacji chorych w wieku <18 lat.

Tabela 29. Parametry kliniczne wykorzystane w modelu

Parametr	Wartość		Uzasadnienie/źródło danych
	Midazolam	Diazepam	
Brak możliwości podania leku przez opiekuna skutkujący skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	0%	0%	Założenie wnioskodawcy
Nieudane podanie leku przez opiekuna skutkujące wezwaniem karetki pogotowia	8%	21%	Lee 2014
Napad trwający <10 min	65%	41%	McIntyre 2005
Napad trwający >10 min	35%	59%	McIntyre 2005
Podanie II dawki leku przez opiekuna w przypadku napadu trwającego >10 min	0%	10%	midazolam: ChPL diazepam: Lee 2014
Wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 min	4%	33%	McIntyre 2005

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty zakupu leków,
- koszty hospitalizacji.

Koszt midazolamu przyjęto [redacted]

Koszt diazepam wyznaczono na podstawie Komunikatu NFZ o wielkości refundacji za okres styczeń – grudzień 2020 (perspektywa NFZ) oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r. (perspektywa wspólna).

Koszt hospitalizacji określono według Zarządzenia Prezesa NFZ.

W analizie uzupełniającej przedstawiono dwa warianty: rozliczenie hospitalizacji w ramach grupy JGP A66. Padaczka – diagnostyka i leczenie oraz w ramach grupy JGP P23. Padaczka.

Tabela 30. Koszty leków uwzględnione w modelu

Lek	Koszt na podanie [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diazepam	3,65	4,72

Tabela 31. Koszt hospitalizacji uwzględniony w modelu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (zł)
Wariant 1*			
5.51.01.0001066	Padaczka - diagnostyka i leczenie	945	945,00
Wariant 2			
5.51.01.0014023	Padaczka	3 476	3 476,00

* - uwzględniony w analizie podstawowej

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono wartości użyteczności pochodzące z badania Lee 2013.

Tabela 32. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu

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

*przed wystąpieniem napadu drgawkowego

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Midazolam	Diazepam
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej

Parametr	Midazolam	Diazepam
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości. Zakres analiz uznano za wystarczający.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano 10 wariantów (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.6.1. AE wnioskodawcy).

W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii wyniosło niezależnie od wariantu i perspektywy analizy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Omówiono w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie 1 zdarzenia, tj. 1 napadu drgawkowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AE wnioskodawcy):

- „Ograniczeniem niniejszej analizy jest przyjęcie wartości użyteczności (tj. użyteczność podstawowa dla 1 cyklu, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego bez wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji, spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu drgawkowego trwającego krócej niż 10 minut niewymagającego/ wymagającego wezwania pogotowia ratunkowego i hospitalizacji) zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych na podstawie analizy ekonomicznej Lee 2013. Ze względu na charakter analizowanego wskazania (ostre, krótkotrwałe epizody drgawkowe) porównanie jakości życia przed i po napadzie jest utrudnione. Standardowe instrumenty oceny jakości życia służą bowiem do oceny przewlekłych stanów zdrowia i nie obejmują wpływu występowania napadów drgawkowych na jakość życia”;
- „W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na analizowaną populację i wiek chorych (niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież od 3 miesięcy do 18 lat) spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność, co wynika ze specyfiki

choroby i zapewniania opieki przez opiekunów niezależnie od liczby napadów padaczkowych i sposobu ich przerywania”;

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- W ramach uzupełnienia analiz HTA przedstawiono warianty uzupełniające analizy ekonomicznej. Jednakże, w związku z brakiem dołączenia arkusza kalkulacyjnego, nie była możliwa weryfikacja tych obliczeń.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W przypadku analizy podstawowej zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

Ze względu na brak dostępu do arkusza kalkulacyjnego walidacja modelu analizy uzupełniającej nie została przeprowadzona.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W odpowiedzi na wątpliwości analityków Agencji związane z koniecznością stosowania Buccolamu w warunkach szpitalnych w populacji pacjentów od 3 do 6 miesięcy wnioskodawca przedstawił analizę uzupełniającą, w której uwzględniono związane z tym dodatkowe koszty stosowania oraz [redacted]. Niemniej jednak analiza ekonomiczna opiera się wyłącznie na wynikach badania McIntyre 2005, w którym porównano midazolam *buccalis* z diazepamem *p.r.* w populacji >6 miesiąca życia. Nie przedstawiono porównania względem innych leków stosowanych w leczeniu szpitalnym w podgrupie niemowląt w wieku 3-6 miesięcy życia (patrz rozdz. 3.6.).

