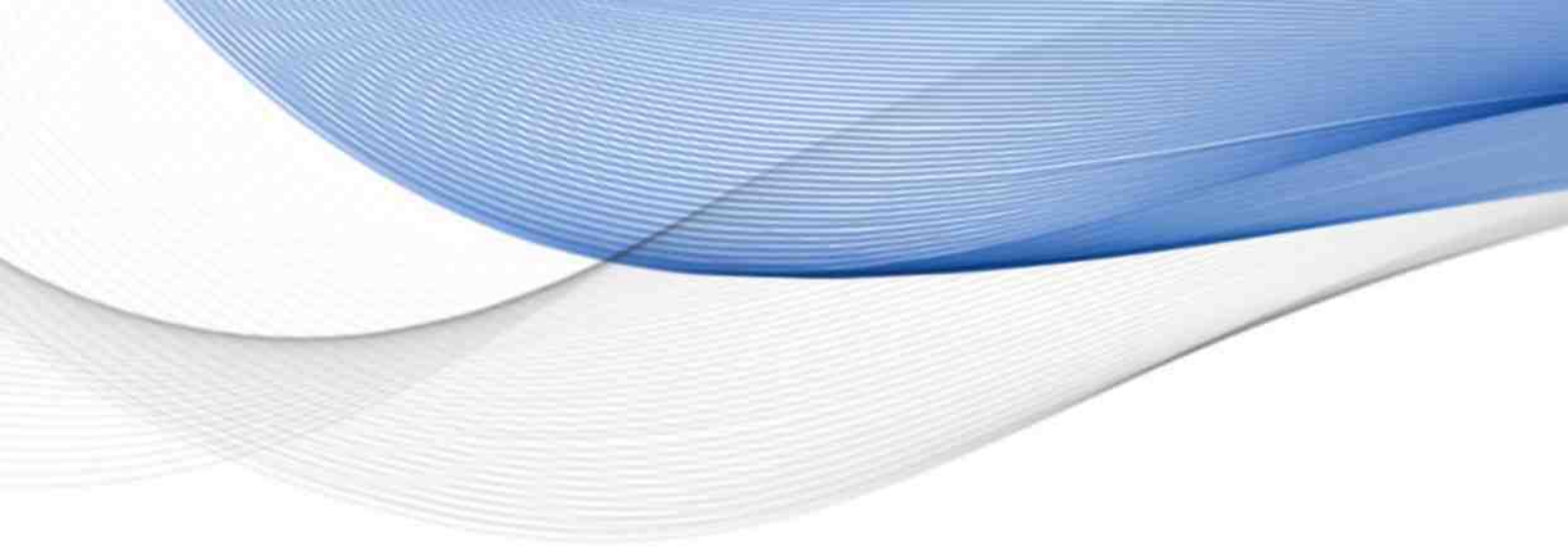




Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
ul. Poleczki 35
02-826 Warszawa
Email: info-poland@neuraxpharm.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	14
1 Cel analizy	15
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	23
3 Metody	25
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	25
3.1.1 Kryteria włączenia.....	25
3.1.2 Kryteria wykluczenia	26
3.2 Źródła danych.....	27
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	27
3.4 Selekcja informacji	30
3.5 Ocena wiarygodności badań	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	31
3.7 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	32
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	32
4.1.1 Haut 2016	32
4.1.2 Jain 2016	33
4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych	34
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
4.2.1 Metody badań	38
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	46
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	49
4.2.4 Charakterystyka populacji	49
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	56
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	57
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	57
5 Analiza efektywności klinicznej.....	58
5.1 Badanie Nakken 2011.....	59
6 Analiza efektywności praktycznej	65
6.1 Badanie Epi2020	68

6.2	Badanie Jindal 2023	69
6.3	Badanie Meléndez 2006.....	71
6.4	Badanie Kadel 2018	71
6.5	Badanie Shankar 2021.....	73
7	Dodatkowe dowody naukowe	77
7.1	Ocena biodostępności	77
7.1.1	LESVIBUCCO	78
7.1.2	Symulacja popPK.....	81
7.1.3	Badanie MID001.....	82
7.2	Fraga 2014	84
7.3	Mukhopadhyay 2013	85
8	Wyniki dla populacji pediatrycznej.....	90
8.1	Kryteria włączenia i wykluczenia	90
8.1.1	Kryteria włączenia	90
8.1.2	Kryteria wykluczenia	91
8.2	Wyniki przeglądu systematycznego	92
8.2.1	Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	92
8.2.1.1	Ocena jakości badań wtórnych.....	96
8.2.2	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	100
8.2.3	Metody badań randomizowanych	102
8.2.4	Ocena jakości badań pierwotnych.....	105
8.2.5	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	105
8.2.6	Charakterystyka populacji.....	106
8.2.7	Zestawienie punktów końcowych.....	107
8.2.8	Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	107
8.3	Wyniki analizy skuteczności klinicznej i analizy bezpieczeństwa	108
8.4	Podsumowanie wyników analizy przeprowadzonej w populacji pediatrycznej.....	109
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	110
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 110	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	110
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	111
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	112
10	Ograniczenia	114
11	Dyskusja.....	121
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	129
13	Wnioski	137

14	Aneks	140
14.1	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane	140
14.2	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2	142
14.3	Arkusz oceny badania wg skali NICE	146
14.4	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	147
14.4.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	147
14.4.2	Wersja dla badań kohortowych	148
14.5	Spis badań włączonych	150
14.6	Spis badań wykluczonych	153
14.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	155
14.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	165
	Spis rysunków	168
	Spis tabel	170
	Bibliografia	173

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AED	leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>anti-epileptic drugs</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCM	midazolam podawany podjęzykowo (ang. <i>buccal midazolam</i>)
bd	brak danych
BNF	ang. <i>British National Formulary</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DRE	aktywna padaczka lekooporna (ang. <i>drug-resistant epilepsy</i>)
E	liczba napadów
ED	oddział ratunkowy (ang. <i>emergency department</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. <i>International League Against Epilepsy</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność populacji
nd	nie dotyczy
NDRE	aktywna padaczka nielekooporna (ang. <i>non-drug-resistant epilepsy</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OCS	napady sporadyczne (ang. <i>occasional seizures</i>)
OIT	oddział intensywnej terapii
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	poziom istotności statystycznej
p.o.	doustnie (łac. <i>per os</i>)
p.r.	doodbytniczo (łac. <i>per rectum</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
popPK	populacyjne modelowanie farmakokinetyczne (ang. <i>population pharmacokinetic analysis</i>)

POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PRD	diazepam podawany doodbytniczo (ang. <i>per rectum diazepam</i>)
PSZ	Podstawowe Szpitalne Zabezpieczenie Świadczeń Opieki Zdrowotnej
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	stan padaczkowy (ang. <i>status epilepticus</i>)
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i>)
SR	remisja napadów (ang. <i>seizure remission</i>)
STROBE	wytyczne, dotyczące badań obserwacyjnych w epidemiologii (ang. <i>The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>)
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
TK	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - „leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)” (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowaną niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA.

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 20 lutego 2025 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z pseudorandomizacją (Nakken 2011) i 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badania (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w analizowanej populacji chorych i 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych zdecydowano się ponadto włączyć: badanie biodostępności midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych (LESVIBUCCO), abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo, a także porównania preferencji stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57) z padaczką oraz badanie Mukhopadhyay 2013 przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano podpoliczkowo midazolam lub doodbytniczo diazepam (w badaniu nie podano wieku chorych). Do przeglądu włączono także 2 opracowania wtórne - Haut 2016 i Jain 2016 (2 publikacje pełnotekstowe oraz 1 abstrakt),

w których uwzględniono wyniki badania Nakken 2011, włączonego do głównej części niniejszego raportu. W obydwu przypadkach wyniki badania Nakken 2011 były spójne z tymi analizowanymi w ramach niniejszego raportu.

Ze względu na to, że badania przeprowadzone w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi wiążą się z pewnymi ograniczeniami oraz fakt, że **EMA w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych (LESVIBUCCO) rozszerzono raport o dane dotyczące populacji pediatrycznej.**

Do dnia 20 lutego 2025 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala (badanie McIntyre 2005) oraz 7 opracowań wtórnych: Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018, do których włączono badanie McIntyre 2005. Badanie McIntyre 2005, włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych. Włączenie badania McIntyre 2005 wnosi dodatkowe, rzetelne i wysokiej jakości dane, stanowiące wartość dodaną do całości analiz, które również zostały wykorzystane w raporcie sporządzonym na potrzeby rozszerzenia wskazania rejestracyjnego preparatu Buccolam® przez EMA w 2024 r. (EMA 2024 assessment report).

Wyniki przeglądu systematycznego

Analiza efektywności klinicznej

W badaniu Nakken 2011 43 napady przerywano za pomocą midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz 37 za pomocą diazepamem podawanego doodbytniczo. Analiza skuteczności w kontekście porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo na podstawie badania klinicznego Nakken 2011 wykazała **istotnie statystycznie krótszy czas do ustania drgawkowego stanu padaczkowego** po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem (2,8 min. vs 5,0 min.): $p=0,012$. Poszczególne zdarzenia, związane z niepowodzeniem leczenia występowały z kolei z porównywalną częstością w obydwu grupach:

- niepowodzenie leczenia (26% vs 19%): OR=1,47 [95%CI: 0,51; 4,30], $p=ns$; RD=0,07 [95%CI: -0,11; 0,25], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na;
- ustąpienie napadu po >10 min. (15% vs 14%): OR=1,04 [95%CI: 0,29; 3,72], $p=ns$; RD=0,004 [95%CI: -0,15; 0,16], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na;
- nawrót napadów w ciągu 2 godzin (9% vs 3%): OR=3,69 [95%CI: 0,39; 34,60], $p=ns$; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,17], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na;
- brak skuteczności, wymagana hospitalizacja (2% vs 3%): OR=0,86 [95%CI: 0,05; 14,20], $p=ns$; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na.

W zakresie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontekście porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo na podstawie badania klinicznego Nakken 2011, odnotowano:

- większą, w grupie midazolamu, liczbę napadów, którym nie towarzyszyły działania niepożądane (79% vs 41%): OR=5,54 [95%CI: 2,07; 14,84], p=0,0007; RD=0,39 [95%CI: 0,19; 0,58], p=0,0002; NNH_{8 mies.}=na.
- preferencję w stosowaniu midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo:
 - wśród wszystkich z 34 członków personelu pielęgniarского;
 - wśród 6 z 7 pacjentów, którzy otrzymali obydwie terapie.

Analiza efektywności praktycznej

W badaniu Epi2020, dobrą lub bardzo dobrą skuteczność raportowano u porównywalnego odsetka chorych leczonych midazolamem podawanym podpoliczkowo oraz diazepamem podawanym doodbytniczo (71% vs 69%): OR=1,08 [95%CI: 0,25; 4,70], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,29; 0,33], p=ns; NNT_{1 rok}=na.

Wyniki badania Jindal 2023 wskazują, że:

- jedyną benzodiazepiną podawaną w środowisku domowym przez opiekunów/rodzinę był midazolam podawany podpoliczkowo, który został zastosowany w 25 przypadkach;
- czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny był najkrótszy w przypadku midazolamu podawanego podpoliczkowo (6 minut), a następnie diazepam podawanego doodbytniczego (19 minut).

W jednoramiennym badaniu Meléndez 2006 odnotowano, że zastosowanie tylko 1 dawki 5 mg midazolamu (1 ml) było skuteczne aż w 80,7% przypadków (tj. w 42 napadach). Zaobserwowano ponadto preferencję podpoliczkowej drogi podania przez personel medyczny ze względu na większą wygodę i szybkość podania w porównaniu z drogą doodbytniczą.

W badaniu Kadel 2018 odnotowano, że ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie midazolamu w porównaniu do grupy diazepam (40% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,06; 0,93], p=0,04; RD=-0,34 [95%CI: -0,63; -0,04], p=0,02; NNH_{1 rok}=na.

Wyniki badania Shankar 2021 wskazują, że:

- średni czas do ustąpienia napadu wynosił 5,5 minuty (n=38, SD=4,5, mediana 5,0, IQR: 2,1-5,0) po podaniu dawki 10 mg midazolamu, a tylko 1 dawka midazolamu była wystarczająca do zakończenia napadu u 82,9% (n=124) pacjentów; 10 chorych wymagało podania dodatkowych dawek (brak danych dla pozostałych 12 uczestników);
- napady niewymagające przyjęcia na oddział ratunkowy lub oddział intensywnej terapii wystąpiły u 88% pacjentów (129/146);

Dodatkowe dowody naukowe

Wyniki badania Fraga 2014 potwierdzają skuteczność midazolamu (10 mg) podawanego podpoliczkowo w zakresie:

- natychmiastowego przerwania napadu (<5 min.) u 46% pacjentów;
- przerwania napadu w czasie 5-30 min. u 38% pacjentów.

Ponadto 62% pacjentów uczestniczących w badaniu Fraga 2014 preferowało midazolam podawany podpoliczkowo w porównaniu z innymi, wcześniej stosowanymi lekami (głównie diazepamem podawanym doodbytniczo), ze względu na skuteczność i łatwość w użyciu.

W badaniu Mukhopadhyay 2013 95% opiekunów stosujących wyłącznie midazolam uważało go za społecznie akceptowalny w porównaniu do 40% stosujących wyłącznie diazepam doodbytniczo. Generalnie 96% opiekunów wskazało na ogólną preferencję stosowania midazolamu w porównaniu z 4% w przypadku diazepamu; większy odsetek opiekunów uznało stosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo jako lepsze w porównaniu do diazepamu podawanego doodbytniczo w zakresie następujących kwestii: wygody administracji, inwazyjności, kwestii płci, początku działania, skuteczności, efektów ubocznych, czasu trwania, kwestii zgody, doświadczenia w użyciu, akceptowalności społecznej.

Wyniki dla populacji pediatrycznej

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 diazepamu 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 diazepamum 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 większe w grupie diazepamum niż w grupie midazolamu 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 diazepamum 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.

Analiza bezpieczeństwa midazolamu podawanego podpoliczkowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamum w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego:

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,71 [95%CI: 0,22; 2,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,60 [95%CI: 0,16; 2,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns.

Wnioski

Wyniki przytoczonych dowodów naukowych wskazują na **co najmniej porównywalną, a niekiedy lepszą skuteczność (w przypadku przerywania drgawkowego stanu padaczkowego) midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepamum podawanego doodbytniczo w zakresie przerywania napadów drgawkowych oraz co najmniej porównywalny oraz, w zakresie niektórych aspektów, korzystniejszy profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Napady przerywane za pomocą midazolamu o wiele rzadziej wiązały się z występowaniem działań niepożądanych w porównaniu z tymi przerywanymi za pomocą diazepamum. Ponadto ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie midazolamu w porównaniu do grupy diazepamum. Zdecydowaną przewagą midazolamu podawanego podpoliczkowo nad diazepamem podawanym doodbytniczo**

jest droga podania. We wszystkich badaniach, włączonych do analiz, w których oceniano preferencję i wygodę stosowania, znacząca większość zarówno personelu medycznego/opiekunów jak i pacjentów wskazywała na preferencję midazolamu podawanego podpoliczkowo. Podanie podpoliczkowe jest o wiele mniej stygmatyzujące niż podanie doodbytnicze, bardziej akceptowalne społecznie, wygodniejsze i szybsze w stosowaniu oraz mniej inwazyjne (jako procedura) (Wallace 2019, Nunley 2019, Becker 2023, Shankar 2021). Ważny jest również fakt, że podawana w ramach 1 dawki objętość midazolamu (1 ml) nie powoduje problemów z oddychaniem, gdyż jest zbliżona do objętości śliny wchłanianej podczas napadu. Dodatkowo czas półtrwania midazolamu jest krótszy niż diazepam, na podstawie czego można wnioskować, że problemy związane z sedacją będą mniejsze (Meléndez 2006).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono badanie biodostępności oraz przeprowadzone na jego podstawie symulacje i ekstrapolacje (LESVIBUCCO, popPK, MID001), dotyczące stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego **EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych.** Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować, że zalecana dawka midazolamu podpoliczkowego dla nastolatków (10 mg) jest równa niezarejestrowanej na tamten moment (*off-label*) dawce podpoliczkowej dla dorosłych (10 mg), jak zaleca wiele krajowych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrych napadów oraz jak odzwierciedlają to kluczowe i wspierające opublikowane badania kliniczne u dorosłych, opisujące stosowanie i skuteczność dawki 10 mg midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu zakończenia napadu u dorosłych (EMA 2024). Na podstawie powyższych symulacji i opisanych rozważań, **dawka 10 mg midazolamu podawanego podpoliczkowo została uznana jako optymalna, skuteczna i bezpieczna u dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi.**

Ze względu na to, że badania przeprowadzone w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi wiążą się z pewnymi ograniczeniami oraz fakt, że **EMA w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych** (LESVIBUCCO) rozszerzono raport o dane dotyczące populacji pediatrycznej. Midazolam (Buccolam®) był już oceniany przez AOTMiT w 2022 r. (zlecenie nr 4/2022) i jest obecnie refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające. Z tego względu w niniejszym raporcie posłużono się zaktualizowanym przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach raportu z 2022 r. dla zlecenia nr 4/2022 (AOTMiT 2022).

Wyniki porównania bezpośredniego midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji pediatrycznej 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. Spójność wyników podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.**

Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania depresji oddechowej oraz napadów drgawkowych wymagających intubacji, zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu przerwania napadu drgawkowego może być uznane za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo.

Dostęp dożylny przy podawaniu doraźnych leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z napadami drgawkowymi nie zawsze jest możliwy i często wymagana jest skuteczna i bezpieczna alternatywa (McIntyre 2005). W Polsce diazepam podawany doodbytniczo jest jedną zalecaną w wytycznych opcją terapeutyczną u dorosłych z napadami drgawkowymi finansowaną ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ).

W przypadku występowania napadów drgawkowych, szczególnie stanu padaczkowego, bardzo ważna jest szybka reakcja w leczeniu pozaszpitalnym oraz optymalne dawkowanie benzodiazepin jako bezpiecznego i skutecznego leczenia pierwszego rzutu. Opóźnienia na wczesnym etapie zwiększają prawdopodobieństwo efektu „domina”, takiego jak kolejne opóźnienia w podawaniu leczenia drugiej linii oraz mogą przekładać się na wyższy wskaźnik przyjęć na oddział intensywnej terapii (OIT). Błona śluzowa jamy ustnej umożliwia szybkie wchłanianie leków bezpośrednio do krążenia ogólnoustrojowego, co umożliwia łatwiejszy dostęp w ostrych napadach drgawkowych niż w przypadku podania odbytniczego lub donosowego (na śluzówkę nosa) (Scott 1999). Midazolam dzięki podpoliczkowej drodze podania wpisuje się w zaspokojenie potrzeby dotyczącej szybkiej reakcji na wystąpienie napadu drgawkowego w przeciwieństwie do diazepam podawanego doodbytniczo, w przypadku którego droga podania może znacząco opóźniać szybką reakcję.

Obecne dowody przemawiają więc za stosowaniem midazolamu podawanego podpoliczkowo, stąd można wnioskować, że stanie się on preferowaną opcją ze względu na jego udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo, szeroką akceptowalność społeczną, łatwość oraz szybkość podania.

Podsumowując, midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, badań dotyczących oceny efektywności praktycznej i opracowań wtórnych może zostać uznany za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych oraz charakteryzującą się wieloma przewagami zarówno praktycznymi jak i społecznymi w porównaniu z diazepamem podawanym we wlewkach doodbytniczych.

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych zapewni dostęp do skutecznej terapii o łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna. Midazolam podawany podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych zalecany jest w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii z 2018 r. (PTE 2018)), jak i zagranicznych (wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2022 r. (NICE 2022), wytyczne *American Epilepsy Society* z 2016 r. (AES 2016)).

Słowa kluczowe

midazolam, napady drgawkowe, analiza kliniczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - „leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)” (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowanym niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podjęzykowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Kwaśniewska A, Wrona W, Niewada M., Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: APD Buccolam. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli doświadczający przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych.
Interwencja (I)	Midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator (C)	Diazepam podawany w postaci wlewek doodbytniczych.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: • przerwanie napadu drgawkowego; • czas do przerwanie napadu drgawkowego, w tym czasy do przerwania poszczególnych typów napadów. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne - badania kliniczne z grupą kontrolną; • badania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Padaczka, nazwana przez Hipokrates „wielką chorobą” dotyka aż 50 mln ludzi na świecie. Padaczka to przewlekła, niezakaźna choroba mózgu, która dotyka około 50 milionów ludzi na całym świecie. Szacowany odsetek populacji ogólnej z aktywną padaczką (tj. nadal występującymi napadami lub napadami wymagającymi leczenia) wynosi od 4 do 10 na 1000 osób (WHO 2024).

Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości padaczki szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. Padaczka rozpoznawana jest częściej u mężczyzn niż u kobiet (Fiest 2016).