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach analizy konwergencji zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne: Lee 2013, Lee 2014, Sanches-Fernandez 2017 oraz Beghti 2018. Wyniki analizy wnioskodawcy można uznać za spójne z wynikami Lee 2013 oraz Lee 2014, w których wykazano, że terapia midazolamem jest dominująca w stosunku do terapii diazepamem podawanym doodbytniczo. W analizie Sanches-Fernandez 2017 wykazano efektywność kosztową midazolamu. W analizie Beghti 2018 będącej aktualizacją Lee 2014 wykazano, że terapia midazolamem jest tańsza niż terapia diazepamem.

Zestawienie założeń i wyników odnalezionych modeli przedstawiono w rozdziale 7.5.1 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.3.5. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci

i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Wnioskowaną technologię porównano z diazepamem w postaci wlewki doodbytniczej.

W opinii Analityków Agencji wariant dodatkowy analizy uzupełniającej poprawnie odzwierciedla praktykę kliniczną stosowania produktu Buccolam we wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 5.2.2).

W związku z przedstawieniem badania RCT porównującego ocenianą interwencję z komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy

⁷ 166 758 zł

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

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

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Kluczowe założenia:

- scenariusz istniejący – zakłada, że w populacji docelowej stosowany jest wyłącznie diazepam podawany doodbytniczo;
- scenariusz nowy – zakłada wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci, w ramach dostępności w aptece na receptę przy odpłatności ryczałtowej;

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

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ alternatywnych parametrów klinicznych [redacted] na wyniki analizy oraz warianty skrajne liczebności populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wariant podstawowy

Punktem wyjścia do oszacowania wielkości populacji docelowej była liczba osób <18 lat na podstawie danych GUS z 2021 r. [redacted]

[redacted] W kolejnym kroku wyznaczono odsetek dzieci z padaczką, u których występują napady drgawkowe lub stany padaczkowe pomimo leczenia podstawowego. [redacted]

W rezultacie otrzymano liczbę pacjentów z populacji docelowej w wariantcie podstawowym.

Warianty skrajne

W ramach analizy wyznaczono także minimalny i maksymalny wariant liczebności populacji docelowej.

Wariant minimalny wyznaczono podobnie jak w analizie podstawowej. Jedyną różnicą dotyczyła wartości odsetka dzieci z padaczką, którą w tym wariancie stanowiła średnia z odnalezionych danych literaturowych (7,52/1000). Pozostałe parametry pozostały bez zmian.

Z kolei wariant maksymalny populacji określono w oparciu o dane sprzedażowe dla produktu Relsed (liczba sprzedanych wlewk diazepamu w 2020 r. – dane NFZ) oraz średnią roczną liczbę podań u 1 dziecka – 13,35 (oszacowaną na podstawie średniej miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych u dzieci z publikacji Lee 2014).

Udziały

Rozpowszechnienie produktu leczniczego Buccolam w scenariuszu nowym wyznaczono na podstawie

Tabela 37. Struktura rynku w analizie wnioskodawcy

Struktura udziałów	I rok	II rok	Źródło
Scenariusz istniejący			
midazolam	■	■	■
diazepam	■	■	
Scenariusz nowy			
midazolam	■	■	■
diazepam	■	■	

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszt substancji czynnych: midazolamu i diazepamu;
- koszt hospitalizacji.

Koszt midazolamu przyjęto zgodnie z

Koszt diazepamu wyznaczono na podstawie Komunikatu NFZ o wielkości refundacji za okres styczeń – grudzień 2020 (perspektywa NFZ) oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r. (perspektywa wspólna).

Koszt hospitalizacji określono według Zarządzenia Prezesa NFZ. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej założono, że koszt leczenia szpitalnego naliczany był w następujących sytuacjach:

- nieudane podanie leku przez opiekuna;
- niepodanie drugiej dawki leku przy napadzie drgawkowym trwającym >10 minut;
- napad drgawkowy trwający >10 minut po podaniu drugiej dawki leku;
- wystąpienie kolejnych drgawek w ramach tego samego epizodu po udanym podaniu leków i napadzie drgawkowym trwającym < 10 minut.