Na całym świecie każdego roku diagnozuje się padaczkę u około 5 milionów ludzi. W krajach o wysokim dochodzie wskaźnik nowych diagnoz wynosi około 49 na 100 000 osób rocznie. W krajach o niskim i średnim dochodzie liczba ta może wynosić nawet 139 na 100 000 osób. Wynika to prawdopodobnie z większego ryzyka występowania chorób endemicznych, takich jak malaria czy neurocysticerkoza, wyższej częstotliwości urazów drogowych, urazów

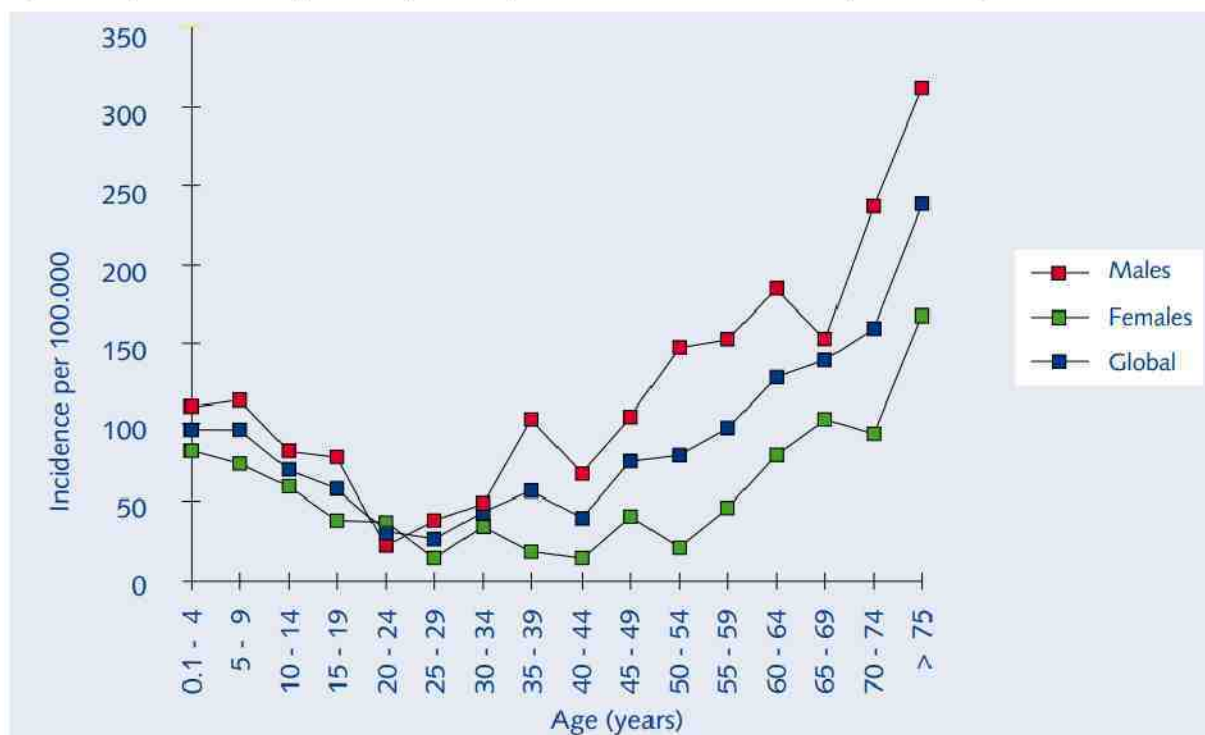
okołoporodowych oraz różnic w infrastrukturze medycznej, dostępności programów profilaktycznych i łatwości dostępu do opieki medycznej. Blisko 80% osób z padaczką mieszka w krajach o niskim i średnim dochodzie (WHO 2024). Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku (Filipska 2016).

Wskaźniki występowania pierwszych napadów padaczkowych lub nowo zdiagnozowanych napadów w Europie wynoszą od 18,9 do 69,5 na 100 000 osób (WHO 2021). W badaniach tych zazwyczaj uwzględnia się zarówno napady prowokowane, jak i nieprowokowane, a czasami także pojedyncze lub izolowane napady. Porównywanie tych badań jest trudne ze względu na różnice w kryteriach włączenia. Dwa badania dotyczące nowo zdiagnozowanych napadów, przeprowadzone w departamencie Gironde we Francji i w kantonie Genewskim w Szwajcarii przy użyciu tych samych metod, które obejmowały napady objawowe ostre, nawracające napady nieprowokowane i pojedyncze napady, dały podobne wyniki: 69,5 i 69,4 na 100 000 mieszkańców (WHO 2021).

Wskaźniki zapadalności na padaczkę w Europie wahają się od 28,9 do 47 na 100 000. Najniższe wskaźniki zaobserwowano w badaniach, w których uwzględniono jedynie nawracające (znane także jako bezobjawowe lub bezgorączkowe) napady (WHO 2021). Dane z Estonii wskazują, że zarówno surowy, jak i standaryzowany wiekowo wskaźnik zapadalności na padaczkę u dorosłych (wiek ≥ 20 lat) wynosił 35 na 100 000 (Oun 2003). Surowe wskaźniki zapadalności u młodzieży i dorosłych (wiek > 14 lat) w kilku regionach wschodniej Syberii były podobne: 25-30 na 100 000 osób (Guekht 2004).

Względne wskaźniki zapadalności w zależności od wieku są podobne we wszystkich badaniach. Wiele badań koncentrowało się wyłącznie na dzieciach, z wyłączeniem noworodków, przy użyciu różnych metod oceny przypadków, ze średnim wskaźnikiem zapadalności wynoszącym 70-80. Rozkład wieku w zapadalności na napady padaczkowe i padaczkę jest bimodalny, z dwoma szczytami częstotliwości: w dzieciństwie i u osób starszych (patrz Ryc. 1). Istnieją dowody na zmniejszenie zapadalności u dzieci dzięki poprawie opieki prenatalnej i programom szczepień, przy jednoczesnym wzroście zapadalności u osób starszych związanym ze wzrostem średniej długości życia i lepszym przeżyciem pacjentów z chorobami naczyniowymi mózgu (WHO 2021).

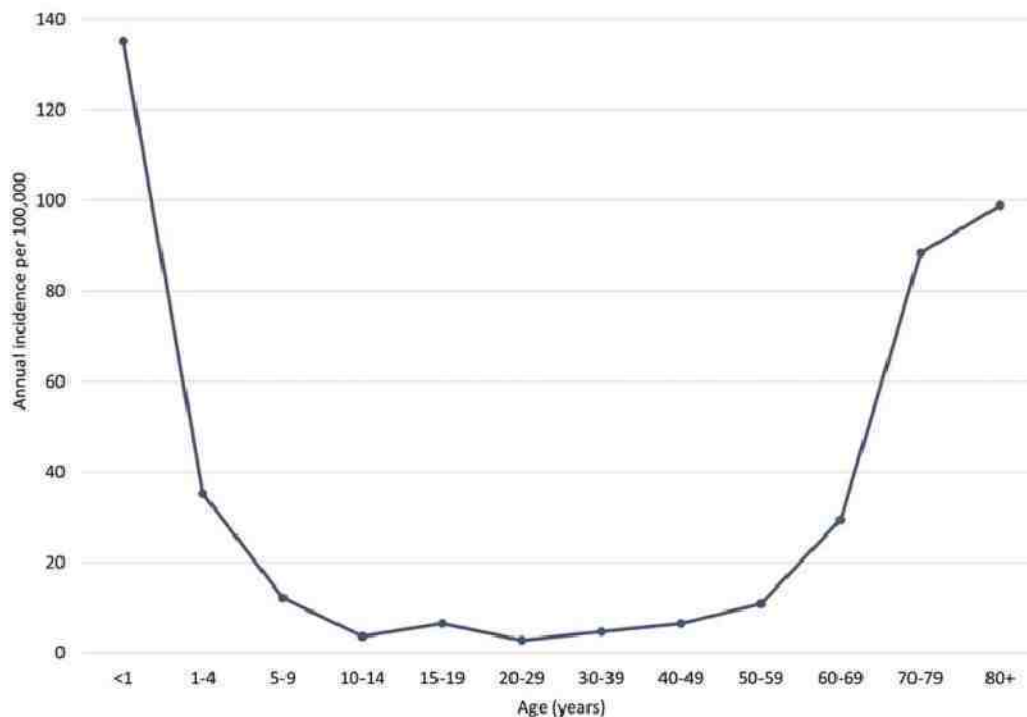
Ryc. 1. Zapadalność na padaczkę w Europie w zależności od wieku (WHO 2021).



Badania populacyjne wskazują, że zapadalność i częstość występowania zaburzeń napadowych rosną wykładniczo po 60. roku życia. Roczna zapadalność wynosi około 100 napadów na 100 000 osób powyżej 60. roku życia, a osoby starsze stanowią obecnie najszybciej rosnącą grupę pacjentów z padaczką, z najwyższymi wskaźnikami w populacji ogólnej (WHO 2021).

Dostępne są również dane wskazujące, że roczna zapadalność związana z występowaniem stanu padaczkowego również zmienia się z wiekiem.

Ryc. 2. Roczna zapadalność na stan padaczkowy na 100 000 osób według wieku w hrabstwie Olmsted, Minnesota, w latach 1965-1984 (Johnson 2020).



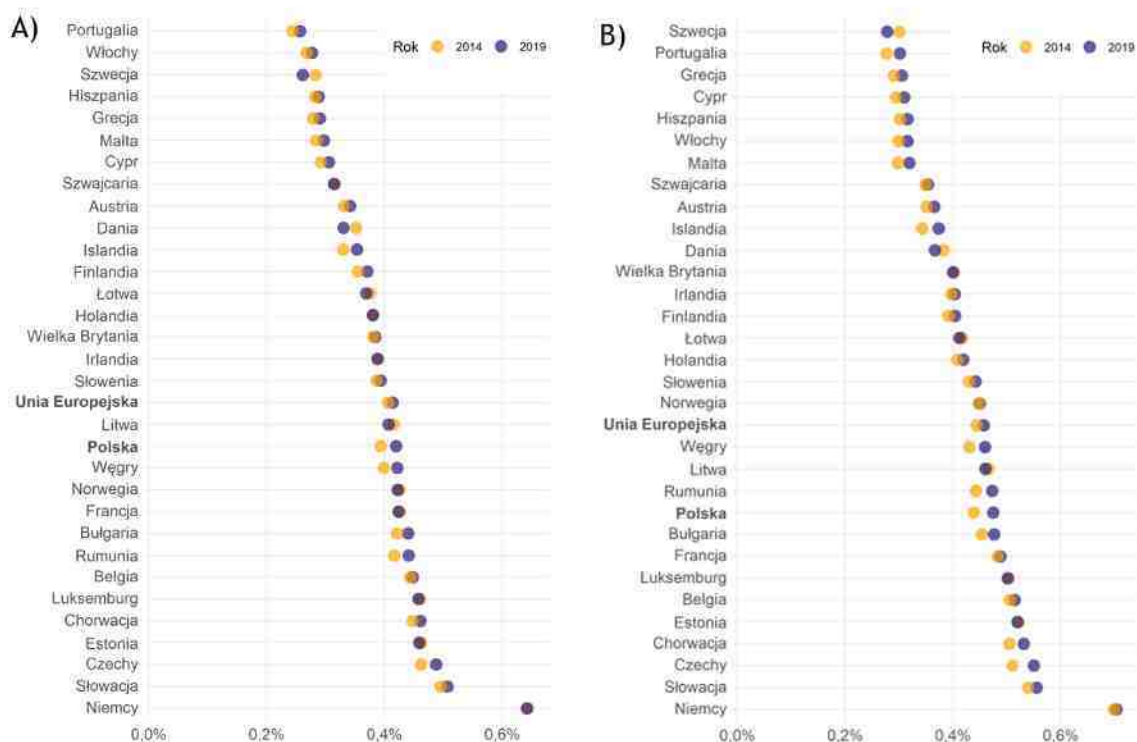
Badania dotyczące chorobowości padaczki dostarczają ważnych informacji o różnych aspektach tej choroby. Częstość występowania w ciągu całego życia (ang. *lifetime prevalence*) to odsetek osób, które kiedykolwiek doświadczyły napadu padaczkowego. Z kolei punktowa częstość występowania (ang. *point prevalence*) to odsetek osób z „aktywną” padaczką w określonym momencie. „Aktywna padaczka” zgodnie z definicją Komisji Epidemiologii i Prognoz ILAE obejmuje osoby, które miały nawracające napady w ciągu 5 lat przed badaniem lub przyjmowały leki przeciwpadaczkowe w dniu badania, z wykluczeniem napadów prowokowanych lub izolowanych. Wskaźniki częstości występowania w badaniach są wyrażane na 1000 osób w populacji. Szacuje się, że częstość występowania aktywnej padaczki w Europie wynosi od 4 do 10 na 1000 osób. Na przykład w Norwegii ogólna częstość występowania w ciągu życia waha się od 3,5 do 10,7 na 1000, a u dzieci od 4,4 do 6,8 (Forsgren 2005, WHO 2021).

Analizując chorobowość padaczki na świecie i w Europie przeprowadzono dotychczas wiele badań. W regionie Nachiczewa w Azerbejdżanie częstość występowania padaczki wynosiła 5,9 na 1000 osób, przy czym u 80,8% pacjentów choroba zaczynała się przed 20. rokiem życia. Z kolei w Estonii standaryzowany wiekowo wskaźnik częstości występowania aktywnej padaczki w populacji dorosłych wynosił 5,3 na 1 000 osób (OUN 2003, WHO 2021). W badaniach prowadzonych w Rosji, wskaźnik częstości występowania padaczki rósł w kierunku wschodnim: w Moskwie wynosił 2,2 na 1 000 osób, podczas gdy w Irkucku 4,2 na 1 000 osób. Częstość występowania padaczki była generalnie zbliżona do tych oszacowanych odpowiednio dla regionu europejskiego (2,2-3,4 na 1 000 osób) oraz azjatyckiego (4,1-5,0 na 1 000 osób). W regionie azjatyckim padaczka o późnym początku występowała częściej w porównaniu z częścią europejską (Guekht 1999, Guekht 2005).

W Turcji badano różnice między obszarami wiejskimi i miejskimi. Wskaźnik surowy wynosił 7,0 na 1 000 osób (8,8 na obszarach wiejskich i 4,5 na 1 000 osób na obszarach miejskich) przy średnim wieku zachorowania wynoszącym 12,9 lat (Aziz 1997). W regionie Silivri wskaźnik był jeszcze wyższy i wynosił 10,2 na 1 000 osób (Guekht 2005). W badaniach przeprowadzonych w wiejskiej części Stambułu wskaźnik częstości występowania padaczki w ciągu życia wynosił 0,8%, padaczkę częściową stwierdzono w 41,2% przypadków, a padaczkę uogólnioną w 47% przypadków (Serdaroglu 2004).

Dane dotyczące epidemiologii padaczki (rozpoznanie G.40, G.41, Z82.0 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2019, zgodnie z danymi NFZ przedstawiono poniżej.

Ryc. 3. A) Standaryzowany wiekiem; B) niestandaryzowany wiekiem - odsetek chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2019 (NFZ 2024).



Analizując ryzyko zachorowalności i ryzyko występowania wypadków u pacjentów z padaczką warto posłużyć się jednym z najbardziej kompleksowych jak dotąd w tym zakresie badań, które zostało przeprowadzone w europejskim prospektywnym wieloośrodkowym badaniu obejmującym pacjentów z Anglii, Estonii, Niemiec, Włoch, Holandii, Portugalii, Federacji Rosyjskiej, Słowenii i Hiszpanii. W badaniu obserwowano dzieci i dorosłych z padaczką (n = 951) oraz odpowiednio dobrane grupy kontrolne (n = 904) przez okres do 2 lat (Beghi 2002). W tym czasie u 199 pacjentów z padaczką odnotowano 270 wypadków, a 149 wypadków wystąpiło u 124 osób z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo

wypadków było umiarkowanie wyższe wśród pacjentów z padaczką: w ciągu dwóch lat 27% pacjentów z padaczką oraz 17% osób z grupy kontrolnej doświadczyło wypadku. Około jedna czwarta wypadków u pacjentów z padaczką była związana z napadami. Najczęstszymi obrażeniami były stłuczenia i rany, następnie otarcia, złamania i wstrząśnienia mózgu. Największy wzrost ryzyka wypadku w porównaniu z grupą kontrolną dotyczył wstrząśnięć mózgu, gdzie ryzyko było zwiększone 2,6-krotnie. Poza wstrząśnieniami mózgu większość wypadków zarówno u pacjentów z padaczką, jak i w grupie kontrolnej miała charakter łagodny, a ich częstość znacząco zmniejszyła się po wykluczeniu zdarzeń związanych z napadami (van den Broek 2004a, WHO 2021).

W tej samej grupie badawczej przeanalizowano także zachorowalność. Niepełnosprawność stwierdzono na początku badania u 13% pacjentów z padaczką i u 2% osób w grupie kontrolnej. Podczas okresu obserwacji występowanie dolegliwości/chorób zgłosiło 68% pacjentów z padaczką i 56% osób z grupy kontrolnej ($p < 0,0001$). W 30% przypadków choroby pacjentów były związane z napadami. Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentów z padaczką były zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, napady i zawroty głowy) oraz dolegliwości związane z uchem, nosem i gardłem. Dolegliwości występowały częściej u chorych z padaczką w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano występowanie istotnej korelacji między liczbą chorób a częstością napadów. Pacjenci z padaczką byli również częściej przyjmowani do szpitala z powodu występujących schorzeń w porównaniu do grupy kontrolnej (24% vs 6%). Jednak ryzyko zachorowalności wśród pacjentów z padaczką znacząco zmniejszyło się po wykluczeniu zdarzeń związanych z napadami (Beghi 2002, van den Broek 2004b, WHO 2021).

Epidemiologiczne podejście do szacowania śmiertelności w przypadku padaczki jest trudne, ponieważ zależy od dokładności informacji o przyczynach zgonu oraz stosowanych metod. Wiele badań epidemiologicznych jednoznacznie wykazało, że pacjenci z padaczką mają znacznie wyższą śmiertelność niż populacja ogólna. Potwierdzono to zarówno w dużych populacyjnych badaniach kohortowych dotyczących zachorowalności, jak i w bardziej wyselekcjonowanych populacjach (Jallon 2003).

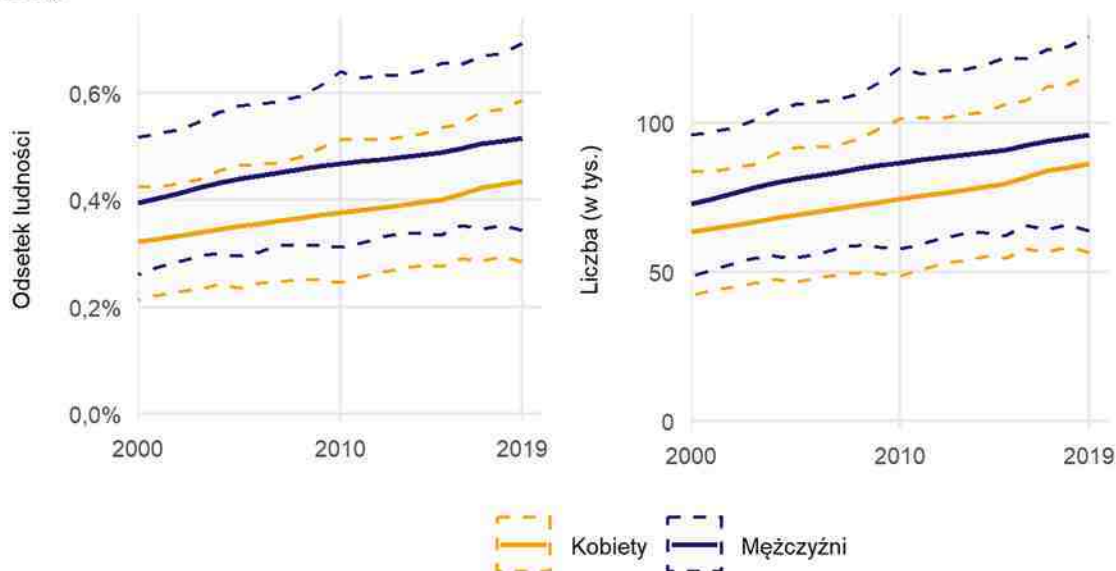
Standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *Standardized Mortality Ratio*, SMR) to stosunek zaobserwowanej liczby zgonów w populacji osób z padaczką do liczby oczekiwanej na podstawie wieku i płci w populacji referencyjnej. Badania populacyjne dostarczają danych o wskaźnikach zgonów i SMR, które reprezentują ogół osób z padaczką. Zarówno prospective, jak i retrospective badania kohortowe wskazują na zwiększoną śmiertelność u pacjentów z padaczką. SMR w tych populacjach wahał się od 1,6 do 5,3 u dzieci i dorosłych, z wyższymi wskaźnikami w badaniach dotyczących dzieci oraz w niektórych specyficznych populacjach (WHO 2021).

W populacyjnych badaniach osób z padaczką zaobserwowano, że śmiertelność jest 2-3 razy wyższa niż w populacji ogólnej, co często wynika z pierwotnej przyczyny padaczki, np. guza mózgu czy udaru mózgu. W przeciwieństwie do tego, zgony pacjentów z przewlekłą, lekooporną padaczką są częściej związane z napadami i w wielu przypadkach są nagłe oraz niespodziewane. Mechanizmy SUDEP (ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) nie są w pełni poznane, ale zazwyczaj występuje ona w związku z napadem uogólnionym toniczno-

klonicznym. U pacjentów z przewlekłą, lekooporną padaczką SUDEP może odpowiadać za 25-65% wszystkich zgonów (WHO 2021).

Odnosząc się do danych epidemiologicznych padaczki, dotyczących bezpośrednio Polski, zgodnie z opublikowaną przez NFZ w 2024 r. aktualizacją raportu dotyczącego padaczki, liczba osób chorych na padaczkę (rozpoznanie G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) rośnie na przestrzeni lat - patrz Ryc. 4 (NFZ 2024).

Ryc. 4. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (2000-2019) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci (NFZ 2024).



Na podstawie liczby udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego można oszacować liczbę chorych w Polsce na ok. 271 tys.¹ pacjentów. Najwięcej chorych jest w województwach mazowieckim i śląskim, a najmniej w opolskim i lubuskim - patrz Tab. 2.

Tab. 2. Liczba pacjentów i wartość refundacji* świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10) wg OW NFZ w 2023 r. (NFZ 2024).

OW NFZ	Liczba pacjentów (w tys.)	Wartość refundacji świadczeń (w mln zł)
mazowiecki	37,6	52,54
śląski	32,7	35,98
małopolski	26,9	37,70

¹ Oszacowano na podstawie wartości refundacji świadczeń odnoszącej się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (nie uwzględniono zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych); w przypadku świadczeń sprawozdanych w ramach ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej uwzględniono ich wartość w oparciu o cenę jednostki sprawozdawczej ryczałtu systemu zabezpieczenia obowiązującą w danym okresie rozliczeniowym.