Możliwość podania drugiej dawki przez opiekuna dotyczyła tylko leku diazepam, co jest dopuszczalne przez zapisy ChPL Relsed. Natomiast według ChPL Buccolam opiekunowie mogą podać wyłącznie pojedynczą dawkę midazolamu.

Kluczowe parametry kliniczne modelu, tj. prawdopodobieństwo braku podania leku, nieudanego podania leku, napadu trwającego <10 minut i >10 minut, podania drugiej dawki oraz wystąpienia kolejnych drgawek przyjęto na podstawie modelu ekonomicznego (patrz. rozdz. 5.1.2.).

Tabela 38. Zestawienie parametrów kosztowych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy

Parametr		Perspektywa		Źródło
		NFZ	Wspólna (NFZ + pacjent)	
Koszt leku na 1 podanie* [zł]	midazolam			
	diazepam	1. dawka: 3,65 2. dawka: 0,17	1. dawka: 4,72 2. dawka: 0,22	Komun kat NFZ o wie kości refundacji za okres styczeń – grudzień 2020, Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2021; parametry kliniczne z modelu ekonomicznego Wnioskodawcy
Koszt hospitalizacji [zł]		945,00	945,00	Koszt świadczenia „Padaczka – diagnostyka i leczenie” według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 177/2021/DSOZ

* odpowiada kosztowi 1 ampulko-strzykawki Buccolamu (midazolam) lub 1 wlewiki produktu Relsed (diazepam)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (wariant minimalny – wariant maksymalny)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana [^]		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant minimalny – wariant maksymalny)		

Komentarz Agencji:

Analiza Wnioskodawcy została przeprowadzona tylko w populacji, która zostanie przejęta przez midazolam (zgodnie z przewidywanymi udziałami), przy czym w scenariuszu istniejącym pacjenci stosują diazepam, a w scenariuszu nowym midazolam. Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy, wydatki ponoszone na pozostałych pacjentów nie różnicują obydwu scenariuszy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				

^ koszty hospitalizacji; *koszty diazapemau; # koszty midazolamu

6.2.2. Wyniki analizy uzupełniającej

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił wariant analizy uwzględniający podanie leku w populacji chorych w wieku 3-6 miesięcy w warunkach szpitalnych (zgodnie z ChPL Buccolam).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów są spójne z wariantami wielkości populacji oszacowanymi przez Wnioskodawcę.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły w przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły w przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

W ramach uzupełnienia analiz HTA o koszty związane z hospitalizacją w grupie niemowląt od 3 do 6 miesięcy życia, przedstawiono dodatkowe warianty analizy wpływu na budżet. Jednakże, w związku z brakiem dołączenia arkusza kalkulacyjnego, nie była możliwa weryfikacja tych obliczeń.

Oszacowania Wnioskodawcy zostały przeprowadzone wyłącznie na populacji, w której stosowany będzie midazolam w scenariuszu nowym, nie zaś na całkowitej populacji docelowej wskazanej we wniosku. Inaczej rzecz ujmując, analiza Wnioskodawcy ogranicza się do rynku przejmowanego przez ocenianą interwencję. Z kolei zgodnie z wytycznymi HTA: „W analizie wpływu na budżet populację badaną stanowią wszyscy chorzy, u których dana technologia medyczna może być zastosowana zgodnie z ocenianymi wskazaniami medycznymi.” W związku z tym należy mieć na uwadze, że wyniki analizy w zakresie wydatków całkowitych są jedynie częścią realnych pełnych wydatków płatnika jakie, w zależności od scenariusza, są i byłyby ponoszone na leczenie chorych w analizowanym wskazaniu.

Założenia dotyczące wielkości populacji docelowej oraz prognozowanych przyszłych udziałów midazolamu są spójne z danymi przekazanymi przez NFZ oraz oszacowaniami ekspertów klinicznych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy):

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

- „Nie szacowano również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych biorąc pod uwagę wykazany w badaniu McIntyre 2005 porównywalny profil bezpieczeństwa midazolamu i diazepam w zakresie częstości występowania depresji oddechowej.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wariantów skrajnych

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza wariantów skrajnych [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne inkrementalne				
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

Analiza scenariuszowa

Tabela 44. Parametry testowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy

Scenariusz	Parametr	Wartość		Uzasadnienie/ źródło
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
SA 1	Brak możliwości podania leku przez opiekuna	Midazolam: 0% Diazepam: 0%	Midazolam: 18% Diazepam: 35%	Publ kacja Lee 2014
SA 2A	Odsetek napadów drgawkowych trwających <10 minut	Midazolam: 65% Diazepam: 41%	Midazolam: 52% Diazepam: 41%	Badanie McIntyre 2005 (wartości graniczne przedziału ufności w ramieniu midazolamu)
SA 2B			Midazolam: 78% Diazepam: 41%	
SA 3A	Wystąpienie kolejnych drgawek po napadzie trwającym <10 minut	Midazolam: 14% Diazepam: 33%	Midazolam: 14% Diazepam: 18%	Badanie McIntyre 2005 (wartości graniczne przedziału ufności w ramieniu diazepam)
SA 3B			Midazolam: 14% Diazepam: 50%	
SA 4A	Nieudane podanie leku przez opiekuna	Midazolam: 8% Diazepam: 21%	Midazolam: 3% Diazepam: 4%	Publ kacja Lee 2014 (wartości skrajne)
SA 4B			Midazolam: 15% Diazepam: 50%	
SA 4C			Midazolam: 8% Diazepam: 8%	
SA 5A	Podanie drugiej dawki diazepam po napadzie drgawkowym trwającym >10 minut	10%	0%	Publ kacja Lee 2014 (wartości skrajne)
SA 5B			30%	
SA 6A				
SA 6B				

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ,

Wariant	I rok	Zmiana vs. analizy podstawowej	II rok	Zmiana vs. analizy podstawowej
Analiza podstawowa		1		1
SA 1				
SA 2A				
SA 2B				
SA 3A				
SA 3B				
SA 4A				
SA 4B				
SA 4C				
SA 5A				
SA 5B				
SA 6A				
SA 6B				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

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

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej.

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił wariant analizy uwzględniający podanie leku w populacji chorych w wieku 3-6 miesięcy w warunkach szpitalnych (zgodnie z ChPL Buccolam).

[REDACTED]

W opinii Analityków Agencji wariant dodatkowy analizy uzupełniającej poprawnie odzwierciedla praktykę kliniczną stosowania produktu Buccolam we wnioskowanej populacji.

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Buccolam / midazolam we wskazaniu: przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- 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/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2022 przy zastosowaniu słowa kluczowego midazolam/buccolam. Uwzględniono wyłącznie rekomendacje dotyczące wnioskowanego produktu do podania podpoliczkowego. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dogodną formę podania leku w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo. W rekomendacjach AWMSG 2012 i HAS 2012 podkreśla się także, że w populacji niemowląt od 3 do 6 miesiąca życia leczenie powinno odbywać się w szpitalu. Z tego powodu francuska agencja ograniczyła rekomendację do populacji powyżej 6 miesiąca życia, zalecając by dla młodszych pacjentów Buccolam był także dostępny, ale tylko w ramach listy leków do zastosowania w szpitalu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Buccolam (midazolam)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2012 (Walia)	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat)	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>W przypadku niemowląt w wieku od 3 do 6 miesięcy leczenie powinno odbywać się w warunkach szpitalnych, gdzie możliwe jest monitorowanie i dostępny jest sprzęt do resuscytacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Forma podania Buccolam może być bardziej akceptowalna przez pacjentów i ich opiekunów w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo. Przedłożona analiza ekonomiczna wykazała, że Buccolam w postaci podpoliczkowej jest technologią dominującą względem aktualnej praktyki (diazepam w podaniu doodbytniczym lub midazolam w podaniu do jamy ustnej). W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że objęcie finansowaniem ocenianej technologii będzie wiązać się ze zmniejszeniem wydatków.</p>
HAS 2012 (Francja)		<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Komisja zaleca umieszczenie roztworu podpoliczkowego BUCCOLAM na liście leków refundowanych (u dzieci powyżej 6. miesiąca życia) oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale (u dzieci powyżej 3 miesiąca życia) w leczeniu przedłużających się ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesiąca do poniżej 18 roku życia).</p> <p>Opinia Komisji w sprawie wpisania na listę leków refundowanych dla niemowląt w wieku od 3 do 6 miesięcy nie ma zastosowania, ponieważ leczenie musi być prowadzone w warunkach szpitalnych w celu zapewnienia monitorowania i dostępności sprzętu do resuscytacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komisja oceniła dodatkową korzyść płynącą z zastosowania ocenianej technologii na poziomie IV (nieznaczna). Zaletą Buccolam jest jego podawanie dopoliczkowe i prezentację w postaci gotowej do użycia strzykawki.</p>