OW NFZ	Liczba pacjentów (w tys.)	Wartość refundacji świadczeń (w mln zł)
wielkopolski	25,9	27,78
łódzki	17,5	21,46
pomorski	17,1	26,38
podkarpacki	16,8	20,34
zachodniopomorski	11,0	10,52
warmińsko-mazurski	9,6	8,76
świętokrzyski	9,4	7,08
podlaski	7,9	7,92
lubuski	7,2	5,57
opolski	6,5	6,11

*Wartość refundacji świadczeń odnosi się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczału PSZ (nie uwzględnia zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych).

Liczbę pacjentów doświadczających napadów drgawkowych w Polsce można również oszacować w oparciu o odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego, co przekłada się na ok. 331 tys. chorych (NFZ 2024).

Tab. 3. Wartość refundacji, liczba pacjentów, odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego (2014-2023) (NFZ 2024).

Rok	Wartość refundacji (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Odsetek pacjentów z rozp. G40, G41 (%)
2014	216,1	644,9	53,6%
2015	228,0	658,9	52,8%
2016	231,1	663,1	52,9%
2017	243,5	667,4	52,8%
2018	247,8	670,2	52,5%
2019	229,4	665,8	52,9%
2020	236,4	617,7	55,3%
2021	237,2	604,8	55,5%
2022	247,5	604,4	55,3%
2023	261,9	603,3	54,9%

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie

zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w przerywaniu napadów drgawkowych u dorosłych, finansowany jest diazepam we wlewkach doodbytniczych.

Szczegółowe informacje wraz z zakresami wskazań objętych refundacją zostały zamieszczone w Tab. 4.

Tab. 4. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

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

Midazolam (Buccolam®) obecnie refundowany jest w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ).

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

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

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 rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli (>18 roku życia), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe.

Interwencja (I):

- midazolam podawany podjęzykowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego² (Buccolam ChPL).

Komparatory (C):

- diazepam podawany doodbytniczo.

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- przerwanie napadu drgawkowego;
- czas do przerwania napadu drgawkowego, w tym czasy do przerwania poszczególnych typów napadów.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją/pseudorandomizacją,
- z grupą kontrolną.

² Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zazwyczaj stosowana dawki midazolamu w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych wynosi 10 mg.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo w analizowanej populacji chorych (dorośli z napadami drgawkowymi).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania, w których <50% populacji stanowili dorośli (tj. w wieku >18 lat);
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- 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;
- badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej.

W przypadku nieodnalezienia randomizowanych badań klinicznych, umożliwiającym bezpośrednie lub pośrednie porównanie midazolamu podawanego podjęzykowo (ang. *buccal midazolam*, BCM) z diazepamem podawanym doodbytniczo (ang. *per rectum diazepam*, PRD), rozszerzone zostaną kryteria włączenia/wykluczenia. Włączone zostaną badania, w których midazolam podawany podjęzykowo był stosowany w dawce innej niż zgodna z ChPL i występowały napady drgawkowe (bez jednoznacznego określenia, że występujące napady były „przedłużone, ostre”). W kontekście opracowań wtórnych włączone

zostaną przeglądy systematyczne, w których uwzględniono badania efektywności klinicznej zgodne z kryteriami włączenia/wykluczenia niniejszego przeglądu.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 20 lutego 2025 r.;
- EMBASE z datą odcięcia 20 lutego 2025 r.;
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 20 lutego 2025 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 20 lutego 2025 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 20 lutego 2025 r.), 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 korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 20 lutego 2025 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie - wykorzystane w analizie klinicznej dla preparatu Buccolam z 2021 r. (patrz: AOTMiT Buccolam 2021), patrz Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.02.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	seizures [MeSH]	77 593
#2	seizures	182 558
#3	convulsants [MeSH]	3 752
#4	convulsants	188 056
#5	convulsions	188 056
#6	convulsive seizures	152 917
#7	status epilepticus	17 559
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	218 368
#9	midazolam [NM]	10 174
#10	midazolam	17 309
#11	midazolam maleate	17 308
#12	maleate, midazolam	17 308
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	17 309
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	35 687
#15	#13 AND #14	188
#16	Buccolam	10
#17	#15 OR #16	188
#18	#8 AND #17	139

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 20.02.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'seizures'/exp	250 422
#2	seizures	181 318
#3	'convulsants'/exp	1 375
#4	convulsants	1 126
#5	convulsions	23 284
#6	'convulsive seizures'	2 614
#7	'status epilepticus'	25 552
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	326 027
#9	'midazolam'/exp	67 25
#10	midazolam	69 657
#11	'midazolam maleate'	1 702
#12	'maleate, midazolam'	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	69 657
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	49 211
#15	#13 AND #14	684
#16	Buccolam	47
#17	#15 OR #16	698
#18	#8 AND #17	487

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 20.02.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1762
#2	seizures	7835
#3	MeSH descriptor: [Convulsants] in all MeSH products	7
#4	convulsants	53
#5	convulsions	808
#6	convulsive seizures	312
#7	status epilepticus	679
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	8716
#9	MeSH descriptor: [Midazolam] explode all trees	3692
#10	midazolam	10785
#11	midazolam maleate	68
#12	maleate, midazolam	68
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	10785
#14	buccal OR buccally OR oromucosal	6104
#15	#13 AND #14	97
#16	Buccolam	2
#17	#15 OR #16	97
#18	#8 AND #17	41
#19	#18 in Cochrane Reviews	2
#20	#18 in Trials	38
#21	#18 in Clinical Answers	1

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 20.02.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	seizures	387
#2	convulsants	7
#3	convulsions	37
#4	#1 OR #2 OR #3	418

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	midazolam	145
#6	buccal OR buccally OR oromucosal	52
#7	#5 AND #6	4
#8	Buccolam	2
#9	#7 OR #8	5
#10	#4 AND #9	5

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do raportu opracowań wtórnych oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneks 14.2).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE. Zgodnie z powyższym w ocenie badań dotyczących efektywności praktycznej wykorzystano wymienione skale (patrz aneksy 14.3 i 14.4).

Dodatkowo badania dotyczące efektywności praktycznej oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,
- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH).

Analizowane zmienne przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 365 i w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 20 lutego 2025 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

Ze względu na to, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie midazolamu podawanego podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi, rozszerzone zostały kryteria włączenia i wykluczenia (jak opisano w rozdz. 3.1.1 i 3.1.2) - poszukiwano także opracowań wtórnych w których uwzględniono badania efektywności klinicznej zgodne z kryteriami włączenia/wykluczenia niniejszego przeglądu.

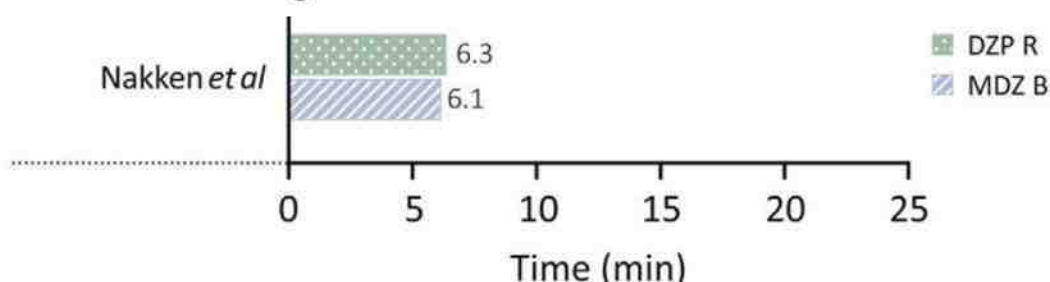
W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 7 publikacji, spośród których 4 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Ostatecznie do przeglądu włączono 2 opracowania wtórne - Haut 2016 i Jain 2016 (2 publikacje pełnotekstowe oraz 1 abstrakt), w których uwzględniono wyniki badania Nakken 2011, włączonego do głównej części niniejszego raportu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

4.1.1 Haut 2016

Celem opracowania wtórnego Haut 2016 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. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia do 21 kwietnia 2015 r. w bazach danych: EMBASE i PubMed. Poszukiwano kontrolowanych randomizowanych i nierandomizowanych (prospektywnych lub retrospektywnych) badań, w których włączono chorych (bez względu na wiek) z napadami padaczkowymi lub o podłożu innym niż padaczka. Spośród 1 170 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu, do analizy włączono 75 badań, w tym badanie Nakken 2011, włączone do części głównej niniejszej analizy klinicznej. Wyniki wspomnianego badania były spójne z tymi omówionymi w rozdz. 5.1.

Ryc. 5. Wyniki badania Nakken 2011 uwzględnione w przeglądzie Haut 2016. Średni czas do podania leku ratunkowego.



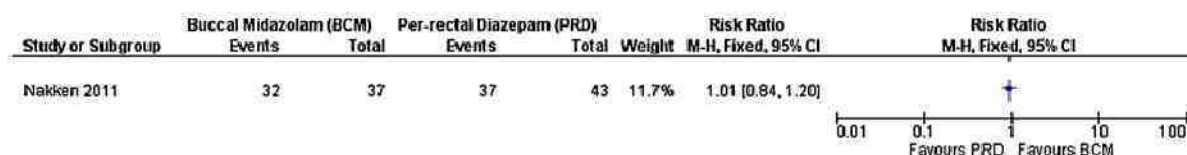
Autorzy badania Haut 2016 nie przedstawili wniosków specyficznych dla porównania BCM vs PRD w analizowanej populacji dorosłych. Autorzy wskazują jednak, że w ponad połowie badań uwzględnionych w przeglądzie, porównujących czas do przerwania napadu drgawkowego, wykazano szybsze działanie m. in. leków podawanych podjęzykowo niż leków podawanych dożylnie lub doodbytniczo.

4.1.2 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. W tym celu autorzy badania przeprowadzili przegląd systematyczny z datą odcięcia do maja 2015 r. w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane* i *Google Scholar*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, diazepam, lorazepam i paraldehydu) w leczeniu ostrych napadów drgawkowych. Ostatecznie do przeglądu włączono 19 badań, w tym badanie Nakken 2011 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania Nakken 2011 uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w badaniu Jain 2016 są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 5.1). Wykazano większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych po podaniu midazolamu podawanego podjęzykowo niż diazepam we wlewkach doodbytniczych.

Ryc. 6. Wyniki badania Nakken 2011, raportowane w przeglądzie Jain 2016, dotyczące przerywania napadów w ciągu 10 minut.



4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską (Haut 2016) lub krytycznie niską (Jain 2016) jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, nieprzedstawieniem źródeł finansowania badania lub brakiem oceny wpływu błędu publikacji. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Haut 2016	Jain 2016
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	nie	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Haut 2016	Jain 2016
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie przeprowadzono metaanalizy	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	niska	krytycznie niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podjęzykowo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej midazolamu podawanego podjęzykowo w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 21 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 7.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie midazolamu podawanego podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi. Z tego względu rozszerzone zostały kryteria włączenia i wykluczenia (jak opisano w rozdz. 3.1.1 i 3.1.2). Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 badanie kliniczne z pseudorandomizacją (Nakken 2011) i 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badania (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018,) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji chorych z napadami drgawkowymi i 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność

i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podjęzykowo w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zdecydowano się włączyć:

- badanie biodostępności midazolamu podawanego podjęzykowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych (LESVIBUCCO);
- abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo, a także porównania preferencji stosowania BCM vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57) z padaczką;
- badanie przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano BCM lub PRD (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych);

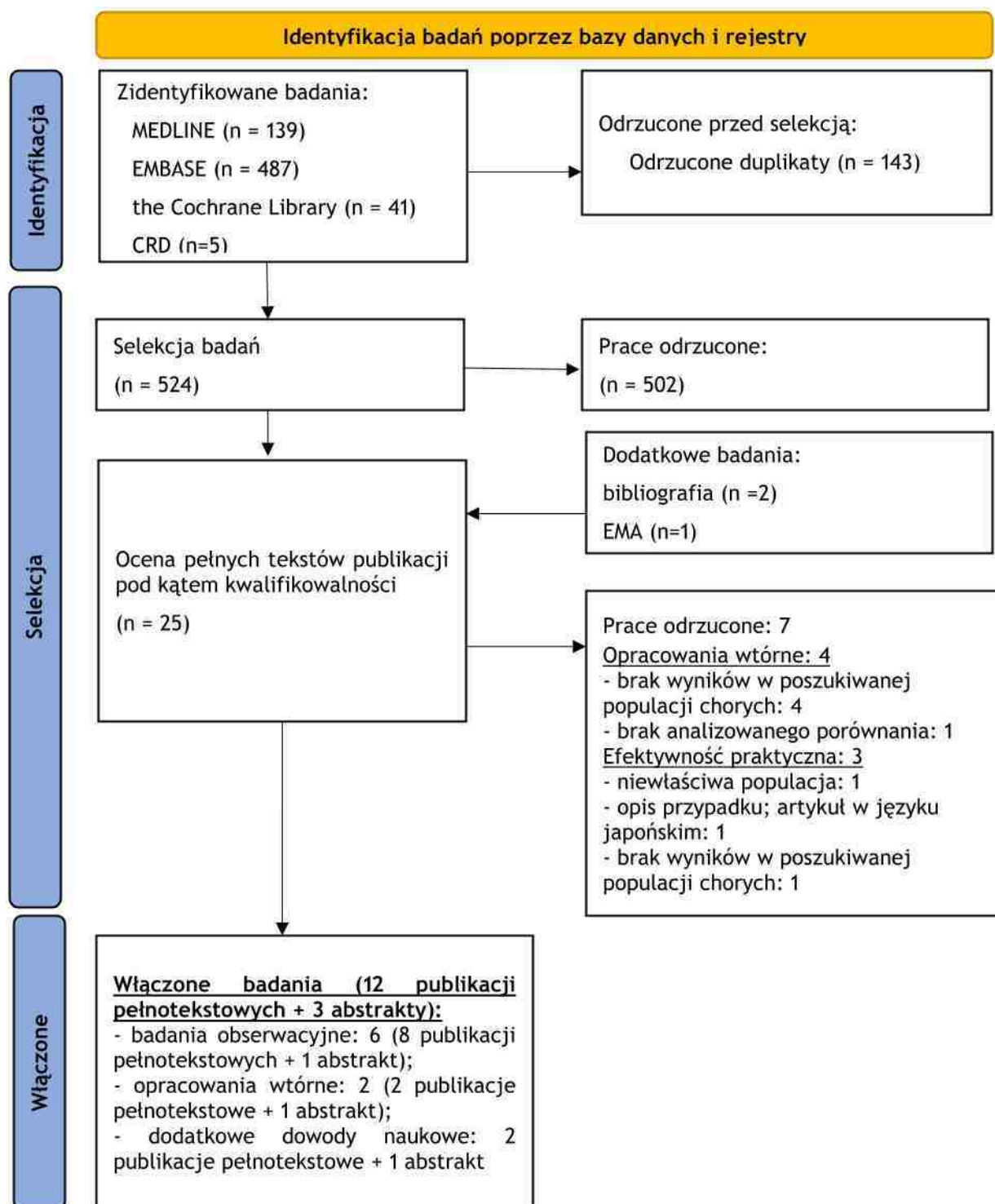
Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Ryc. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 kliniczne badanie z pseudorandomizacją i 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badania (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018, Nakken 2011) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w analizowanej populacji chorych i 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji dorosłych pacjentów z napadami drgawkowymi.

Badanie Nakken 2011 to jednośrodkowe (przeprowadzone w Røysumtunet Habilitation Centre w Norwegii) kliniczne badanie prospektywne z pseudorandomizacją, którego celem było porównanie skuteczności i tolerancji midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz diazepam podawanego doodbytniczo w terapii ratunkowej seryjnych napadów drgawkowych lub niedrgawkowych bądź stanu padaczkowego u dorosłych, a także ustalenie preferencji pacjentów i personelu medycznego w odniesieniu do zastosowanych opcji terapeutycznych w warunkach opieki stacjonarnej. Czas trwania badania wynosił 8 miesięcy.

Do udziału w badaniu włączono 22 pacjentów, u których wystąpiło łącznie 80 seryjnych napadów drgawkowych lub stanów padaczkowych trwających dłużej niż 5 minut, z czego w 43 przypadkach (N=16) podano BCM, a w 37 PRD (N=18). Dawka leku była dostosowywana indywidualnie - w grupie midazolamu wynosiła średnio 15,5 mg (zakres: 10-20), a w grupie diazepam 26,0 mg (zakres:10-30). Porównanie ocenianych opcji terapeutycznych zostało przeprowadzone przy założeniu, że midazolam i diazepam były podawane na zmianę. Pacjenci byli ściśle monitorowani przez 2 godziny od podania leku -w tym czasie obserwowano oddech oraz mierzono ciśnienie co 10 min. Zgodnie z protokołem badania zbierano następujące dane: czas trwania napadu padaczkowego przed rozpoczęciem leczenia, czas do ustąpienia napadu, nawrót napadu bądź jego brak w ciągu 2 godzin, występujące działania niepożądane, klasyfikowano rodzaj napadu i opisywano zastosowane leczenie z uwzględnieniem podawanych dawek. Skuteczność leczenia (tj. pierwszorzędowy punkt końcowy) zdefiniowano jako ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut bez nawrotu napadu w ciągu 2 godzin. Pod koniec badania, 7 pacjentów, u których w trakcie przebiegu badania zastosowano obydwie oceniane opcje terapeutyczne, zostało zapytanych o opinię, który lek preferowaliby w przyszłości. U pozostałych 15 pacjentów w trakcie przebiegu badania wystąpił tylko 1 napad drgawkowy.

Nieinterwencyjne, wielośrodkowe **badanie kohortowe Epi2020** zostało przeprowadzone w celu oceny obecnego zużycia leków ratunkowych, satysfakcji z ich stosowania oraz występowania zdarzeń niepożądanych w populacji dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 roku życia) z padaczką w Niemczech. Badanie prowadzono w ośrodkach we Frankfurcie nad Menem, Greifswaldzie, Marburgu i Münster w okresie od października do grudnia 2020 r., w którym pacjenci zgłaszali się do poradni w celu wypełnienia kwestionariusza obejmującego ogólną i specyficzną dla padaczki charakterystykę chorego. Kwestionariusz Epi2020 był wypełniany samodzielnie przez pacjentów lub z pomocą rodziny w przypadku lekkiej niepełnosprawności intelektualnej lub fizycznej. Kwestionariusz obejmował pytania

dotyczące ostatnich 12 miesięcy, w tym: informacji na temat: dostępu i stosowania leków ratunkowych, zdarzeń niepożądanych, szczegółów wystawionych recept, aktualnie stosowanych ASM i wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej. W celu oceny jakości życia, występowania objawów depresji i lęku posłużono się skalami QOLIE-31 (ang. *Quality of Life in Epilepsy*), HADS-A/D i EQ-5D. Satisfakcję ze stosowanego leku ratunkowego oraz występowanie działań niepożądanych oceniano za pomocą czterostopniowej skali Likerta. Badanie zostało zaakceptowane przez lokalne komisje etyczne, wpisane do Niemieckiego Rejestru Badań Klinicznych oraz było prowadzone zgodnie z wytycznymi, dotyczącymi badań obserwacyjnych w epidemiologii (ang. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, STROBE).

W badaniu Epi2020 uczestniczyło łącznie 486 pacjentów, przy czym 125 otrzymało receptę bądź stosowało leki ratunkowe. W ramach niniejszego raportu, analizie poddane jedynie wyniki uzyskane w populacjach chorych leczonych analizowaną interwencją, a więc midazolamem podawanym podjęzykowo (N=24) oraz jego komparatorem tj. diazepamem podawanym doodbytniczo (N=13).

Badanie **Jindal 2023** dotyczyło oceny leczenia wczesnego oraz stabilnego stanu padaczkowego w tym m.in. harmonogramu dawkowania, wyboru benzodiazepiny, a także oceny skuteczności leczenia drugiego rzutu i jego czasu. Badanie było retrospektywnym, obserwacyjnym badaniem kohortowym, przeprowadzonym w szpitalu *University College London*. W analizach uwzględniono dane dotyczące chorych leczonych w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 22 lutego 2022 r. Zgodnie z wytycznymi jednostki, w której przeprowadzono badanie, zastosowanie pierwszej dawki benzodiazepiny było zalecane po 5 min. od wystąpienia napadu, a drugiej w ciągu 15 min od wystąpienia napadu. Do udziału w badaniu włączano pacjentów niezależnie od wieku z precyzyjnie zdefiniowanym stanem padaczkowym, określanym jako napad trwający powyżej 5 minut lub napady seryjne z niecałkowitym powrotem do zdrowia pomiędzy napadami. Niedrgawkowy stan padaczkowy zdefiniowano jako przedłużony okres braku reakcji przy jednoczesnej obecności zmian w EEG zgodnie z kryteriami salzburskimi. Za populację pediatryczną uważano pacjentów w wieku ≤ 16 lat. Do udziału w badaniu włączono 252 pacjentów. W badaniu Jindal 2023 nie raportowano wielkości podanych dawek benzodiazepin, jednak raportowano fakt, że większość podanych dawek (62,9%) była zgodna z zaleceniami NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) oraz BNF (ang. *British National Formulary*).

Celem retrospektywnego, wieloośrodkowego **badania kohortowego Kadel 2018** była ocena stosowania leków ratunkowych u dorosłych pacjentów z padaczką. Przeprowadzono je na podstawie danych pochodzących ze szpitali uniwersyteckich we Frankfurcie nad Menem i Marburgu. W szpitalu we Frankfurcie nad Menem przebywali głównie pacjenci z obszarów miejskich, podczas gdy szpital w Marburgu zapewniał opiekę zarówno pacjentów z miasta jak i otaczających obszarów wiejskich. Każdy z nich zapewniał opiekę ponad 1 mln. pacjentów. Z uwagi jednak na bardziej reprezentatywną strukturę pacjentów przebywających w szpitalu w Marburgu, dane pochodzące z tego szpitala zostały wykorzystane do populacyjnych oszacowań zapadalności na stan padaczkowy oraz kosztów ponoszonych na leczenie padaczki w Niemczech. Badanie zostało zaakceptowane przez lokalne komisje etyczne, wpisane do Niemieckiego Rejestru Badań Klinicznych oraz było

prorowadzone zgodnie z wytycznymi, dotyczącymi badań obserwacyjnych w epidemiologii (STROBE). Wiosną 2016 r. pacjentom w wieku co najmniej 18 lat z padaczką, leczoną ambulatoryjnie w obydwu szpitalach (w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 r.), przesłano pocztą ankiety. Do udziału w badaniu włączono łącznie 481 pacjentów, z czego u 134 zastosowano leczenie ratunkowe, a u 347 nie.

W badaniu Kadel 2018 zdefiniowano odpowiednie kategorie prognostyczne:: remisja napadów (ang. *seizure remission*, SR) - pacjenci z całkowitą kontrolą napadów od co najmniej 1 roku w chwili włączenia do badania; napady sporadyczne (ang. *occasional seizures*, OCS) - pacjenci, u których występowanie napadów utrzymuje się, ale w opinii lekarza nie wymaga zmian w leczeniu; aktywna padaczka nielekooporna (ang. *non-drug-resistant epilepsy*, NDRE) - pacjenci z nawracającymi napadami padaczkowymi, wymagającymi zmian w leczeniu, które w opinii lekarza potencjalnie zareagują na zmiany w leczeniu; aktywna padaczka lekooporna (ang. *drug-resistant epilepsy*, DRE) pacjenci z nawracającymi napadami padaczkowymi, wymagającymi zmian w leczeniu, które w opinii lekarza nie zareagują na dodatkowe zmiany w schemacie terapeutycznym. W ramach niniejszego raportu, analizie poddano jedynie wyniki uzyskane w populacjach chorych leczonych analizowaną interwencją, a więc midazolamem podawanym podpoliczkowo (N=32) oraz jego komparatorem, tj. diazepamem podawanym doodbytniczo (N=24).

Celem badania Meléndez 2006 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia midazolamem podawanym podpoliczkowo, przedłużonych napadów drgawkowych u dorosłych pacjentów z padaczką, którzy przebywali w ośrodku dla osób z ciężką encefalopatią - *Consorti Sant Gregori*, znajdującego się w Hiszpanii. Chorzy byli pod stałą opieką pielęgniarską oraz mieli dostęp do neurologa, psychiatry oraz lekarza medycyny rodzinnej. Wszystkie napady rejestrowano w ciągu 1 roku obserwacji. Do udziału w badaniu włączono 73 pacjentów z padaczką, z czego u 10 (u 5 mężczyzn i 5 kobiet) z nich w trakcie okresu obserwacji wystąpiły przedłużone napady padaczkowe. Przedłużone napady drgawkowe, zdefiniowane jako napady trwające co najmniej 1 minutę, leczono 5 mg (1 ml) midazolamu, podawanego pomiędzy dolną wargą a dziąsłem. Drugą dawkę midazolamu (5 mg) podawano w przypadku, kiedy napad nie ustąpił w ciągu 2 minut. Trzecią dawkę midazolamu (5 mg) lub połączenie 5 mg diazepamu, podawanego doodbytniczo i midazolamu, stosowano jako terapię ratunkową w sytuacji, kiedy napad trwał dłużej niż 3 minuty. Koniec napadu rozpoznawano w momencie ustania wszelkich oznak aktywności padaczkowej. Po ustaniu każdego napadu, opieka pielęgniarska opisywała jego przebieg, tj. określała jego typ, czas trwania, podane dawki midazolamu, saturację przy pomocy pulsoksymetru, ciśnienie krwi, stan ogólny, wystąpienie kaszlu i oznak skurczu oskrzeli lub aspiracji. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa raportowano w populacji 10 pacjentów, u których w trakcie przyjętego okresu obserwacji wystąpiły przedłużone napady drgawkowe.

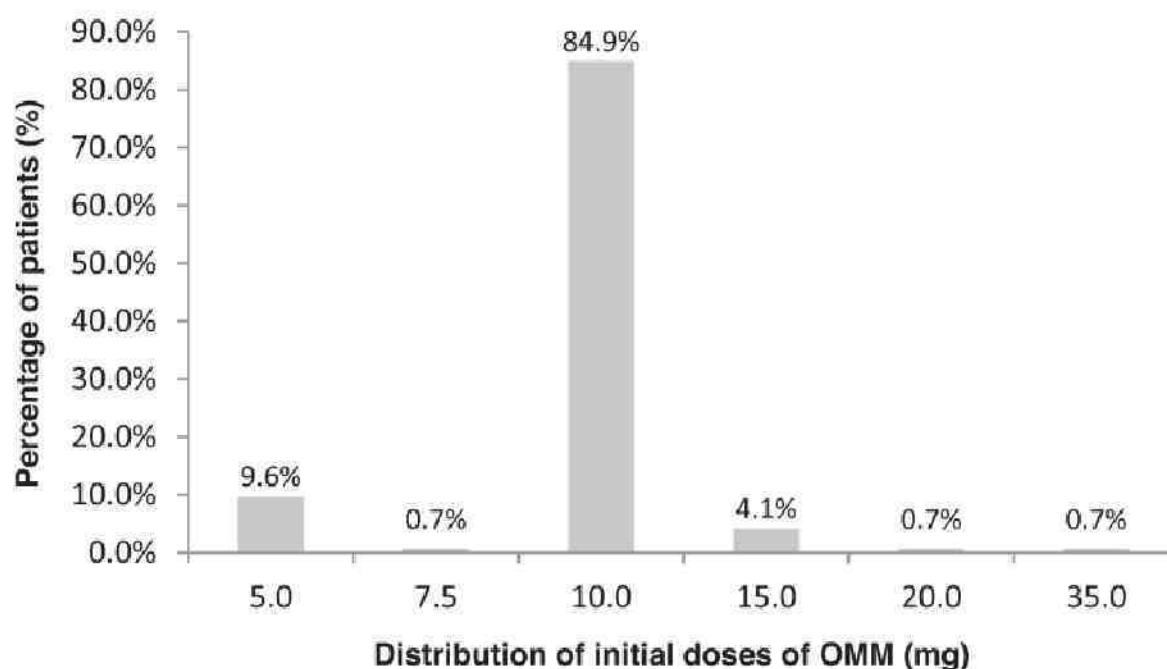
Celem retrospektywnego, obserwacyjnego badania przekrojowego Shankar 2021 była ocena stosowania, skuteczności oraz wielkości dawki midazolamu podawanego na śluzówkę jamy ustnej w terapii ratunkowej drgawek padaczkowych. Analizowane badanie przeprowadzono w 4 przychodniach opieki specjalistycznej NHS w Wielkiej Brytanii. Uzyskało ono pozytywną

ocenę Komisji Etycznej East Midlands - Nottingham (numer referencyjny: 15/EM/0492) i zostało zatwierdzone przez lokalne komisje ds. badań i rozwoju.

Zakwalifikowani uczestnicy (N=146) zostali zidentyfikowani retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej. W celu oceny stosowania midazolamu podawanego na śluzówkę jamy ustnej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach niniejszego badania, zbierano dane na temat ostatniego napadu, wymagającego zastosowania leków ratunkowych. W celu zachowania poufności, dane były ekstrahowane bezpośrednio przez członków zespołu opieki podstawowej, a następnie po anonimizacji zostały przekazane zespołowi badawczemu.

Najczęściej podawaną początkową dawką BCM u uczestników było 10 mg. Dawka ta została zastosowana w 84,9% (n=124) napadów zarejestrowanych w tym badaniu. Rozkład początkowych dawek BCM przedstawiono na Ryc. 8.

Ryc. 8. Rozkład początkowej dawki BCM podanej podczas ostatniego napadu w badaniu Shankar 2021.



Zastosowanie początkowej dawki 5 mg odnotowano w 9,6% (n = 14) epizodów napadów. Średnia skumulowana dawka w tej grupie pacjentów wynosiła 10,3 mg (SD=3,3 mg, zakres od 5 do 35 mg). Średnią skumulowaną dawkę BCM podawaną w zależności od rodzaju napadu opisano w Tab. 10.

Tab. 10. Informacje dotyczące dawkowania BCM w badaniu Shankar 2021.

Rodzaj napadu	n (%)	Dawka, mg, średnia (SD)
wszystkie rodzaje napadów	146 (100)	10,3 (3,3)
uogólniony (toniczny/kloniczny)	106 (73)	10,3 (3,5)
ogniskowy	19 (13)	9,7 (1,1)

Rodzaj napadu	n (%)	Dawka, mg, średnia (SD)
miokloniczny	4 (3)	10 (0,0)
inny	2 (1)	7,5 (3,5)
nie podano	15 (10)	11,3 (3,5)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 11. Charakterystyka badań włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Analiza efektywności klinicznej							
Nakken 2011*	kliniczne badanie jednoośrodkowe z pseudorandomizacją	prospektywne	1 ośrodek (Røysuntunet Habilitation Centre) w Norwegii	22 pacjentów	8 miesięcy	dorośli pacjenci z padaczką trudną w leczeniu (ang. <i>difficult-to-treat</i>)	N=22; E=80 (37 napadów leczono diazepamem, N=18, a 43 midazolamem, N=16)
Analiza efektywności praktycznej							
Epi2020**	nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie kohortowe	retrospektywne	Ośrodki leczenia padaczki we Frankfurcie nad Menem, Greifswald, Marburgu i Münster w Niemczech	486 pacjentów	Pacjentów rekrutowano od października 2020 r. do grudnia 2020 r.	Dorośli ze zdiagnozowaną padaczką	- Stosowanie leków ratunkowych (w tym midazolamu) (N=125) - Niestosowanie leków ratunkowych (N=361)
Jindal 2023***	jednoośrodkowe badanie kohortowe	retrospektywne	1 szpital kliniczny (University College Hospital) w Londynie	252 chorych	1 stycznia 2019 r. - 22 lutego 2022 r.	Pacjenci ze stanem padaczkowym.	- Stosowanie benzodiazepin, N=116 - Niestosowanie benzodiazepin, N=136
Kadel 2018^	wieloośrodkowe badanie kohortowe	retrospektywne	Przychodnie leczenia padaczki przy szpitalach uniwersyteckich we Frankfurcie	481 pacjentów	1 rok (1 stycznia - 31 grudnia 2015 r.)	Dorośli z padaczką	- Stosowanie leków ratunkowych (w tym midazolamu) (N=134) - Niestosowanie leków ratunkowych (N=347)

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
			nad Menem i Marburgu				
Meléndez 2006 ^{^^}	jednoośrodkowe badanie jednoramienne	prospektywne	Ośrodek Consorci Sant Gregori w Hiszpanii	10 chorych	1 rok	Dorośli z padaczką	• BCM, N=10
Shankar 2021	wieloośrodkowe, przekrojowe, jednoramienne badanie obserwacyjne	retrospektywne	4 przychodnie opieki specjalistycznej NHS w Wielkiej Brytanii	146 pacjentów	lata 2016-2017	dorośli pacjenci, doświadczający napadów drgawkowych, wymagających stosowania leków ratunkowych	• BCM, N=146

BCM - midazolam podawany podjęzykowo (ang. *buccal midazolam*); E - liczba napadów; N - liczebność populacji; NHS - wspólna nazwa dla trzech z czterech systemów służby zdrowia w Wielkiej Brytanii, finansowanych ze środków publicznych (ang. *National Health Service*).

*Średnia dawka: BCM=15,5 mg (zakres: 10-20); PRD=26,0 mg (zakres: 10-30); ** średnia dawka: BCM=8,7 mg; PRD=10 mg; *** nie raportowano wielkości podanych dawek benzodiazepin, jednak raportowano fakt, że większość podanych dawek (62,9%) była zgodne z zaleceniami NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) oraz BNF (ang. *British National Formulary*); ^ średnia dawka: BCM=7,5 mg, PRD=10,2 mg; ^^ średnia dawka BCM=5 mg; ^^^ BCM podawano w dawkach 5 mg i 10 mg, przy czym w większości przypadków zastosowano dawkę 10 mg, którą uznano za najskuteczniejszą.

Tab. 12. Charakterystyka badań włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Analiza efektywności klinicznej						
Nakken 2011	Tak	Opisane	bd	Tak	<i>Superiority</i>	nie
Analiza efektywności praktycznej						

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Epi2020	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez kraj związkowy Hesja w Niemczech poprzez grant LOEWE przyznany Uniwersytetowi Goethego we Frankfurcie nad Menem w Niemczech	nd	bd	nie
Jindal 2023	Tak	Opisane	bd	nd	bd	nie
Kadel 2018	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Desitin Arzneimittel</i>	nd	<i>Superiority</i>	nie
Meléndez 2006	Nie	nieopisane	bd	Tak	badanie jednoramienne	nie
Shankar 2021	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Veriton Pharma</i> (poprzednio <i>Epistatus</i>)	nd	badanie jednoramienne	Tak

bd - brak danych; nd - nie dotyczy; badanie retrospektywne.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramiennie w skali NICE.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Nakken 2011 oceniano za pomocą skali Cochrane. Stwierdzono, że jest wysokie ono w zakresie domen dotyczących randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku zaślepienia oraz pseudorandomizacji, jednakże w przypadku występowania kolejnych napadów leki podawano naprzemiennie, tj. pacjent, który przy pierwszym napadzie otrzymał BCM, przy następnym PRD i na odwrót. Ponadto brak zaślepienia nie wydaje się znacząco wpływać na jakość badania ze względu na to, że nie miał on wpływu na oceniane w badaniu punkty końcowe tj. występowanie napadu czy czas jego trwania.

Badania Meléndez 2006 i Shankar 2021 zostały ocenione według skali NICE z uwagi na ich jednoramienny charakter. Jakość badania Meléndez 2006 została oceniona jako umiarkowana (5/8 pkt.) ze względu na to, że było ono jednośrodkowe, nie zawierało informacji na temat tego czy pacjenci byli rekrutowani kolejno oraz nie przeprowadzono w nim jakiegokolwiek grupowania wyników. Badanie Shankar 2021 charakteryzowało się z kolei wysoką jakością - jego zidentyfikowaną słabością był retrospektywny charakter. W zakresie domen dotyczących niekompletności wyników i selektywnego raportowania oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest niskie.

Ocenę jakości badań Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018 i Nakken 2011, zgodnie z wytycznymi, przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz NOS. Wszystkie z wymienionych badań charakteryzowały się stosunkowo wysoką jakością (6/9 pkt.). W żadnym z nich nie wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania, co jest związane ze specyfiką padaczki tj. nawracalnością napadów, a także nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki poszczególnych grup chorych przyjmujących wyłącznie midazolam podawany podjęzykowo lub diazepam podawany doodbytniczo.

Szczegółową ocenę badań według skali Cochrane, NICE oraz NOS przedstawiono odpowiednio w Tab. 13, Tab. 14 i Tab. 15.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Nakken 2011	Komentarz (Nakken 2011)
Randomizacja	wysokie	Badanie z pseudorandomizacją*.
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie	Badanie z pseudorandomizacją*.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	Badania niezaślepione.
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	Badania niezaślepione.
Niekompletność wyników	niskie	Żaden z pacjentów, u których wystąpiły napady, nie został utracony z obserwacji.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych przyjętych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

* Metoda przydzielania uczestników do poszczególnych ramion nie była w pełni losowa tj. pacjenci którym podano daną interwencję w chwili wystąpienia napadu, w przypadku wystąpienia kolejnego napadu mieli podawaną drugą interwencję, tak aby obydwie z nich były stosowane naprzemiennie.

Tab. 14. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0	
Badanie	Meléndez 2006	Shankar 2021
> 1 ośrodek	0	1
Hipoteza/ cel badania	1	1
Kryteria włączenia/ wykluczenia	1	1
Definicja punktów końcowych	1	1
Dane zbierane prospektywnie	1	0
Pacjenci rekrutowani kolejno	0	1
Główne wnioski z badania	1	1
Grupowanie wyników	0	1
Suma	5/8 pkt.	7/8 pkt.
Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT	IID	IID

Tab. 15. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Epi2020	we sposób właściwy reprezentuje skuteczność stosowanych leków doraźnych w populacji chorych z padaczką (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	ustrukturyzowany wywiad (b*)	nie (b)	brak szczegółowej charakterystyki pacjentów przyjmujących BCM oraz PRD	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	tak (a*)	6/9
Jindal 2023	we sposób właściwy reprezentuje średni czas trwania stanu padaczkowego w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja medyczna UCLH Accident & Emergency (A&E) (a*)	nie (b)	brak szczegółowej charakterystyki pacjentów przyjmujących BCM oraz PRD	łączenie rekordów (b*)	tak (ok. 2 lat) (a*)	tak (a*)	6/9
Kadel 2018	we sposób właściwy reprezentuje średnią ocenę (w opinii pacjentów) skuteczności terapii ratunkowej w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	ustrukturyzowany wywiad (b*)	nie (b)	brak szczegółowej charakterystyki pacjentów przyjmujących BCM oraz PRD	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	tak (a*)	6/9

UCLH - szpital University College London Hospital.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do analizy

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Nakken 2011	- dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym; - uzyskanie zgody pacjentów (lub krewnych w przypadku, kiedy uzyskanie zgody bezpośrednio od pacjenta jest niemożliwe) na zastosowanie ocenianych leków	bd
Epi2020	- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - pacjenci w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowaną padaczką.	niejednoznaczna diagnoza padaczki.
Jindal 2023	- pacjenci ze stanem padaczkowym zdefiniowanym jako napad trwający powyżej 5 minut lub napady seryjne z niecałkowitym powrotem do zdrowia pomiędzy napadami; - pacjenci leczeni w szpitalu University College London w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 22 lutego 2022 r.	- brak informacji na temat czasu trwania napadów; - brak obserwacji dotyczących początku napadu; - czas trwania napadu < 5 min.
Kadel 2018	- kobiety i mężczyźni w wieku > 18 roku życia; - chorzy leczeni ambulatoryjnie w wybranych ośrodkach leczenia padaczki w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 r.; - zdiagnozowana padaczka na podstawie najnowszych kryteriów ILAE; - podpisanie pisemnej zgody pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu.	- niejednoznaczna diagnoza padaczki; - niedostarczenie kompletnych danych przez pacjenta.
Meléndez 2006	Dorośli pacjenci (kobiety i mężczyźni) z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi	bd
Shankar 2021	- pacjenci, którzy w chwili wystąpienia ostatniego napadu drgawkowego, wymagającego zastosowania leczenia ratunkowego, byli w wieku ≥ 18 lat; - posiadanie pisemnego planu opieki z uwzględnieniem podawania maleinianu midazolamu, do jamy ustnej i słuzówki (Epistatus), jako leku ratunkowego.	

ILAE - Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. *International League Against Epilepsy*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu Nakken 2011 stanowili dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym, w badaniu Epi202 - dorośli

ze zdiagnozowaną padaczką, w badaniu Kadel 2018- dorośli z padaczką, w badaniu Jindal 2023 - pacjenci ze stanem padaczkowym, w badaniu Meléndez 2006 - dorośli chorzy z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi, a w badaniu Shankar 2021 - dorośli pacjenci, doświadczający napadów drgawkowych, wymagających stosowania leków ratunkowych. Średnia wieku w wymienionych badaniach wynosiła 38,2-42,4 lat. W badaniu Jindal 2023 populację stanowili pacjenci ze stanem padaczkowym, niezależnie od wieku - jednakże 78% pacjentów było w wieku >16 r.ż., a średnia mediana wieku pacjentów wynosiła 29 lat. W badaniach Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018 nie przedstawiono charakterystyki pacjentów stosujących midazolam oraz diazepam (autorzy przedstawili jedynie łączną charakterystykę pacjentów stosujących leczenie ratunkowe). W badaniu Nakken 2011 pacjenci przyjmowali z kolei midazolam na zmianę z diazepamem (w przypadku powtarzania się napadów), a przedstawiona przez autorów publikacji charakterystyka dotyczyła wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. W badaniu Shankar 2021 również przedstawiono jedynie łączną charakterystykę wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.

W 3 badaniach (Nakken 2010, Epi2020, Kadel 2018) raportowano średni czas, od którego pacjent choruje na padaczkę - wynosił on 18,0-35,2 lata w zależności od badania.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 17. Charakterystyka chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszej analizy.