SMC 2012 (Szkocja)		Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Midazolam podawany drogą podopoliczkową uznano za co najmniej tak samo skuteczny co benzodiazepina podawana doodbytniczo w łagodzeniu ostrych i długotrwałych napadów padaczkowych. Uznano, że wykazano także uzasadnienie ekonomiczne dla finansowania leku.
-------------------------------	--	---

Komentarz Agencji:

W APD Wnioskodawcy przedstawiono także pozytywną rekomendację norweskiej agencji FHI 2013. Jednak ze względu na brak dokumentu w języku angielskim nie możliwa była weryfikacja, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania jej w niniejszej analizie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA wnioskowanego leku dla wszystkich czterech postaci i dawek

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.01.2022 r., znak PLR.4500.3875.2021.2.JWI, PLR.4500.3876.2021.2.JWI, PLR.4500.3877.2021.2.JWI, PLR.4500.3878.2021.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 5.01.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Problem zdrowotny

Napad drgawkowy (padaczkowy) definiowany jest jako nagłe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań elektrycznych w komórkach nerwowych. 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.

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.

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. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r.ż., i w ok. 80% – do 20 r.ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę. Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie.

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.

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

Rekomendacje kliniczne

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

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

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

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

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

Podsumowując opisane powyżej wytyczne kliniczne dotyczące stosowania midazolamu w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci i młodzieży, wnioskowana technologia – midazolam podawany dopoliczkowo – jest wskazywana jako preferowana opcja leczenia napadów padaczkowych, trwających dłużej niż 5 min, lecz nie dłużej niż 20-30 minut, przed przybyciem do szpitala, w warunkach domowych, jako pierwsza linia leczenia, jeśli nie jest możliwe podanie leków w formie domięśniowej lub dożylniej. Na równi z midazolamem (*buccalis*) wymieniane są inne benzodiazepiny – diazepam czy lorazepam. Jednakże w wytycznych zaznacza się, że w przypadku benzodiazepin o podaniu innym niż *i.m* lub *i.v.*, midazolam w formie dopoliczkowej ma przewagę nad diazepamem podawanym *p.r.* W przypadku dawkowania zaleca się ilość 0,5 mg/kg mc. We wszystkich odnalezionych wytycznych zgodnie podaje się, że jednorazowa dawka midazolamu (*buccalis*) nie powinna przekraczać 10 mg.

Alternatywne technologie medyczne

Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla midazolamu dopoliczkowego będzie diazepam podawany *per rectum*.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla midazolamu będzie diazepam podawany *per rectum*.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące midazolam podawany podpoliczkowo z wybraną technologią opcjonalną – badanie **McIntyre 2005**, zatem analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu McIntyre 2005 jako badaniu przeprowadzonym w populacji zbliżonej w największym stopniu wnioskowanej. Badanie przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Ponadto wnioskodawca, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, postanowił o włączeniu do analizy dwóch badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z diazepamem podawanym doodbytniczo wykluczone z części głównej analizy ze względu na obejmujących populację chorych z Azji i Afryki lub inne, niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dawkowanie – badania **Ashrafi 2010** i **Mpimbaza 2008** oraz **Scott 1999**. Dodatkowo wnioskodawca opisał pięć badań efektywności praktycznej, wykluczonych z części głównej przeglądu systematycznego ze względu na dawkowanie midazolamu inne niż przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, brak informacji o dawkowaniu lub niewłaściwą populację – badania **Baysun 2005**, **Khan 2014**, **Kutlu 2003**, **Moretti 2019** oraz **Yoshinaga 2021**. Ponadto wnioskodawca zidentyfikował i opisał siedem opracowań wtórnych – **Appleton 2008**, **Brigo 2015a**, **Brigo 2015b**, **Haut 2016**, **Jain 2016**, **McMullan 2010**, **McTague 2018**.

Analiza skuteczności midazolamu podawanego podpoliczkowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepamowi w obu wariantach analizy:
 - wszystkie epizody drgawkowe: OR=3,39 [95%CI: 1,93; 5,96], $p < 0,0001$; RD=0,29 [95%CI: 0,16; 0,41], $p < 0,00001$; NNT=4 [95%CI: 3; 7];

- pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,90 [95%CI: 1,55; 5,41], p=0,0009; RD=0,25 [95%CI: 0,11; 0,39], p=0,0005; NNT=4 [95%CI: 3; 10];
- istotnie statystycznie krótszy czas do ustania napadu drgawkowego po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem w obu wariantach analizy:
 - wszystkie epizody drgawkowe: mediana 8 minut [IQR: 5; 20] vs 15 minut [IQR: 5; 31], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,90], p=0,01;
 - pierwsze epizody drgawkowe: mediana 10 minut [IQR: 5; 22] vs 15 minut [IQR: 6; 32], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96], p=0,01;
- istotnie statystycznie większe w grupie midazolamu niż w grupie diazepamem odsetki chorych, u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut:
 - wszystkie epizody drgawkowe: OR=2,70 [95%CI: 1,56; 4,67], p=0,0004; RD=0,24 [95%CI: 0,11; 0,37], p=0,0002; NNT=5 [95%CI: 3; 9];
 - pierwsze epizody drgawkowe: OR=2,12 [95%CI: 1,16; 3,86], p=0,01; RD=0,19 [95%CI: 0,04; 0,33], p=0,01; NNT=6 [95%CI: 4; 25];
- istotnie statystycznie mniejsze w grupie midazolamu niż w grupie diazepamem odsetki chorych, u których podano lorazepam dożylnie w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut:
 - wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,37 [95%CI: 0,21; 0,64], p=0,0004; RD=-0,24 [95%CI: -0,37; -0,11], p=0,0002; NNH=na;
 - pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,45 [95%CI: 0,25; 0,83], p=0,01; RD=-0,19 [95%CI: -0,34; -0,05], p=0,008; NNH=na;
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego w przypadku zastosowaniu midazolamu niż diazepamem w obu wariantach analizy:
 - wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,33 [95%CI: 0,13; 0,82], p=0,02; RD=-0,19 [95%CI: -0,35; -0,03], p=0,02; NNH=na;
 - pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,29 [95%CI: 0,10; 0,82], p=0,02; RD=-0,21 [95%CI: -0,39; -0,03], p=0,02; NNH=na;
- istotnie statystycznie krótszy czas do ustania napadu drgawkowego po podaniu midazolamu niż diazepamem w obu wariantach analizy:
 - wszystkie epizody drgawkowe: mediana 8 minut [IQR: 5; 20] vs. 15 minut [IQR: 5; 31], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,90], p=0,01;
 - pierwsze epizody drgawkowe: mediana 10 minut [IQR: 5; 22] vs. 15 minut [IQR: 6; 32], HR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,96], p=0,01.

Skuteczność kliniczną midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepamem podawanego doodbytniczo w zakresie przerywania napadów drgawkowych u dzieci poddano ocenie również w randomizowanych badaniach klinicznych Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008 oraz Scott 1999, uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe. W badaniu Ashrafi 2010 wykazano IS większe w grupie midazolamu odsetki chorych uzyskujących kontrolę napadu drgawkowego (ustanie napadu) w ciągu 5 minut w porównaniu do diazepamem (100% vs. 82%). Z kolei wyniki badania Mpimbaza 2008 wskazują, że stosowanie midazolamu w porównaniu do diazepamem podawanego *per rectum* związane jest z IS (p=0,016) mniejszą częstością występowania niepowodzenia leczenia (30% vs 43%). Wyniki badania Scott 1999 wskazują na większą skuteczność midazolamu w porównaniu z diazepamem w przerywaniu napadów drgawkowych u dzieci, jednakże wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Zatem badania uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów naukowych wskazują na skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo bez względu na zastosowanie dawkowanie.