Charakterystyka	Nakken 2010, N=22	Epi2020^, N=125	Jindal (N=252)	Kadel 2018, N=134	Melendez 2006, N=10	Shankar 2021, N=146
Wiek, lata						
średnia (SD)	42,4	38,2 (15,2)	-	40,1 (17,6)	39,8 (10,35)	41,0 (15,2)
zakres	25-68	18-81	-	18-94	27-61	-
mediana (IQR)	-	-	29 (18-49,5)	-	-	-
Płeć, n (%)						
męska	12 (55)	49 (39)	157 (62)	58 (43)	5 (50)	81 (55)
żeńską	10 (45)	76 (61)	95 (38)	76 (57)	5 (50)	65 (45)
Wiek w chwili wystąpienia padaczki, lata						
średnia (SD)	-	19,3 (15,1)	-	21,9 (20,6)	-	-
zakres	-	0-63	-	0-85	-	-
Czas, od którego pacjent choruje na padaczkę, lata						
średnia (SD)	35,2	19,1 (15,7)	-	18,0 (14,5)	-	-
zakres	13-60	0-70	-	0-68	-	-
Częstość występowania napadów, n (%)						
≥1/dzień	-	7 (6)	-	13 (10)	-	-
≥1/tydzień	19 (86)	20 (16)	-	16 (12)	-	-
≥1/miesiąc	-	34 (27)	-	31 (23)	-	-
≥1/6 miesięcy	-	16 (13)	-	18 (13)	-	-
≥1/rok	-	10 (9)	-	11 (8)	-	-
brak napadów od >1. roku	-	35 (28)	-	31 (23)	-	-
niejasna częstość występowania	-	-	-	14 (10)	-	-
Grupa prognostyczna, n (%)						

Charakterystyka	Nakken 2010, N=22	Epi2020^, N=125	Jindal (N=252)	Kadel 2018, N=134	Melendez 2006, N=10	Shankar 2021, N=146
remisja napadów	-	-	-	31 (23)	-	-
napady sporadyczne	-	-	-	19 (14)	-	-
aktywna padaczka nielekooporna (NDRE)	-	-	-	35 (26)	-	-
aktywna padaczka nielekooporna (DRE)	-	-	-	49 (37)	-	-
Etiologia/ zespół padaczkowy, n (%)						
genetyczne uogólnione	-	-	-	13 (10)	-	-
strukturalne uogólnione i encefalopatie padaczkowe	-	-	-	11 (8)	-	-
przemijające ogniskowe	-	-	-	0 (0)	-	-
strukturalno-metaboliczne, ogniskowe	-	-	-	107 (80)	-	-
niejasna	-	-	-	3 (2)	-	-
Etiologia padaczki, n (%)						
dysplazja korowa	4 (18)	-	-	-	-	-
niedotlenienie okołoporodowe	2 (9)	-	-	-	-	-
zapalenie mózgu	2 (9)	-	-	-	-	-
guz mózgu	2 (9)	-	-	-	-	-
uraz mózgu	1 (5)	-	-	-	-	-
nieznana	11 (50)	-	-	-	-	-
Rodzaj padaczki, n (%)						
padaczka ogniskowa	20 (91)					
padaczka obejmująca płat skroniowy	-	40 (32)	-	-	-	-

Charakterystyka	Nakken 2010, N=22	Epi2020^, N=125	Jindal (N=252)	Kadel 2018, N=134	Melendez 2006, N=10	Shankar 2021, N=146
padaczka nieobejmująca płata skroniowego	-	38 (30)	-	-	-	-
padaczka uogólniona	2 (9)	17 (14)	-	-	-	-
inny	-	30 (24)	-	-	-	-
Liczba przyjmowanych AEDs, n (%)						
średnia (SD)	-	-	-	2,1 (1,0)	-	-
zakres	-	-	-	0-5	-	-
0	-	3 (2)	-	1 (1)	-	-
Monoterapia	-	30 (24)	-	41 (31)	-	-
2 AEDs	-	50 (40)	-	52 (39)	-	-
≥3 AEDs	-	42 (34)	-	40 (30)	-	-
Rodzaj napadów, n (%)						
miokloniczne	-	-	-	-	6 (60)	4 (3)
toniczno-kloniczne	-	-	-	-	6 (60)	106 (73)
toniczne	-	-	-	-	3 (30)	-
atoniczne	-	-	-	-	1 (10)	-
dwustronne lub uogólnione	-	90 (72)	-	-	-	-
ogniskowe	-	-	-	-	-	19 (13)
ogniskowe bez zaburzeń świadomości	-	4 (3)	-	-	-	-
ogniskowe z zaburzeniami świadomości	-	20 (16)	-	-	-	-
inne	-	-	-	-	-	2 (1)
niesklasyfikowane	-	11 (9)	-	-	-	15 (10)

Charakterystyka	Nakken 2010, N=22	Epi2020^, N=125	Jindal (N=252)	Kadel 2018, N=134	Melendez 2006, N=10	Shankar 2021, N=146
Przyjmowane leki, n (%)						
Kwas walproinowy	-	-	-	-	4 (40)	53 (36)
gabapentyna	-	-	-	-	1 (10)	-
hydantoina	-	-	-	-	1 (10)	-
lewetyracetam	-	-	-	-	2 (20)	60 (41)
fenobarbital	-	-	-	-	2 (20)	-
karbamazepina	-	-	-	-	3 (30)	-
etosuksymid	-	-	-	-	1 (10)	-
lamotrygina	-	-	-	-	2 (20)	63 (43)
prymidon	-	-	-	-	2 (20)	-
klonazepam	-	-	-	-	1 (10)	-
klobazam	-	-	-	-	1 (10)	-
Choroby współistniejące, n (%)						
łagodne upośledzenie umysłowe	9 (41)	-	-	-	-	-
upośledzenie umysłowe	-	-	-	-	-	77 (49)
zaburzenia psychiatryczne lub behawioralne	7 (32)	-	-	-	-	-
porażenie mózgowe / inny deficyt neurologiczny	5 (23)	-	-	-	-	-
Prowadzenie dzienniczka, n (%)						
tak	-	65 (52)	-	-	-	-
nie	-	58 (46)	-	-	-	-
Zastosowane leki ratunkowe, n (%) / mediana dawki, mg (SD)						
lorazepam p.o.	-	71 (57)/ 0,5	-	-	-	-

Charakterystyka	Nakken 2010, N=22	Epi2020^, N=125	Jindal (N=252)	Kadel 2018, N=134	Melendez 2006, N=10	Shankar 2021, N=146
midazolam buccal	-	24 (19)/ 2,5	-	-	-	-
diazepam p.r.	-	13 (10)/ 5	-	-	-	-
klobazam p.o.	-	7 (6)/ 10	-	-	-	-
klonazepam p.o.	-	7 (6)/ 0,5	-	-	-	-
diazepam p.o.	-	3 (2)/ 10	-	-	-	-
midazolam (niejasna droga podania)	-	2 (2)/ 5	-	-	-	-
midazolam i.m.	-	2 (2)/ 4	-	-	-	-
midazolam i.n.	-	2 (2)/ 1	-	-	-	-
lewetyracetam	-	1 (<1)/ 500	-	-	-	-
lakoamid	-	1 (<1)/ 200	-	-	-	-
Masa ciała, kg						
średnia (SD)	-	-	-	-	-	64,8 (18,2)
zakres	-	-	-	-	-	30-110

AEDs - leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-epileptic drugs*); DRE - aktywna padaczka lekooporna (ang. *drug-resistant epilepsy*); i.m. - domięśniowo (ang. *intramuscular*); i.n. - donosowo (ang. *intranasal*); IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); NDRE - aktywna padaczka nielekooporna (ang. *non-drug-resistant epilepsy*); p.o. - doustnie (łac. *per os*); p.r. - doodbytniczo (łac. *per rectum*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

^ Populacja, w której zastosowano jakiekolwiek leczenie ratunkowe.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
Jindal 2023	• stosowanie leków doraźnych w padaczce; • czas trwania SE (w minutach) - od początku napadu do jego zakończenia; • czas do podania pierwszej benzodiazepiny (w minutach) - od początku napadu do podania pierwszej benzodiazepiny; • rodzaj podanej benzodiazepiny; droga podania i dawka; czy benzodiazepina została podana w środowisku domowym przez opiekunów/rodzinę, czy przez służby ratunkowe; czy benzodiazepina została ponownie podana na oddziale ratunkowym (ED); • czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny; • wynik leczenia pierwszego rzutu (zakończenie napadu lub nie); • czas do ustąpienia napadu.	• czas do podania leku drugiego rzutu (w minutach)- od początku napadu; rodzaj leku drugiego rzutu i jego dawka; • wynik leczenia drugiego rzutu (zakończenie napadu lub nie); • dane dotyczące leczenia trzeciego rzutu tj. czas do podania środka anestetycznego (w minutach) - od początku napadu; rodzaj zastosowanego środka anestetycznego; • występowanie powikłań oddechowych, w tym określenie ich przyczyny; • dane obrazowe tj. TK lub MRI głowy.
Kadel 2018	• stosowane leki ratunkowe, aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, sytuacja mieszkaniowa i jakość życia	-
Epi2020	• stosowanie leków doraźnych w padaczce; • jakość życia według kwestionariusza QOLIE-31; • satysfakcja z zastosowanego leku ratunkowego;	• zdarzenia niepożądane.
Meléndez 2006	• ustąpienie napadów w ciągu 2 minut od podania leku.	• Odsetki pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie 2 bądź 3 dawki leku/leków.
Nakken 2011	• ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 min. przy braku nawrotu napadu w ciągu 2 godzin.	• działania niepożądane.
Shankar 2021	• zastosowanie, skuteczność i dawkowanie maleinianu midazolamu podawanego na błonę śluzową jamy ustnej w nagłym leczeniu napadów padaczkowych.	-

ED - oddział ratunkowy (ang. *emergency department*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*); SE - stan padaczkowy (ang. *status epilepticus*); TK - tomografia komputerowa.

*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.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

Ze względu na specyfikę choroby, tj. napady drgawkowe oraz udział w badaniu i podanie jednego z analizowanych leków/leku w momencie wystąpienia napadu drgawkowego w żadnym z badani włączonych do analizy nie przedstawiono przepływu pacjentów wraz z odsetkami chorych, którzy nie kończyli badania/leczenia.

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W ramach przeglądu rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu nie odnaleziono badań zakończonych, ale nieopublikowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych (data ostatniego przeszukania: 27.02.2025 r.).

5 Analiza efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej midazolamu podawanego podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych pacjentów z napadami drgawkowymi przedstawiono na podstawie badania z pseudorandomizacją - Nakken 2011. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym.

Do udziału w badaniu włączono 22 pacjentów, u których wystąpiło łącznie 80 seryjnych napadów drgawkowych lub stanów padaczkowych trwających dłużej niż 5 minut, z czego w 43 przypadkach (N=16) podano BCM, a w 37 PRD (N=18). Dawka leku była dostosowywana indywidualnie - w grupie midazolamu wynosiła średnio 15,5 mg (zakres: 10-20), a w grupie diazepam 26,0 mg (zakres:10-30). Porównanie ocenianych opcji terapeutycznych zostało przeprowadzone przy założeniu, że midazolam i diazepam były podawane na zmianę.

W badaniu Nakken 2011 oceniano następujące punkty końcowe dotyczące:

- skuteczności:
 - średni czas trwania napadu przed podaniem leczenia;
 - średni czas do ustania napadu po podaniu leczenia;
 - odsetek personelu pielęgniarskiego oraz pacjentów, którzy uznali leczenie jako skuteczne;
 - niepowodzenie leczenia:
 - ustąpienie napadu po >10 min.;
 - nawrót napadów w ciągu 2 godzin;
 - brak skuteczności, wymagana hospitalizacja;
 - preferencje BCM vs PRD u personelu pielęgniarskiego/opiekunów pacjentów oraz pacjentów, stosujących obydwie terapie;
- bezpieczeństwa:
 - brak działań niepożądanych;
 - występowanie zdarzeń niepożądanych w tym:
 - zmęczenie trwające >2 godz.;
 - ataksji;
 - gorzkawego posmaku w ustach;
 - uczucia drętwienia w ustach.

Tab. 19. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD.

Typ napadu	E	BCM	PRD	PRD vs BCM, p
Średni czas trwania napadu przed podaniem leczenia				
seryjne napady drgawkowe	23	28,2	-	-
drgawkowy stan padaczkowy	14	6,2	-	-
seryjne napady niedrgawkowe	23	26,0	-	-
niedrgawkowy stan padaczkowy	20	20,7	-	-
Średni czas do ustania napadu po podaniu, min (zakres)		7,6 min.	7,4 min.	-
seryjne napady drgawkowe		6,25 (5-7)	5,5 (4-30)	ns
drgawkowy stan padaczkowy		2,8 (1,5-5)	5,0 (2-10)	p=0,012
seryjne napady niedrgawkowe		7,10 (3-15)	7,8 (2-20)	ns
niedrgawkowy stan padaczkowy		9,30 (3-20)	9 (3-20)	ns
		BCM, E=43	PRD, E=37	
Ocena skuteczności leczenia				
leczenie ocenione jako skuteczne, e (%)		32 (74)	30 (83)	-
niepowodzenie leczenia, e (%)		11 (26)	7 (19)	-
ustąpienie napadu po >10 min., e (%)		6 (14)	5 (14)	-
nawrót napadów w ciągu 2 godzin, e (%)		4 (9)	1 (3)	-
brak skuteczności, wymagana hospitalizacja, e (%)		1 (2)	1 (3)	-
Ocena bezpieczeństwa leczenia				
brak działań niepożądanych, e (%)		34 (79)	15 (41)	-
łącznie liczba działań niepożądanych, e		22	24	-
zmęczenie trwające >2 godz., e		9	18	-
ataksja, e		2	4	-
gorzkawy posmak w ustach, e		6	-	-
uczucie drętwienia w ustach, e		3	-	-
Preferencja BCM vs PRD spośród opiekunów pacjentów/pacjentów, którzy stosowaniu obydwie terapie				
personel pielęgniarstwa (N=34), n (%)		34 (100)	0	-
pacjenci (N=7), n (%)		6 (86)	1 (14)	-

5.1 Badanie Nakken 2011

W trakcie 8-miesięcznego badania Nakken 2011 u 22 pacjentów odnotowano wystąpienie łącznie 80 napadów, z czego u 7 pacjentów zastosowano obydwa schematy terapeutyczne. U pozostałych 15 pacjentów, w trakcie okresu obserwacji wystąpił tylko 1 napad padaczkowy. Dwóch pacjentów miało wdrożone leczenie w odpowiedzi na odpowiednio 17 i 13 napadów. Między pacjentami, którzy otrzymali tylko jedno leczenie, czyli diazepam lub midazolam,

nie było różnic pod względem płci, wieku, czasu trwania padaczki, typu padaczki, typu napadów oraz częstotliwości napadów na początku badania.

Czterdzieści trzy epizody u 16 pacjentów przerywano midazolem podawanym podjęzykowo, a 37 epizodów u 18 pacjentów przerywano diazepamem podawanym doodbytniczo. Średni czas trwania napadu przed podaniem leczenia nie różnił się między dwiema grupami w przypadku napadów drgawkowych (diazepam: 6,3 min, midazolam: 6,1 min) oraz seryjnych napadów drgawkowymi lub niedrgawkowymi (diazepam: 24,7 min, midazolam: 25,4 min). Średni czas od podania leczenia do zakończenia napadu drgawkowego w stanie padaczkowym wynosił 2,8 min (1,5-5 min) w grupie midazolu i 5,0 min (2-10 min) w grupie diazepam. **Różnica była istotna statystycznie ($p=0,012$) na korzyść midazolu ($p=0,012$).**

W innych podkategoriach ostrych napadów nie wykazano istotnych różnic między obiema grupami terapeutycznymi, ponieważ aktywność napadów ustępowała średnio po 7,4 min w grupie diazepam i po 7,6 min w grupie midazolu.

Szczegółowe czasy trwania napadów przed podaniem leczenia oraz czasy do ustania napadów po podaniu poszczególnych preparatów przedstawiono w Tab. 20

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Napady padaczkowe.

Typ napadu	e	Średni czas trwania napadu przed podaniem leczenia, min	Średni czas do ustania napadu po podaniu PRD, min (zakres)	Średni czas do ustania napadu po podaniu BCM, min (zakres)	PRD vs BCM, p
seryjne napady drgawkowe	23	28,2	5,5 (4-30)	6,25 (5-7)	ns
drgawkowy stan padaczkowy	14	6,2	5,0 (2-10)	2,8 (1,5-5)	$p=0,012$
seryjne napady niedrgawkowe	23	26,0	7,8 (2-20)	7,10 (3-15)	ns
niedrgawkowy stan padaczkowy	20	20,7	9 (3-20)	9,30 (3-20)	ns

BCM - midazolam podawany podjęzykowo (ang. *buccal midazolam*); PRD - diazepam podawany doodbytniczo (ang. *per rectum diazepam*); e - liczba zdarzeń.

Skuteczność leczenia wynosiła 83,3% w grupie diazepam i 74,4% w grupie midazolu, jednak, jak wskazują autorzy, różnica nie była istotna statystycznie (patrz Tab. 21).

Poszczególne zdarzenia, związane z niepowodzeniem leczenia występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach:

- niepowodzenie leczenia (26% vs 19%): OR=1,47 [95%CI: 0,51; 4,30], $p=ns$; RD=0,07 [95%CI: -0,11; 0,25], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na;
- ustąpienie napadu po >10 min. (15% vs 14%): OR=1,04 [95%CI: 0,29; 3,72], $p=ns$; RD=0,004 [95%CI: -0,15; 0,16], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na;
- nawrót napadów w ciągu 2 godzin (9% vs 3%): OR=3,69 [95%CI: 0,39; 34,60], $p=ns$; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,17], $p=ns$; NNT_{8 mies.}=na;

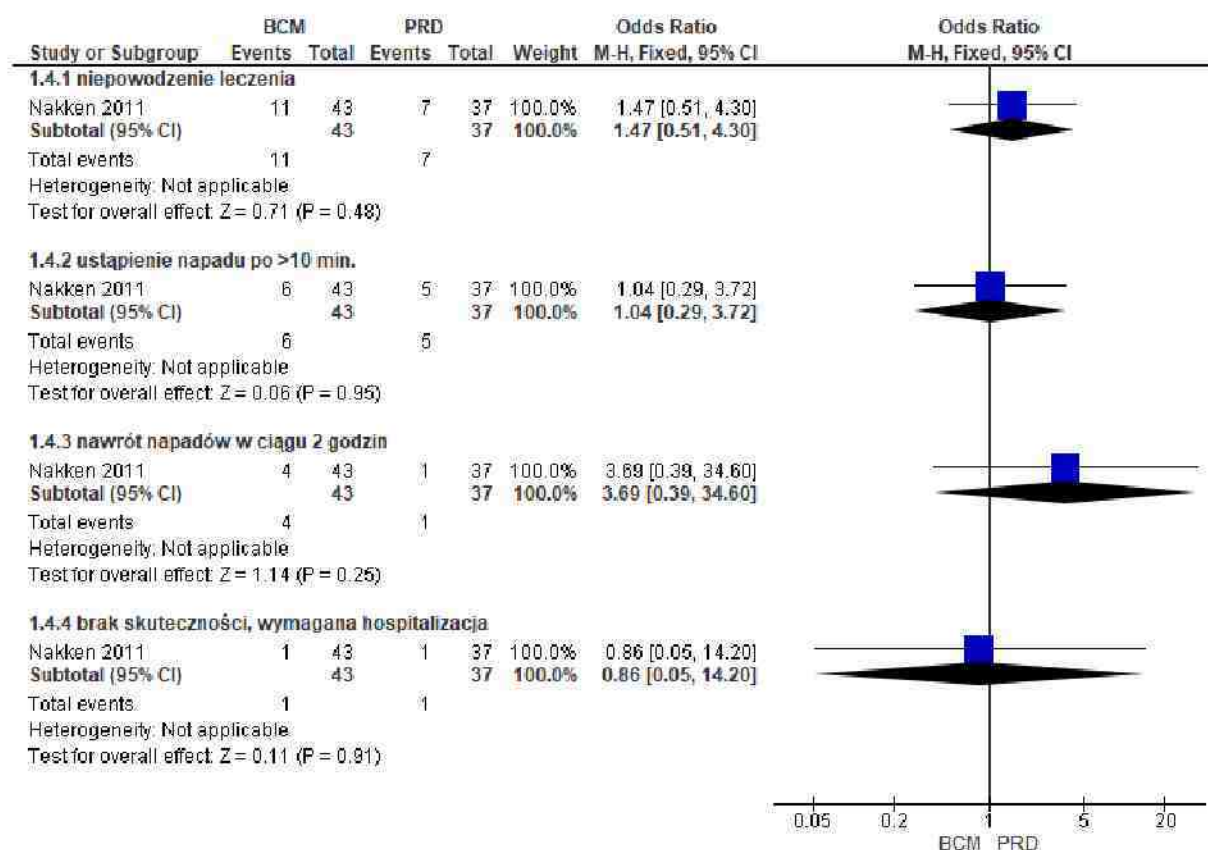
- brak skuteczności, wymagana hospitalizacja (2% vs 3%): OR=0,86 [95%CI: 0,05; 14,20], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{8 mies.}=na.

Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Niepowodzenie leczenia.

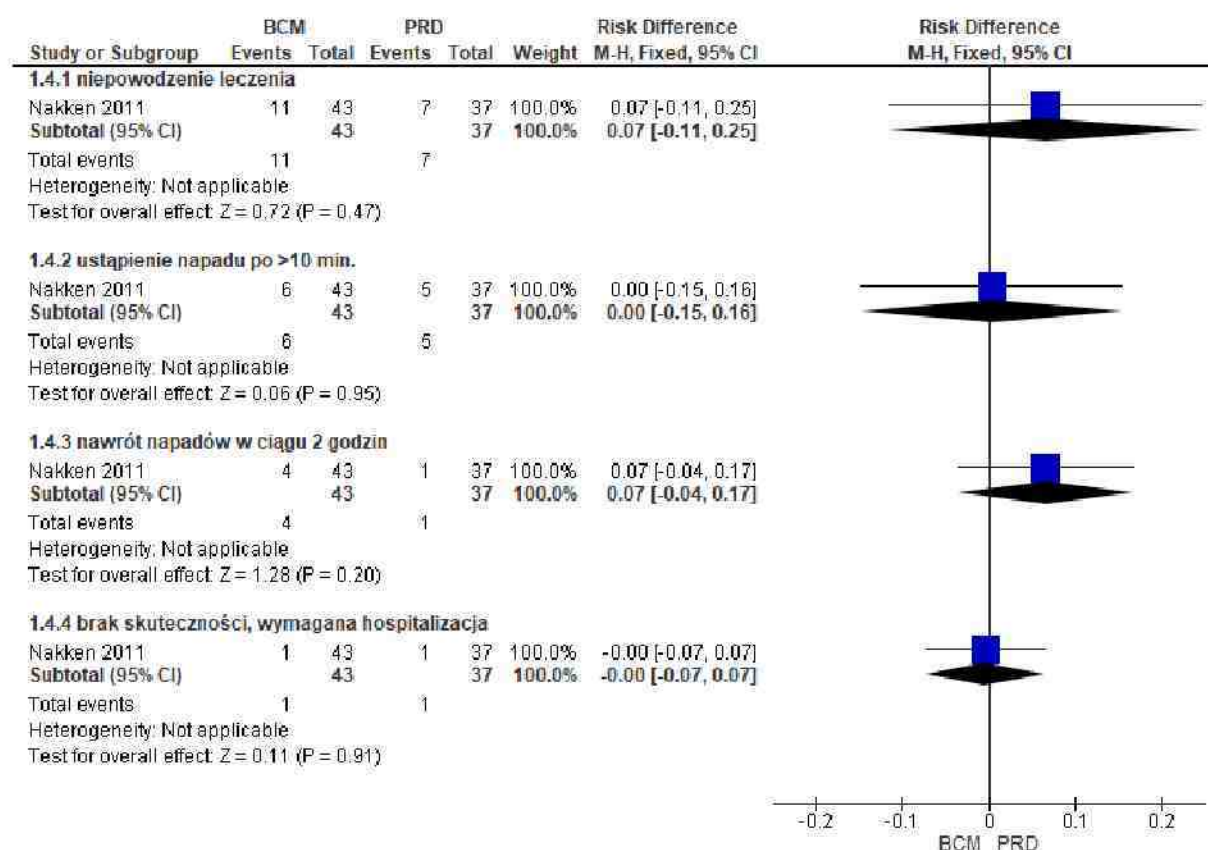
Punkt końcowy	ei/ ek	Ei/ Ek	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
niepowodzenie leczenia	11 (26)/ 7(19)	43/ 37	1,47 [0,51; 4,30]	ns	0,07 [-0,11; 0,25]	ns	na
ustąpienie napadu po >10 min.	6 (14)/ 5 (14)	43/ 37	1,04 [0,29; 3,72]	ns	0,004 [-0,15; 0,16]	ns	na
nawrót napadów w ciągu 2 godzin	4 (9)/ 1(3)	43/ 37	3,69 [0,39; 34,60]	ns	0,07 [-0,04; 0,17]	ns	na
brak skuteczności, wymagana hospitalizacja	1 (2)/ 1 (3)	43/ 37	0,86 [0,05; 14,20]	ns	-0,004 [-0,07; 0,07]	ns	na

E - łączna liczba napadów, które wystąpiły w badaniu, e - liczba zdarzeń.

Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Niepowodzenie leczenia (OR).



Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Niepowodzenie leczenia (RD).



W badaniu Nakken 2011 odnotowano występowanie działań niepożądanych, które były łagodne. Najczęściej pacjenci zgłaszali zmęczenie. Zmęczenie trwające dłużej niż 2 godziny występowało rzadziej w grupie midazolamu niż w grupie diazepam. Gorzkawy posmak w ustach związany z midazolamem zgłoszono u sześciu z 16 pacjentów.

Tab. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Działania niepożądane.

	BCM, E=43	PRD, E=37
brak działań niepożądanych, e (%)	34 (79)	15 (41)
łączna liczba działań niepożądanych, e	22*	24*
zmęczenie trwające >2 godz., e	9	18
ataksja, e	2	4
gorzkawy posmak w ustach, e	6	-
uczucie drętwienia w ustach, e	3	-

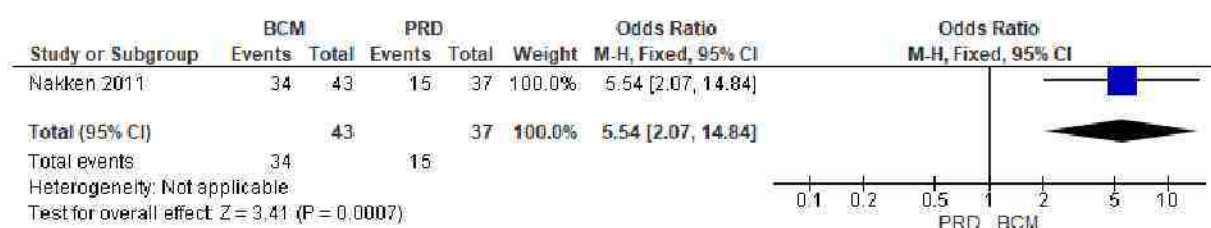
E - łączna liczba napadów, które wystąpiły w badaniu; e - liczba zdarzeń (procent ze wszystkich napadów); * nie obliczono odsetka ze wszystkich zdarzeń ze względu na to, że kilka zdarzeń niepożądanych mogło wystąpić w trakcie jednego napadu.

Działania niepożądane nie towarzyszyły istotnie statystycznie większemu odsetkowi napadów w grupie midazolamu podawanego podjęzykowo (79% vs 41%): OR=5,54 [95%CI: 2,07; 14,84], p=0,0007; RD=0,39 [95%CI: 0,19; 0,58], p=0,0002; NNH_{8 mies.}=na.

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Brak działań niepożądanych.

Punkt końcowy	ei/ ek	Ei/ Ek	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
brak działań niepożądanych	34 (79)/ 15 (41)	43/ 37	5,54 [2,07; 14,84]	0,0007	0,39 [0,19; 0,58]	0,0002	na

Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Brak działań niepożądanych (OR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Brak działań niepożądanych (RD).



Wszyscy z 34 członków personelu pielęgniarskiego preferowali midazolam podawany podjęzykowo od diazepam podawanego doodbytniczo, natomiast sześciu z siedmiu pacjentów, którzy otrzymali oba leczenie, wołało midazolam od diazepam.

Podsumowując, wyniki badania wskazują, że midazolam podawany podjęzykowo jest istotnie skuteczniejszy niż diazepam podawany doodbytniczo w przerywaniu drgawkowego stanu padaczkowego (2,8 vs 5,0 min., $p=0,012$). W przypadku mniej pilnych seryjnych napadów drgawkowych oraz napadów niedrgawkowych w kłastrach lub stanie padaczkowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między obiema opcjami terapeutycznymi. W podkategoriach stanów nagłych aktywność napadowa ustępowała średnio po 7,4 min. w grupie diazepam i po 7,6 min. w grupie midazolamu.

Skuteczność leczenia, zdefiniowana tutaj jako ustąpienie napadów w ciągu 10 min. bez nawrotu napadów w ciągu pierwszych 2 godzin, wynosiła 83% dla diazepam podawanego doodbytniczo i 74% dla midazolamu podawanego podjęzykowo. Zaobserwowano nieistotną statystycznie tendencję do większej liczby nawrotów napadów w ciągu pierwszych 2 godzin w grupie midazolamu w porównaniu z grupą diazepam. Wyniki mogły zostać również zaburzone przez jednoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów, jednakże fakt ten nie został poddany dalszej analizie.

Działania niepożądane były przejściowe i łagodne.

Cały personel pielęgniarski w ośrodku Røysumtunet preferował midazolam podawany podpoliczkowo w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo, co jest zgodne z opinią innych opiekunów (Wilson 2004). Wyniki badania wskazują na to, że midazolam wydawał się co najmniej równie skuteczny co diazepam, wywoływał niewiele lub żadnych działań niepożądanych, był łatwy w podaniu, a przede wszystkim droga podpoliczkowa była bardziej akceptowalna społecznie i nie wiązała się z zakłopotaniem ani stygmatyzacją.

6 Analiza efektywności praktycznej

Ocenę efektywności praktycznej midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji chorych z napadami drgawkowymi przeprowadzono na podstawie:

- 3 badań (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018,) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo;
- 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo.

Populację w badaniu Epi2020 stanowili dorośli ze zdiagnozowaną padaczką, w badaniu Kadel 2018- dorośli z padaczką, w badaniu Jindal 2023 - pacjenci ze stanem padaczkowym, w badaniu Meléndez 2006 - dorośli chorzy z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi, a w badaniu Shankar 2021 - dorośli pacjenci, doświadczający napadów drgawkowych, wymagających stosowania leków ratunkowych.

Zestawienie punktów końcowych, uwzględnionych w wymienionych powyżej badaniach i dotyczących poszukiwanego porównania bądź oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Analiza efektywności praktycznej dla porównania BCM vs PRD lub - na podstawie badań jednoramiennych - dla BCM.

	Epi2020		Jindal 2023		Meléndez 2006	Kadel 2018		Shankar 2021
	BCM, N=24	PRD, N=13	BCM	PRD	BCM, e=52%	BCM	PRD	BCM, N=146
dobra lub bardzo dobra skuteczność, n (%) / N	17 (71)	9 (69)	-	-	-	22 (92)/ 24	17 (85)/ 20	-
czas do podania pierwszej dawki BZD, min.	-	-	6 min.	19 min.	-	-	-	-
czas do ustąpienia napadu, min. (SD)/ N	-	-	12 min.	20 min.	-	-	-	5,5 min.^ (4,5)
ustąpienie napadu po podaniu 1 dawki BCM, e (%)	-	-	-	-	42 (81)	-	-	124 (83)
ustąpienie napadu po podaniu 2 dawek BCM, e (%)	-	-	-	-	8 (15)	-	-	-
ustąpienie napadu po podaniu 3 dawek BCM i 1 dawki PRD, e (%)	-	-	-	-	2 (4)	-	-	-
ustąpienie napadu po podaniu więcej niż 1 dawki BCM, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	10 (7)
ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją, n (%)	-	-	-	-	-	8 (40)/20	14 (74)/ 19	-
Problemy z zaaplikowaniem leku, n (%) / N	-	-	-	-	-	4 (17)/ 24	5 (26)/ 19	-
Napady wymagające wezwania ambulansu								
tak, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	13* (9)
nie, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	120 (82)
brak danych, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	13 (9)
Przyjęcia do szpitala**								

	Epi2020	Jindal 2023	Meléndez 2006	Kadel 2018	Shankar 2021
tak - pacjenci przyjęci na oddział ratunkowy lub oddział intensywnej terapii (po wezwaniu karetki), n (%)	-	-	-	-	10 (7)
nie, n (%)	-	-	-	-	129 (88)
brak danych, n (%)	-	-	-	-	7 (5)

BZD - benzodiazepina; e - liczba napadów.

& Liczba chorych, uczestniczących w badaniu wynosiła 10; u pacjentów wystąpiły 52 przedłużone napady drgawkowe, w tym: 32 uogólnione toniczno-kloniczne, 18 mioklonicznych i 2 atoniczne; ^ średni czas do ustąpienia napadu dla BCM w dawce 10 mg dla N=38 - w przypadku BCM podawanego w dawce 5 mg było to 17,9 min. (SD=11,8) dla N=4; * spośród 13 wezwań karetek, podane leki zostały odnotowane u 3 pacjentów: jeden otrzymał nieznana dawkę midazolamu, jeden otrzymał 5 mg maleinianu midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz nieznana dawkę diazepam, a jeden otrzymał 5 mg maleinianu midazolamu podawanego podpoliczkowo (te dawki nie zostały uwzględnione we wcześniejszych tabelach); **leki podane w szpitalu zostały odnotowane u czterech przyjętych pacjentów: jeden otrzymał nieznana dawkę dożylnego lorazepamu oraz nieznana dawkę lewetyracetamu, jeden otrzymał nieznana dawkę paraldehydu, jeden otrzymał nieznana dawkę fenytoiny, a jeden otrzymał 3 mg lorazepamu oraz 1 g fenytoiny.

6.1 Badanie Epi2020

W badaniu Epi2020 25,7% respondentów stosowało leki ratunkowe w przypadku występowania nagłych napadów padaczkowych. 71 (57%) ocenianych pacjentów przyjmowało lorazepam w tabletkach, 24 (19%) midazolam podawany podjęzykowo, 13 (10%) diazepam podawany doodbytniczo, 7 (6%) doustny klobazam, 7 (6%) doustny klonazepam, 3 (2%) doustny diazepam, 2 (<2%) midazolam domięśniowo oraz 2 (<2%) midazolam donosowo. W 2 przypadkach, w których podano midazolam, droga podania nie została określona. Dopuszczalne były wielokrotne preskrypcje. Jednorazowo zastosowano doustny laktozamid oraz doustny lewetyracetam.

Tab. 25. Informacje dotyczące dawkowania BCM i PRD w badaniu Epi2020.

Terapia	n (%)	Dawka, mg, średnia (SD)	Min. dawka, mg	Mediana dawki, mg	Max. dawka, mg	Liczba podań, średnia* (SD)
BCM	24 (19)	8,7 (3,2)	2,5	10	16	0,6 (1,4)
PRD	13 (10)	10,0 (12,2)	5	5	50	0,6 (1,4)

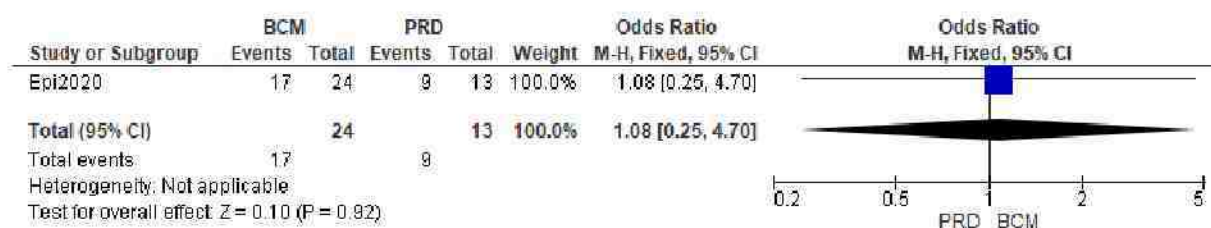
* Średnia z ostatnich 3 miesięcy.

Zgodnie z raportowanymi w badaniu danymi, dobrą lub bardzo dobrą skuteczność raportowano u porównywalnego odsetka chorych leczonych midazolamem (BCM) oraz diazepamem (PRD) (71% vs 69%): OR=1,08 [95%CI: 0,25; 4,70], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,29; 0,33], p=ns; NNT_{1rok}=na.

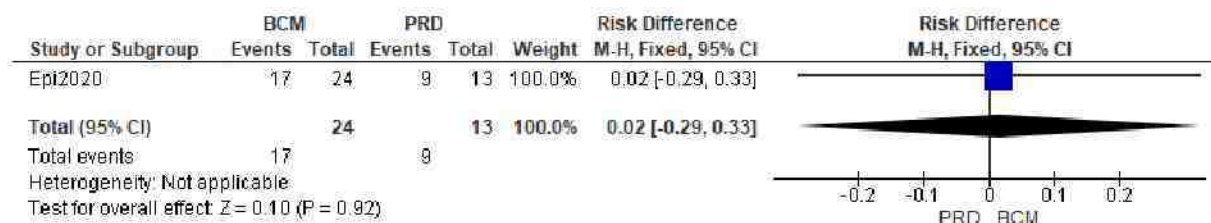
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Epi2020: BCM vs PRD.

Punkt końcowy	ni/ nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
dobra lub bardzo dobra skuteczność	17 (71)/ 9 (69)	24/ 13	1,08 [0,25; 4,70]	ns	0,02 [-0,29; 0,33]	ns	na

Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu Epi2020: BCM vs PRD (OR).



Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu Epi2020: BCM vs PRD (RD).



Podsumowując, 25,7% respondentów z badania Epi2020 stosowało leki ratunkowe w przypadku występowania nagłych napadów padaczkowych, co jest zgodne z innymi badaniami przeprowadzonymi w latach 2016-2023 (Penovich 2017, Sharma 2022, Gaínza-Lein 2017). Wcześniejsze badanie przeprowadzone w 2016 roku przez Centra Padaczkowe we Frankfurcie i Marburgu (Niemcy) wykazało, że 134 z 481 pacjentom (27,9%) przepisano leki ratunkowe w ciągu ostatniego roku (Kadel 2018). W większości przypadków w tamtym czasie przepisywano nieodpowiednie benzodiazepiny o powolnym wchłanianiu ze względu na podawanie doustne lub stosowano roztwór midazolamu na błonę śluzową policzka, pomimo że w chwili prowadzenia badania nie był zatwierdzony do stosowania u dorosłych pacjentów (stosowanie *off-label*).

Jak wskazują autorzy badania Epi2020, dostępne obecnie na rynku opcje obejmują podanie donosowe, na błonę śluzową policzka, domięśniowe i doodbytnicze (Kienitz 2022, Kay 2019, Kay 2015, Von Blomberg 2020). Zatwierdzone leki do leczenia ostrych napadów różnią się między rynkiem północnoamerykańskim a europejskim. Różne badania dotyczące przepisywania leków wskazują na preferencję dla dróg podania przez błonę śluzową policzka lub donosowych, ponieważ są one mniej stygmatyzujące niż droga doodbytnicza (Wallace 2019, Nunley 2019, Becker 2023).

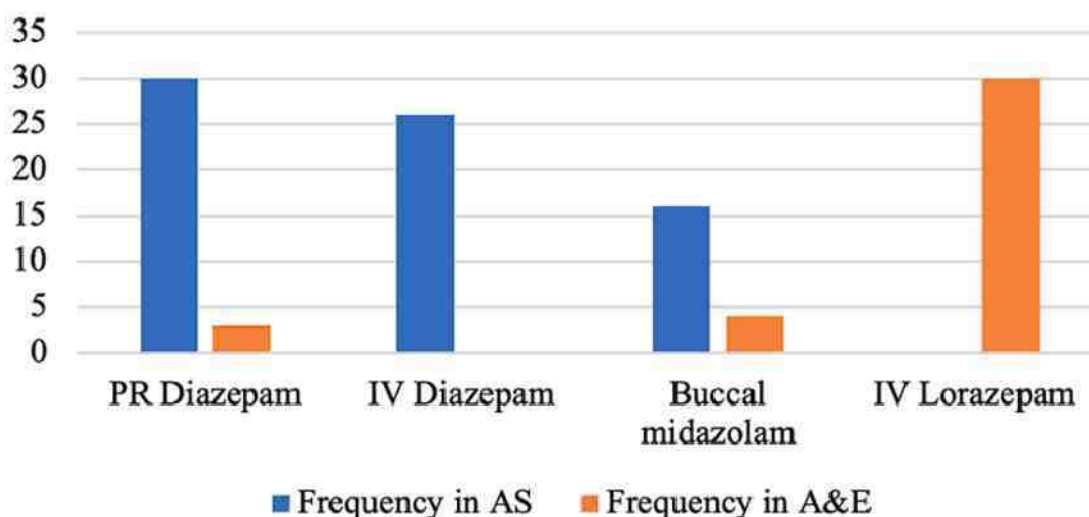
6.2 Badanie Jindal 2023

W badaniu Jindal 2023 co najmniej 1 raz benzodiazepinę podano 116 (46%) pacjentom. Pozostałych 136 (54%) nie otrzymało benzodiazepiny. U 83 pacjentów (71,6%) napady ustąpiły po podaniu co najmniej jednej dawki benzodiazepiny. U pozostałych 33 (28,4%) konieczne było wdrożenie leczenia drugiej lub trzeciej linii.

W populacji dorosłych najczęściej podawano dożylnie lorazepam (28,3%), następnie doodbytniczo diazepam (27,3%), dożylnie diazepam (23,2%) oraz podjęzykowo midazolam (21,2%). Jediną benzodiazepiną podawaną w środowisku domowym przez

opiekunów/rodzinę był midazolam podawany podjęzykowo, który został zastosowany w 25 przypadkach. Najczęściej podawaną benzodiazepiną przez ratowników pogotowia był diazepam podawany doodbytniczo (41,7%), podczas gdy midazolam podano w 16% przypadków. Z kolei personel oddziału ratunkowego w szpitalu UCLH sięgał po PRD w ok. 3% przypadków, a po BCM w ok. 4% przypadków - patrz Ryc. 15

Ryc. 15. Częstość podawania poszczególnych benzodiazepin przez ratowników pogotowia i personel oddziału ratunkowego w szpitalu UCLH.



Czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny był najkrótszy w przypadku **midazolamu podawanego podjęzykowo (6 minut)**, a następnie diazepam podawanego doodbytniczo (19 minut).

Czas do ustąpienia napadu był najkrótszy w przypadku **midazolamu podawanego podjęzykowo i wynosił 12 minut**. W przypadku diazepam podawanego doodbytniczo czas do ustąpienia napadu wynosił 20 minut.

Jak wskazują autorzy badania Jindal 2023, obecne dowody przemawiają za stosowaniem midazolamu podawanego podjęzykowo (Brigo 2015, McMullan 2010), stąd przewidują, że stanie się on preferowaną opcją ze względu na jego większą akceptowalność społeczną, łatwość oraz szybkość podania.

Autorzy badania Jindal 2023 podkreślają potrzebę wczesnego rozpoznawania SE, szybkiej reakcji w leczeniu pozaszpitalnym oraz potrzebę optymalnego dawkowania benzodiazepin jako bezpiecznego i skutecznego leczenia pierwszego rzutu. Opóźnienia na wczesnym etapie zwiększają prawdopodobieństwo efektu „domina”, takiego jak kolejne opóźnienia w podawaniu leczenia drugiej linii oraz mogą przekładać się na wyższy wskaźnik przyjęć na oddział intensywnej terapii (OIT). Przyszłe algorytmy leczenia mogą wymagać podejścia podobnego do tego stosowanego w leczeniu udarów i zawałów mięśnia sercowego, w którym SE jest traktowany jako stan nagły, wymagający precyzyjnego odmierzenia czasu i szybkiej eskalacji leczenia w razie potrzeby.

6.3 Badanie Meléndez 2006

U 10 pacjentów³ wystąpiły 52 przedłużone napady drgawkowe, w tym: 32 uogólnione toniczno-kloniczne, 18 mioklonicznych i 2 atoniczne.

Zastosowanie tylko 1 dawki 5 mg midazolamu (1 ml) było skuteczne w 80,7% przypadków (tj. w 42 napadach). W 8 napadach skuteczne było podanie 2 dawek midazolamu, a w 2 napadach - trzech dawek midazolamu i dawki diazepamu.

W trakcie przebiegu badania nie zaobserwowano depresji oddechowej wtórnej do leczenia ani aspiracji. U żadnego z pacjentów nie rozwinęły się zaburzenia krążeniowo-oddechowe oraz stan padaczkowy, a także żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji ze względu na zdarzenia niepożądane.

Personel medyczny wyraził ponadto opinię, że podpoliczkowa droga podania była wygodniejsza i szybsza w porównaniu do podania doodbytniczego.

Wyniki badania Meléndez 2006 potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo u pacjentów z oporną padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi. Podpoliczkowa droga podania jest wygodniejsza, szybsza i bardziej akceptowana społecznie w porównaniu z drogą doodbytniczą. W przebiegu badania nie zaobserwowano występowania działań niepożądanych. Autorzy wskazują również na potrzebę dalszych badań, które potwierdzą brak występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz przyczynią się do zwiększenia dostępności midazolamu podawanego w postaci podpoliczkowej.

6.4 Badanie Kadel 2018

Spśród 134 pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe w badaniu Kadel 2018, 32 (24%) chorych przyjęto midazolam podawany podpoliczkowo, a 24 (18%) diazepam aplikowany doodbytniczo. Informacje dotyczące dawkowania wspomnianych opcji terapeutycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Informacje dotyczące dawkowania BCM i PRD w badaniu Kadel 2018.

Terapia	n (%)	Dawka, mg, średnia (SD)	Min. dawka, mg	Mediana dawki, mg	Max. dawka, mg	Liczba podań, średnia* (SD)
BCM	32 (24)	7,5 (2,8)	2,5	10	10	1,5 (2,7)
PRD	24 (18)	10,2 (7,5)	2	10	40	1,8 (2,6)

* Średnia z ostatnich 3 miesięcy.

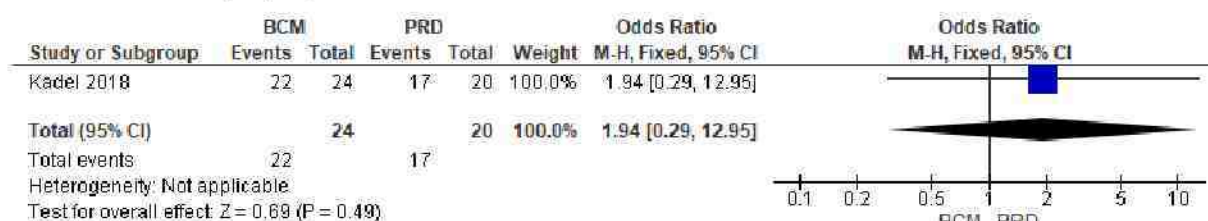
³ U pozostałych 63 pacjentów wystąpiły drgawki trwające poniżej 1 minuty, stąd nie było konieczności stosowania u nich leków ratunkowych.

W badaniu Kadel 2018 odnotowano, że skuteczność terapii BCM i PRD została oceniona jako dobra lub bardzo dobra u zbliżonego odsetka pacjentów w obydwu grupach (92% vs 85%): OR= 1,94 [95%CI: 0,29; 12,95], p=ns; RD=1,08 [95%CI: 0,87; 1,34], p=ns; NNT_{1 rok}=na.

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii.

Punkt końcowy	ni/ nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii	22 (92)/ 17 (85)	24/ 20	1,94 [0,29; 12,95]	ns	1,08 [0,87; 1,34]	ns	na

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii (OR).



Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii (RD).



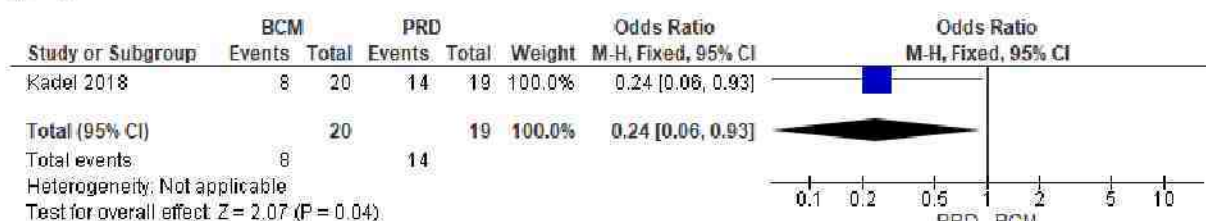
Odnosnie do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ratunkowym, sedacja została uznana za poważny (n=25; 19%) lub umiarkowany (n=39; 29%) problem u znacznej liczby pacjentów poddanych terapii ratunkowej. Zgłaszane ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie BCM w porównaniu do grupy PRD (40% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,06; 0,93], p=0,04; RD=-0,34 [95%CI: -0,63; -0,04], p=0,02; NNH_{1 rok}=na.

Z kolei problemy z zaaplikowaniem leku odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (17% vs 26%): OR=0,56 [0,13; 2,46], p=ns; RD=0,63 [0,20; 2,04], p=ns; NNH_{1 rok}=na.

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Problemy związane z sedacją.

Punkt końcowy	ni/ nk	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Sedacja jako poważny lub umiarkowany problem	8 (40)/ 14 (74)	20/ 19	0,24 [0,06; 0,93]	0,04	-0,34 [-0,63; -0,04]	0,02	na
Problemy z zaaplikowaniem leku	4 (17)/ 5 (26)	24/ 19	0,56 [0,13; 2,46]	ns	0,63 [0,20; 2,04]	ns	na

Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Problemy związane z sedacją (OR).



Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Problemy związane z sedacją (RD).



Autorzy badania wskazują na większą skuteczność i efektywność m.in. midazolamu podawanego podpoliczkowo (który w momencie prowadzenia badania stosowany był *off-label* u dorosłych) w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo. Nadmienią ponadto, że według aktualnie obowiązujących wytycznych NICE (Lee 2014) midazolam podawany podpoliczkowo jest zalecaną opcją terapeutyczną u dzieci, młodzieży i dorosłych, u których w przeszłości wystąpił przedłużony lub seryjny napad drgawkowy. Autorzy publikacji podkreślają również problem związany z problemami w refundacji podawanego podpoliczkowo midazolamu w Niemczech, a także na możliwe problemy związane z odpowiedzialnością w przypadku stosowanie leków *off-label*.

6.5 Badanie Shankar 2021

Średni czas do ustąpienia napadu w badaniu Shankar 2021 wynosił 17,9 minuty (n=4, SD=11,8, mediana 19,8, IQR: 13,3-24,4) po podaniu dawki 5 mg BCM oraz 5,5 minuty (n=38, SD=4,5, mediana 5,0, IQR: 2,1-5,0) po podaniu dawki 10 mg BCM. Czas do ustąpienia napadu nie został odnotowany u 71,2% (n = 104) pacjentów. Początkowa dawka BCM była wystarczająca do

zakończenia napadu u 82,9% (n=124) pacjentów, natomiast 10 chorych wymagało podania dodatkowych dawek (brak danych dla pozostałych 12 uczestników).

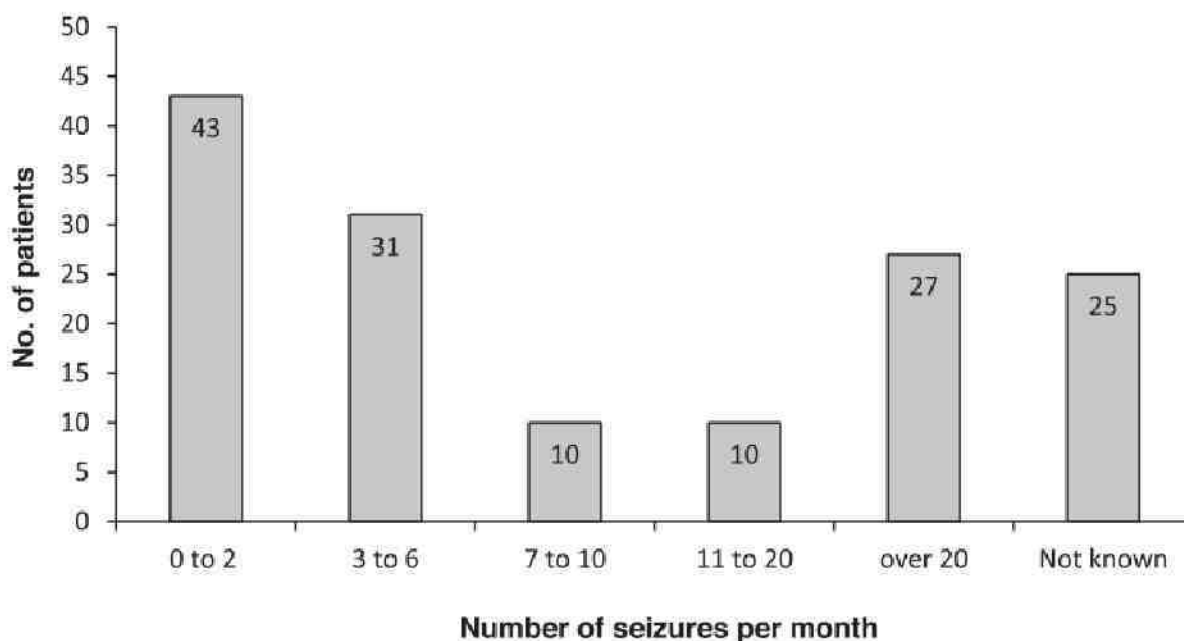
Średnia przepisywana dawka BCM w planach opieki pacjentów (dla wszystkich rodzajów napadów) wynosiła 10,0 mg (SD=2,3). Średnią przepisaną dawkę w zależności od częstotliwości i czasu trwania napadów przedstawiono w Tab. 30. Początkowa dawka 10 mg została podana w 65,5% (n = 19/29) przypadków u osób o masie ciała między 30 kg a 60 kg oraz w 83,3% (n = 35/42) przypadków u osób o masie ciała od 60 kg do 110 kg.

Tab. 30. Rozkład dawek OMM w zależności od czasu trwania i częstotliwości napadów w roku poprzedzającym zbieranie danych (zgodnie z indywidualnymi planami opieki pacjentów).

Przeciętny czas trwania napadu, min.	Liczba protokołów dot. leczenia przeciwpadaczkowego*	Dawka BCM, mg, średnia (SD)
0-2	40	10,32 (2,70)
2-4	58	9,64 (2,31)
4-6	58	10,29 (1,83)
6-8	4	11,67 (2,58)
8-10	2	12,50 (5,00)
10+	32	9,64 (2,09)
napady klastrowe	4	10,00 (-)
nieznany	22	8,57 (3,06)
Miesięczna częstość występowania napadów	N	Dawka BCM, mg, średnia (SD)
0-2	43	9,36 (2,11)
0-3	31	9,10 (1,94)
7-10	10	10,77 (1,88)
11-20	10	10,59 (1,66)
>20	27	10,33 (2,90)
nieznana	25	11,11 (2,11)

* Łączna liczba protokołów dot. leczenia przeciwpadaczkowego uwzględnia pacjentów, którzy posiadali więcej niż 1 dedykowany im protokół.

Ryc. 20. Miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych w badaniu Shankar 2021 (N=146).



Napady wymagające wezwania ambulansu po podaniu leku ratunkowego stanowiły 9% (n = 13/146), z czego trzy czwarte przypadków wymagało hospitalizacji (7%, 10/146). Szczegółowe informacje dotyczące tych uczestników opisano w Tab. 30.

Tab. 31. Napady wymagające wezwania ambulansu i przyjęcia do szpitala po podaniu OMM.

Napady wymagające wezwania ambulansu	BCM (N=146)
tak, n (%)	13* (9)
nie, n (%)	120 (82)
brak danych, n (%)	13 (9)
Przyjęcia do szpitala**	BCM (N=146)
tak - pacjenci przyjęci na oddział ratunkowy lub oddział intensywnej terapii (po wezwaniu karetki), n (%)	10 (7)
nie, n (%)	129 (88)
brak danych, n (%)	7 (5)

*Spośród 13 wezwań karetek, podane leki zostały odnotowane u 3 pacjentów: jeden otrzymał nieznaną dawkę midazolamu, jeden otrzymał 5 mg maleinianu midazolamu podawanego podjęzykowo oraz nieznaną dawkę diazepam, a jeden otrzymał 5 mg maleinianu midazolamu podawanego podjęzykowo (te dawki nie zostały uwzględnione we wcześniejszych tabelach); **leki podane w szpitalu zostały odnotowane u czterech przyjętych pacjentów: jeden otrzymał nieznaną dawkę dożylnego lorazepamu oraz nieznaną dawkę lewetyracetamu, jeden otrzymał nieznaną dawkę paraldehdu, jeden otrzymał nieznaną dawkę fenytoiny, a jeden otrzymał 3 mg lorazepamu oraz 1 g fenytoiny.

Podsumowując, w badaniu obserwacyjnym Shankar 2021, dotyczącym stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo u dorosłych z padaczką wykazano, że dawka 10 mg BCM była dobrze tolerowana i zwykle skuteczna w przerywaniu napadów. Dane

demograficzne dane populacji oraz wysoka częstość występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych był spójne z wcześniejszymi doniesieniami (Moran 2004).

Dawka 10 mg BCM była skuteczna w przerywaniu napadów średnio w ciągu 5,5 minuty (mediana: 5,0). U większość pacjentów, którzy początkowo otrzymali omaweloksolon w dawce, odnotowano ustąpienie napadu.

7 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono:

- badanie biodostępności midazolamu podawanego podjęzykowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych;
- abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo, a także porównania preferencji stosowania BCM vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57);
- badanie przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano BCM lub PRD (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych).

7.1 Ocena biodostępności

Dane farmakokinetyczne przedstawione poniżej ograniczają się do danych wspierających rozszerzenie wskazania dla preparatu Buccolam® tj. roztworu chlorowodoru midazolamu do podania podjęzykowego w dawkach 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg, na podstawie których EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych (EMA 2024, EMA 2024 assessment report).

W przypadku wskazania dla dorosłych, zgodnie z zaleceniami naukowymi EMA, przeprowadzono dwa badania wspierające wniosek: badanie względnej biodostępności: preparatu Buccolam® w porównaniu z preparatem Hypnovel® u zdrowych dorosłych ochotników (LESVIBUCCO/23/BQ-3) oraz populacyjne modelowanie farmakokinetyczne (ang. *population pharmacokinetic analysis*, popPK) - midazolam vs 1-hydroksymidazolam z wykorzystaniem danych z badania LESVIBUCCO/23/BQ-3.

Otrzymane dane farmakokinetyczne z badania LESVIBUCCO/23/BQ-3 (patrz rozdz. 7.1.1) zostały poddane dalszej analizie w ramach późniejszego modelowania i symulacji PopPK (patrz rozdz. 7.1.2), mających na celu wsparcie dawkowania leku Buccolam® u dorosłych na podstawie ekstrapolacji z wykazanej skuteczności u dzieci. Metryki PK (AUC i C_{max}) populacji pediatrycznej zostały wyodrębnione z symulacji modelu PopPK (dla preparatu Buccolam® w populacji pediatrycznej w ramach badania klinicznego MID001 (patrz rozdz. 7.1.3).

7.1.1 LESVIBUCCO

Schemat i metody badania

LESVIBUCCO/23/BQ-3 to randomizowane, zaślepienie laboratoryjnie badanie biodostępności, porównujące stosowanie roztworu midazolamu podawanego przez błonę śluzową jamy ustnej (BCM) w dawce 15 mg (Buccolam® 7,5 mg/1,5 mL) ze stosowaniem midazolamu w postaci roztworu do iniekcji (IM) w dawce 10 mg (Hypnovel® 10 mg/2 mL) u 22 zdrowych dorosłych uczestników na czczo w schemacie *crossover*. Dodatkowo oceniono bezpieczeństwo i tolerancję midazolamu w postaci roztworu do stosowania przez błonę śluzową jamy ustnej w porównaniu z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników. Zbadano również wpływ wieku i wskaźnika BMI na farmakokinetykę midazolamu.

23 dorosłych uczestników (16 kobiet i 7 mężczyzn, w wieku 18-68 lat, BMI 23,2-31,8) zostało zakwalifikowanych do randomizacji i otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego produktu. Dwóch uczestników przedwcześnie przerwało udział w badaniu po pierwszym podaniu (test n=1, referencja n=1) z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE). W związku z tym 21 uczestników, którzy otrzymali zarówno produkt testowy, jak i referencyjny, stanowi populację analizy porównawczej biodostępności.

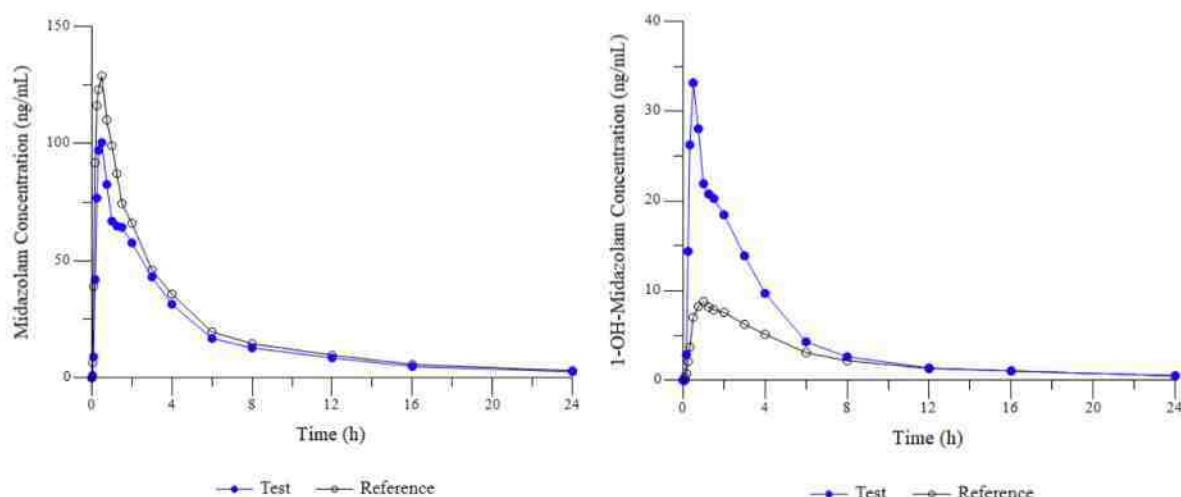
Produkt testowy (Buccolam® 15 mg (7,5 mg/1,5 ml) roztwór do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej) podawano bezpośrednio do jamy policzkowej (przestrzeń między dziąsłem a policzkiem) przy użyciu strzykawki o pojemności 1,5 ml. Produkt referencyjny (Hypnovel® 10 mg (10 mg/2 ml); nazywany dalej jako IM (ang. *intramuscular midazolam*) roztwór do wstrzykiwań) podawano domięśniowo w środkową zewnętrzną część uda. Uczestnicy otrzymywali oba badane produkty po nocnym poście trwającym co najmniej 10 godzin.

W każdej fazie badania zaplanowano pobranie 19 próbek krwi żyłnej (o objętości 6 ml każda), w momentach: przed podaniem dawki (t=0 h) oraz od 2 minut do 24 godzin po podaniu dawki. Próbkę pobierano, jeśli to możliwe, za pomocą kaniuli umieszczonej w żyłę kończyny górnej uczestnika.

Wyniki

Średnie profile stężenia leku w osoczu w funkcji czasu uzyskane w badaniu LESVIBUCCO/23/BQ-3 przedstawiono na Ryc. 21. Parametry farmakokinetyczne oraz statystyki podsumowujące zaprezentowano w Tab. 32 i Tab. 33 dla midazolamu oraz w Tab. 34 i Tab. 35 dla 1-hydroksymidazolamu.

Ryc. 21. Arytmetyczne średnie stężenia midazolamu (po lewej) i 1-hydroksymidazolamu (po prawej) w osoczu w funkcji czasu po podaniu preparatu Buccolam® (tj. test) i Hypnovel® (tj. reference) (N=22).



Tab. 32. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla midazolamu, średnia arytmetyczna (SD).

Parametr farmakokinetyczny	BCM, N=22	IM, N=22
$AUC_{(0-t)}$, ng·h/ml	392,50 (87,08)	474,27 (104,82)
$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	420,76 (103,76)	509,40 (122,87)
C_{max} , ng/ml	130,85 (53,19)	142,95 (38,32)
t_{max} , h (min.-max.)	0,50 (0,25-3,00)	0,42 (0,08-1,50)

$AUC_{(0-t)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, pobranej w próbkach w czasie 0-t, od czasu; $AUC_{(0-\infty)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi ekstrapolujące końcowy okres eliminacji; C_{max} - maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych - bez interpolacji; t_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku - uzyskany bezpośrednio z danych bez interpolacji.

Tab. 33. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla midazolamu, średnia arytmetyczna (SD) (N=21).

Parametr farmakokinetyczny	BCM vs IM, średnia geometryczna (%)	90%CI	ISCV (%)
$AUC_{(0-t)}$, ng·h/ml	82,04	76,30 - 88,21	13,6
C_{max} , ng/ml	86,23	70,63 - 105,28	38,7

90%CI - 90%-owy przedział ufności (ang. 90% confidence interval); $AUC_{(0-t)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, pobranej w próbkach w czasie 0-t, od czasu; ISCV - współczynnik zmienności wewnątrzsobniczej (ang. Intra-Subject Coefficient of Variation); C_{max} - maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych - bez interpolacji.

Tab. 34. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla 1-hydroksymidazolamu, średnia arytmetyczna (SD).

Parametr farmakokinetyczny	BCM, N=22	IM, N=22
$AUC_{(0-t)}$, ng·h/ml	106,61 (37,84)	55,28 (16,98)
$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	117,03 (38,53**)	67,59 (20,46**)
C_{max} , ng/ml	45,78 (27,08)	9,81 (4,18)

Parametr farmakokinetyczny	BCM, N=22	IM, N=22
t_{max} , h* (min.-max.)	0,75 (0,33-3,00)	1,00 (0,25-3,00)

$AUC_{(0-t)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, pobranej w próbkach w czasie 0-t, od czasu; $AUC_{(0-\infty)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi ekstrapolujące końcowy okres eliminacji; C_{max} - maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych - bez interpolacji; t_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku - uzyskany bezpośrednio z danych bez interpolacji.

* Przedstawione średnie wartości t_{max} są tożsame z medianami; ** wyniki dla N=21 w grupie BCM oraz N=20 w grupie IM.

Tab. 35. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla 1-hydroksymidazolamu, średnia arytmetyczna (SD) (N=21).