Wyniki opracowań wtórnych, Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018, zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, w których uwzględniono zarówno główne badanie kliniczne McIntyre 2005, jak również badania kliniczne opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych, potwierdzają przewagę terapeutyczną midazolamu podawanego podpoliczkowo nad diazepamem podawanym *per rectum* w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci przy porównywalnej częstości występowania depresji oddechowej.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest niepewność wnioskowania w populacji najmłodszych dzieci. Wnioskodawca wnioskuje o refundację leku w populacji dzieci od 3 mies. życia do 18 roku życia. Do głównego badania, włączonego do przeglądu wnioskodawcy – McIntyre 2005, włączano dzieci powyżej 6 mies. życia. Niemniej jednak w badaniach, włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych (dla populacji azjatyckiej i afrykańskiej) – Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008, Baysun 2005 oraz Kutlu 2003 podano, iż włączano dzieci poniżej 6 mies. życia, a więc przedstawiono dowody na skuteczność wnioskowanej terapii w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa midazolamu w porównaniu z diazepamem na podstawie badania McIntyre 2005 oceniono pod kątem częstości występowania depresji oddechowej. Częstość występowania depresji oddechowej w grupie midazolamu wyniosła 5% i nie wykazano istotnych statycznie różnic w porównaniu z diazepamem (6%).

Według ChPL Buccolam do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących po leczeniu midazolamem należą: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa, nudności i wymioty. Wśród wymienionych w ChPL działań niepożądanych zgłoszonych po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci nie wskazano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z przedstawieniem badania RCT porównującego ocenianą interwencję z komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej.

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił wariant analizy uwzględniający podanie leku w populacji chorych w wieku 3-6 miesięcy w warunkach szpitalnych (zgodnie z ChPL Buccolam).

W opinii Analityków Agencji wariant dodatkowy analizy uzupełniającej poprawnie odzwierciedla praktykę kliniczną stosowania produktu Buccolam we wnioskowanej populacji.

⁸ 166 758 zł



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na dogodną formę podania leku w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo. W rekomendacjach AWMSG 2012 i HAS 2012 podkreśla się także, że w populacji niemowląt od 3 do 6 miesiąca życia leczenie powinno odbywać się w szpitalu. Z tego powodu francuska agencja ograniczyła rekomendację do populacji powyżej 6 miesiąca życia, zalecając by dla młodszych pacjentów Buccolam był także dostępny, ale tylko w ramach listy leków do zastosowania w szpitalu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).	NIE	Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy: „Zaktualizowane dane z Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL mają pomijalnie mały (<1%) wpływ na wyniki obu analiz i nie zmieniają wnioskowania.”
Nie przedstawiono analiz dla części wnioskowanej populacji (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia) Wyjaśnienie: Zgodnie z informacjami umieszczonymi w ChPL Buccolam: „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”. W związku z powyższym analizy w populacji pacjentów w wieku 3-6 miesięcy należy przeprowadzić w porównaniu do technologii wykorzystywanych w leczeniu szpitalnym.	NIE	Zagadnienia związane z leczeniem podgrupy niemowląt w wieku 3-6 miesięcy omówiono szczegółowo w rozdziale 3.1.2.3 oraz 3.6.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: W analizie wpływu na budżet populacji badanej nie stanowili wszyscy chorzy, u których dana technologia medyczna może być zastosowana zgodnie z ocenianym wskazaniem, a tylko część pacjentów wynikająca z przejmowania udziałów przez wnioskowaną interwencję.

14. Źródła

Badania pierwotne, *real-world* i wtórne

- Ashrafi 2010** Ashrafi, M. R., Khosroshahi, N., Karimi, P., Malamiri, R. A., Bavarian, B., Zarch, A. V., Mirzaei, M., & Kompani, F. (2010). Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(5), 434–438.
- McIntyre 2005** McIntyre, J., Robertson, S., Norris, E., Appleton, R., Whitehouse, W. P., Phillips, B., Martland, T., Berry, K., Collier, J., Smith, S., & Choonara, I. (2005). Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9481), 205–210.
- Mpimbaza 2008** Mpimbaza, A., Ndeezi, G., Staedke, S., Rosenthal, P. J., & Byarugaba, J. (2008). Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*, 121(1), e58–e64.
- Scott 1999** Scott, R. C., Besag, F. M., & Neville, B. G. (1999). Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 353(9153), 623–626.
- Kutlu 2003** Kutlu, N. O., Dogrul, M., Yakinci, C., & Soyulu, H. (2003). Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. *Brain & development*, 25(4), 275–278.
- Baysun 2005** Baysun, S., Aydin, O. F., Atmaca, E., & Güreer, Y. K. (2005). A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clinical Pediatrics*, 44(9), 771–776.
- Khan 2014** Khan, A., Baheerathan, A., Setty, G., & Hussain, N. (2014). Carers' express positive views on the acceptability, efficacy and safety of buccal midazolam for paediatric status epilepticus. *Acta paediatrica*, 103(4), e165–e168.
- Moretti 2019** Moretti, R., Julliand, S., Rinaldi, V. E., & Titomanlio, L. (2019). Buccal Midazolam Compared With Rectal Diazepam Reduces Seizure Duration in Children in the Outpatient Setting. *Pediatric emergency care*, 35(11), 760–764.
- Yoshinaga 2021** Yoshinaga, H., Benitez, A., Takeda, S., Fournier, M., & Kugler, A. R. (2021). A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects. *Epilepsy Research*, 174, 106651.
- Appleton 2008** Appleton, R., Macleod, S., & Martland, T. (2008). Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD001905.
- Brigo 2015a** Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., & Trinka, E. (2015). A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. *CNS Drugs*, 29(9), 741–757.
- Brigo 2015b** Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., & Trinka, E. (2015). Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 49, 325–336.
- Haut 2016** Haut, S. R., Seinfeld, S., & Pellock, J. (2016). Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy & behavior: E&B*, 63, 109–117.
- Jain 2016** Jain, P., Sharma, S., Dua, T., Barbui, C., Das, R. R., & Aneja, S. (2016). Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research*, 122, 47–55.
- McMullan 2010** McMullan, J., Sasson, C., Pancioli, A., & Silbergleit, R. (2010). Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 17(6), 575–582.
- McTague** McTague, A., Martland, T., & Appleton, R. (2018). Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD001905.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PTE 2018** Jędrzejczak, J., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Szmuda, M., Majkowska-Zwolińska, B., Steinborn, B., Ryglewicz, D., R. Owczuk, A. Bartkowska-Śniatkowska, E. Widera, K. Rejda, M. Siemiński Nagańska, E. (2018). Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 52(4), 419–426.

NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence „Epilepsies: diagnosis and management” Clinical Guideline: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137 [dostęp 22.02.2022 r.]
AES 2016	Glaser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., Bare, M., Bleck, T., Dodson, W. E., Garrity, L., Jagoda, A., Lowenstein, D., Pellock, J., Riviello, J., Sloan, E., & Treiman, D. M. (2016). Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. <i>Epilepsy currents</i> , 16(1), 48–61.
CPS 2021	Kyle C McKenzie, Cecil D Hahn, Jeremy N Friedman, Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus, <i>Paediatrics & Child Health</i> , Volume 26, Issue 1, February 2021, Pages 50–57.
Lee 2011	James Lee, MD, Linda Huh, MD, FRCPC, Paul Korn, MD, FRCPC, Kevin Farrell, MD, MBChB. Guideline for the management of convulsive status epilepticus in infants and children. <i>BC Medical Journal</i> , 2011, 53 (6), 279-285.
Bashiri 2017	Bashiri, F. A., Hamad, M. H., Amer, Y. S., Abouelkheir, M. M., Mohamed, S., Kentab, A. Y., Salih, M. A., Al Nasser, M. N., Al-Eyadhy, A. A., Al Othman, M. A., Al-Ahmadi, T., Iqbal, S. M., Somily, A. M., Wahabi, H. A., Hundallah, K. J., Alwadei, A. H., Albaradie, R. S., Al-Twaijri, W. A., Jan, M. M., Al-Otaibi, F., ... Al-Ansary, L. A. (2017). Management of convulsive status epilepticus in children: an adapted clinical practice guideline for pediatricians in Saudi Arabia. <i>Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)</i> , 22(2), 146–155.
Pozostałe publikacje	
ILAE 2017	Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Roulet PE, Scheffer IE, Zuberi SM. (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. <i>Epilepsia</i> . 58:522-530.
Fisher 2014	Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 55:475-482
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.” <i>Health Econ Rev</i> . 2014 Apr 12;4:6. doi: 10.1186/s13561-014-0006-6. PMID: 24949280; PMCID: PMC4052771.
ChPL Buccolam	Charakterystyka Produktu Leczniczego Buccolam (data ostatniej aktualizacji 11.02.2022)

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Zał. 2. [REDACTED] Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Zał. 3. [REDACTED] Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Zał. 4. [REDACTED] Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza wpływ na budżet. Warszawa, 2021.
- Zał. 5. [REDACTED] Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Aneks nr 1. Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Warszawa, 2022.
- Zał. 6. [REDACTED] Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Aneks nr 2. Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Warszawa, 2022.