Parametr farmakokinetyczny	BCM vs IM, średnia geometryczna (%)	90%CI	ISCV (%)
$AUC_{(0-t)}$, ng·h/ml	189,77	174,28 - 206,64	16,0
C_{max} , ng/ml	420,17	334,32 - 528,08	44,8

90%CI - 90%-owy przedział ufności (ang. *90% confidence interval*); $AUC_{(0-t)}$ - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, pobranej w próbkach w czasie 0-t, od czasu; ISCV - współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej (ang. *Intra-Subject Coefficient of Variation*); C_{max} - maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych - bez interpolacji.

Bezpośrednie wyniki przeprowadzonego badania nie są wystarczające do przeprowadzenia porównania biodostępności pomiędzy produktem Buccolam® a produktem Hypnovel® w zakresie szybkości i stopnia wchłaniania midazolamu po jednorazowym podaniu w warunkach postu. Jednak uzyskane dane farmakokinetyczne zostały poddane dalszej analizie w ramach późniejszego modelowania i symulacji PopPK przeprowadzonej przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca zaktualizował sekcję dotyczącą właściwości farmakokinetycznych, włączając dane dla dorosłych z badania LESVIBUCCO/23/BQ-3 w następujący sposób: symulowane parametry farmakokinetyczne dla zalecanych dawek u dzieci w wieku od 3 miesięcy do mniej niż 18 lat, oparte na populacyjnym badaniu farmakokinetycznym, jak również parametry farmakokinetyczne dla zalecanych dawek u dorosłych, oparte na badaniu biodostępności przeprowadzonym u zdrowych dorosłych, przedstawiono w tabelarycznej formie poniżej.

Tab. 36. Symulacja PopPK przeprowadzona na podstawie wyników badania LESVIBUCCO w odniesieniu do poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, dawki oraz wieku chorych.

Dawka	Wiek	Parametr	średnia (SD)
2,5 mg	3 mies. - 1 rok	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	168 (98)
		C_{max} , ng/ml	104 (46)
5 mg	1 rok - 5 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	242 (116)
		C_{max} , ng/ml	148 (62)
7,5 mg	5 lat - 10 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	254 (136)
		C_{max} , ng/ml	140 (60)
10 mg	10 lat - 18 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	189 (96)
		C_{max} , ng/ml	87 (44)
	>18 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	420,76 (104)
		C_{max} , ng/ml	130,85 (53)

Na podstawie symulacji przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania farmakokinetycznego, dotyczące oceny poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, można wnioskować, że dawka 10 mg u wszystkich dorosłych prowadzi do podobnej ekspozycji, jak w przypadku wszystkich grup wiekowych dzieci przy ich odpowiednich dawkach terapeutycznych.

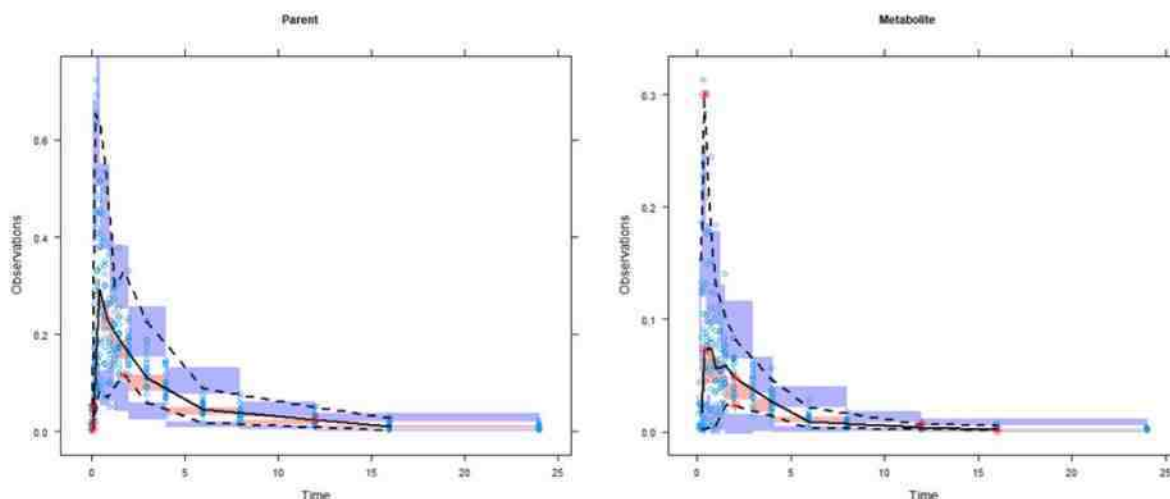
7.1.2 Symulacja popPK

Badanie modelowania populacyjnej farmakokinetyki (popPK) dla midazolamu i 1-hydroksymidazolamu z wykorzystaniem danych z badania LESVIBUCCO/23/BQ-3 zostało przeprowadzone w celu określenia dawki dla dorosłych.

Dane dotyczące substancji czynnej i metabolitu z badania LESVIBUCCO/23/BQ-3 testowanej formułacji (Buccolam®) zostały wykorzystane do opracowania modelu farmakokinetycznego, który wyjaśnia zachowanie midazolamu i jego metabolitu 1-hydroksymidazolamu w osoczu po podaniu preparatu Buccolam® w dawce 15 mg u dorosłych.

Łącznie u 22 uczestników analizy farmakokinetycznej oceniano dane farmakokinetyczne w okresie stosowania testowanej formułacji. Podstawowe dane demograficzne ocenianej populacji: 72,2% populacji stanowiły kobiety, mediana wieku 32 lata (w zakresie od 18 do 68) oraz masy ciała wynosiła od 61 do 92,3 kg. 4 z tych uczestników stanowiły osoby starsze ≥ 60 lat, z czego 3 miały ≥ 65 lat, a 7 osób było otyłych ($BMI > 29$). U tych pacjentów, zarówno dla midazolamu, jak i 1-hydroksymidazolamu, 418 obserwacji kwalifikowało się do włączenia do populacyjnego modelu farmakokinetycznego.

Ryc. 22. Zasymulowanych dane z oryginalnego zestawu danych (n=22).



Otwarte kółka, stężenia obserwowane; czarna ciągła linia, mediana; dolne i górne przerywane linie, 5. i 95. percentyl z 500 zasymulowanych danych, odpowiednio; zacięte obszary, 95% przedziały ufności dla zasymulowanej przewidywanej mediany (fioletowy), 5. percentyl (niebieski) i 95. percentyl (niebieski) utworzone z 500 zasymulowanych zestawów danych uczestników z oryginalnego zestawu danych.

Ogólnie rzecz biorąc, wykresy diagnostyczne nie ujawniły żadnych błędów w specyfikacji modelu. Model dobrze odwzorowywał tendencję centralną danych i uznano go za odpowiedni do generowania symulacji.

Ostateczny model popPK został użyty do symulacji ekspozycji na midazolam u dorosłych po podaniu 10 i 15 mg oraz porównany z ekspozycjami na midazolam z preparatu Buccolam® w populacji pediatrycznej. Metryki farmakokinetyczne ($AUC_{0-\infty}$ i C_{max}) populacji pediatrycznej zostały wyodrębnione z symulacji modelu popPK Buccolam® w pediatrii w badaniu MID001.

7.1.3 Badanie MID001

Badanie MID001 zostało przeprowadzone na 50 pacjentach pediatrycznych (w wieku od 3 miesięcy do <18 lat; 37 mężczyzn i 13 kobiet), którzy przechodzili rutynowe operacje i wymagali premedykacji midazolamem. Próbkę krwi pobierano od czasu zerowego do 8 godzin po podaniu dawki lub tuż przed usunięciem kaniuli (którekolwiek z tych zdarzeń miało miejsce później). Maksymalnie 4 próbki krwi pobierano od dzieci poniżej 2. roku życia, a 6 próbek od dzieci powyżej 2. roku życia. Pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę 0,2 mg/kg Buccolam® (do maksymalnej dawki 10 mg [2 ml]) drogą podpoliczkową. Symulowane metryki farmakokinetyczne dla zalecanego dawkowania u dzieci w wieku od 3 miesięcy do <18 lat zostały przedstawione w Tab. 37.

Tab. 37. Parametry farmakokinetyczne dla zalecanego dawkowania u dzieci w wieku od 3 miesięcy do poniżej 18 lat (badanie MID001).

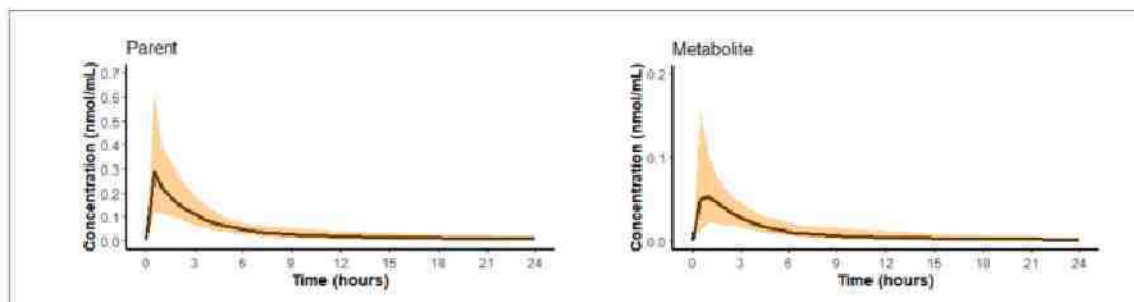
Dawka	Wiek	Parametr	Średnia	SD
2,5 mg	3 mies.<1 rok	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	168	98
		C_{max} , ng/ml	104	46
5 mg	1 rok< 5 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	242	116
		C_{max} , ng/ml	148	62
7,5 mg	5 lat< 10 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	2,54	136
		C_{max} , ng/ml	140	60
10 mg	10 lat< 18 lat	$AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml	189	96
		C_{max} , ng/ml	87	44

Prognozy dla dorosłych zostały podzielone na trzy podgrupy populacyjne zgodnie z cechami demograficznymi, mianowicie: osoby starsze (wiek ≥ 65), otyłe ($BMI > 29$) oraz osoby dorosłe o normalnej masie ciała (wiek $18 < 65$, $BMI < 29$). Krzywe stężeń w osoczu w funkcji czasu po podaniu preparatu Buccolam® 15 mg dla dorosłych przedstawiono z uwzględnieniem podziału według BMI i wieku, z różną liczbą próbek od $n=42$ do $n=458$. Dodatkowo przeprowadzono prognozy dla jednej dawki preparatu Buccolam® 10 mg i 15 mg u dorosłych oraz 5 mg, 7,5 mg i 10 mg u dzieci w zależności od wieku.

Krzywe stężeń w osoczu w funkcji czasu u dorosłych po podaniu leku Buccolam® 15 mg pokazano na Ryc. 23. (klasyfikacja według BMI, kontrolowany wiek) oraz na Ryc. 24 (klasyfikacja według wieku, kontrolowana masa ciała). Wyniki symulacji powierzchni pod krzywą stężeń w osoczu w funkcji czasu od czasu zerowego do nieskończoności ($AUC_{(0-\infty)}$) oraz maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) dla dawki 10 mg i 15 mg preparatu Buccolam® przedstawiono na Ryc. 25.

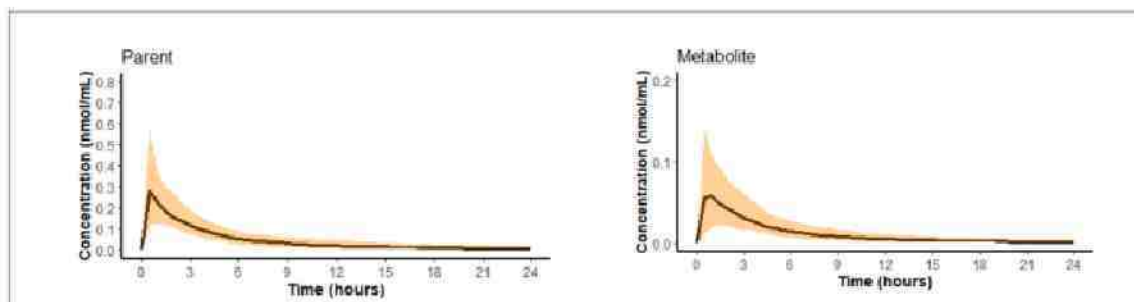
Ryc. 23. Symulacja stężenia w osoczu w funkcji czasu dla preparatu Buccolam® 15 mg, stosowanego u dorosłych w zależności od BMI (BMI<29 i BMI>29).

Obese: BMI>29, Age(controlled), WT>85, n=115



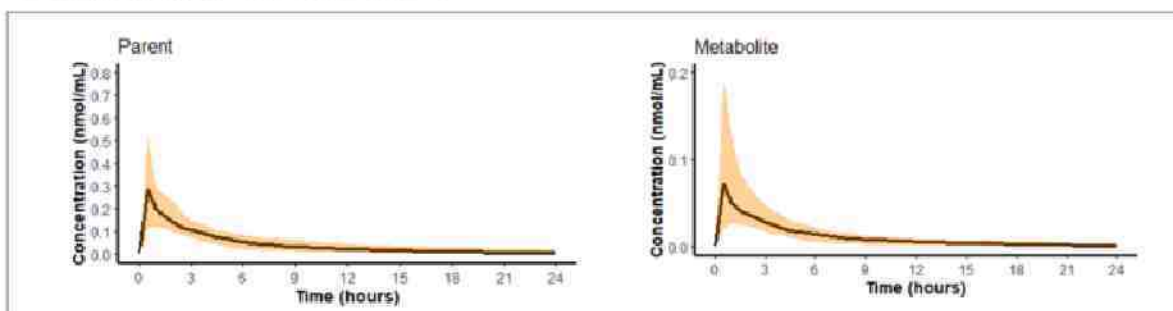
Normal weight: BMI<29, Age(controlled), WT<=85, n=133

50% Median (black) and 95% prediction intervals (orange)

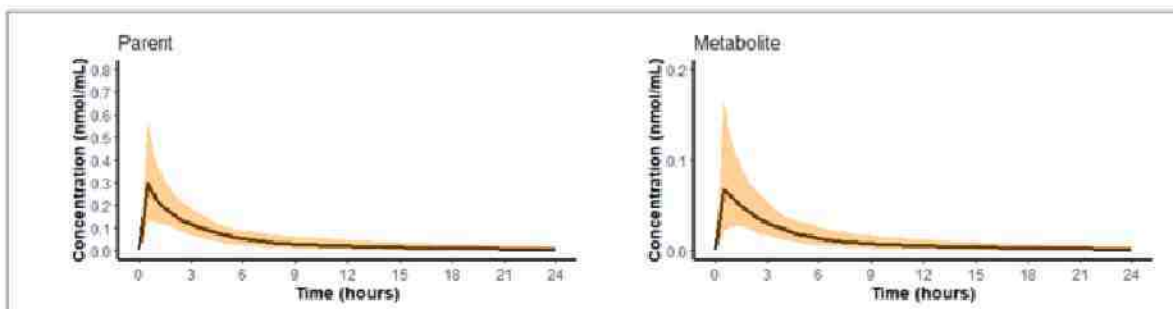


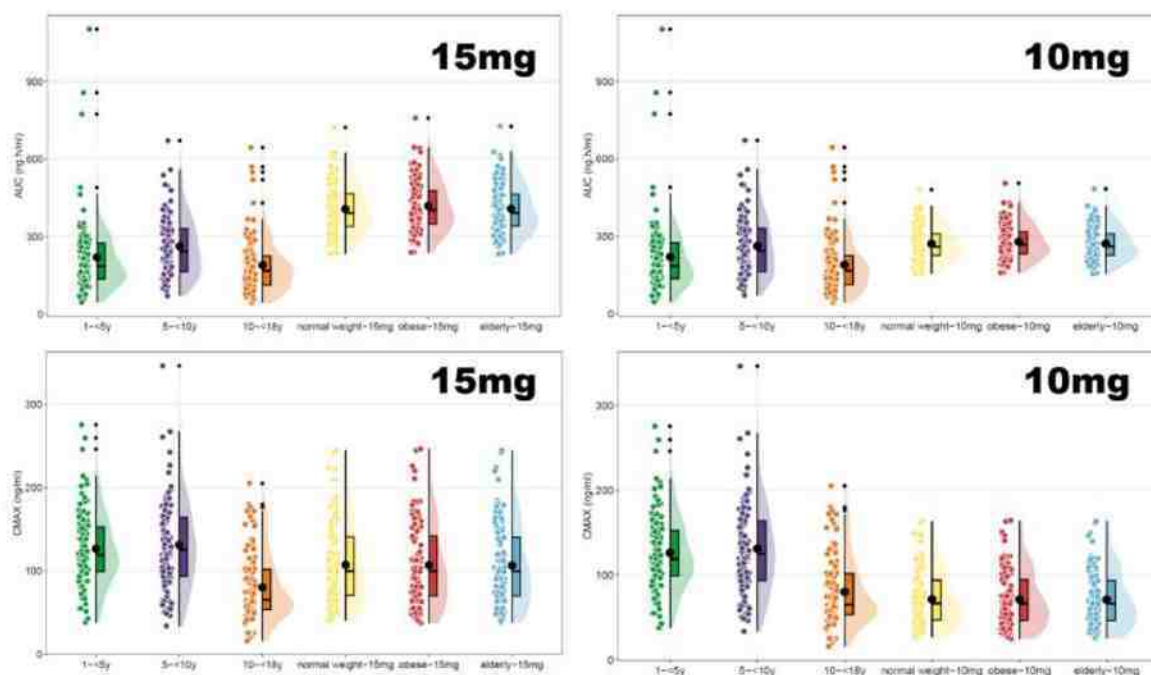
Ryc. 24. Symulacja stężenia w osoczu w funkcji czasu dla preparatu Buccolam® 15 mg, stosowanego u dorosłych w zależności od wieku (<65 i ≥65).

Old: BMI (controlled), Age≥65, WT (controlled), n=42



Young: BMI (controlled), Age<65, WT (controlled), n=458



Ryc. 25. Symulacja krzywych AUC i C_{max} dla populacji dorosłych i dzieci.

Osoby starsze (wiek ≥ 65), otyłe (BMI >29) oraz dorośli o prawidłowej masie ciała (wiek 18- <65 , BMI <29).

Wnioskodawca w swojej dokumentacji popPK (stwierdza: „Zalecana dawka midazolamu podjęzykowego dla nastolatków (10 mg) jest równa niezarejestrowanej na tamten moment (*off-label*) dawce podjęzykowej dla dorosłych (10 mg), jak zaleca wiele krajowych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrych napadów oraz jak odzwierciedlają to kluczowe i wspierające opublikowane badania kliniczne u dorosłych, opisujące stosowanie i skuteczność dawki 10 mg midazolamu podawanego podjęzykowo w celu zakończenia napadu u dorosłych (patrz rozdz. 5 i rozdz. 6). Ogólnie, na podstawie powyższych symulacji i opisanych rozważań, dawka 10 mg została uznana jako optymalna, skuteczna i bezpieczna u dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi”.

7.2 Fraga 2014

W badaniu Fraga 2014 autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę danych, pochodzących od 21 pacjentów, którym przepisano midazolam podawany podjęzykowo w dwóch szpitalach trzeciego stopnia referencyjności w Barcelonie. Charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Charakterystyka chorych w badaniu Fraga 2014.

Charakterystyka	BCM, N=21
średni wiek, lata (zakres)	33,38 (12-57)
rodzaj padaczki, n (%)	
padaczka ogniskowa	19 (90)
padaczka uogólniona objawowa	2 (10)

Charakterystyka	BCM, N=21
częstość występowania napadów, n (%)	
1x w tygodniu	12 (57)
częstość występowania napadów klastrowych, n (%)	
1 raz w miesiącu	8 (38)
1 raz w tygodniu	3 (15)
codziennie	2 (10)
średnia liczba stosowanych leków przeciwpadaczkowych, n (%)	2,8
przebyte zabiegi chirurgiczne, dotyczące leczenia napadów, n (%)	
wszczepienie stymulator nerwu błędnego	8 (38)
stymulator mózgu	1 (5)

Spośród 21 pacjentów, którym przepisano midazolam podawany podjęzykowo (w dawce 10 mg), 13 zastosowało lek. Sześciu z nich (6/13) zgłosiło natychmiastową skuteczność w zakresie przerywania napadów, pięciu (5/13) odnotowało skuteczność w czasie od 5 do 30 minut po podaniu, a u dwóch pacjentów (2/13) skuteczność nie została oceniona (z powodu zastosowania leku w okresie po napadzie u jednego pacjenta i trudności z podaniem u drugiego). Napady nawróciły tylko u dwóch pacjentów. Jako działania niepożądane większość pacjentów zgłaszała senność, a jeden pacjent doświadczył paradoksalnej bezsenności, mimo że napady zostały opanowane.

W porównaniu z innymi, wcześniej stosowanymi lekami (głównie diazepamem *p.r.*), 8 pacjentów preferowało midazolam podawany podjęzykowo ze względu na skuteczność i łatwość w użyciu, 2 pacjentów zgłosiło konieczność podania dodatkowej dawki, a 3 pacjentów preferowało inne opcje ze względu na nieprzyjemny smak lub wyciek leku podczas podania. 10 pacjentów (76,9%) zadeklarowało gotowość do ponownego użycia tego leku.

Podsumowując, na podstawie wyników badania można wnioskować, że midazolam podawany podjęzykowo jest użyteczną i wygodną opcją terapeutyczną w leczeniu napadów klastrowych u dorosłych. Okazał się skuteczny w przerywaniu napadów, dobrze tolerowany przez pacjentów i łatwy w użyciu.

7.3 Mukhopadhyay 2013

Badanie Mukhopadhyay 2013 to badanie dotyczące oceny stosowania leków ratunkowych w przypadku przedłużających się napadów padaczkowych z perspektywy osób z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką. Zgodnie z przedstawionymi w publikacji danymi, u 14%-24% chorych z niepełnosprawnością umysłową w przebiegu całego życia wystąpi padaczka.

Pacjenci z niepełnością umysłową i przedłużonymi napadami padaczkowymi, uwzględnieni w badaniu pochodzili z miast w hrabstwie Essex w Wielkiej Brytanii oraz byli pod opieką Specjalistycznych Usług Wsparcia dla Osób z Niepełnosprawnością Intelektualną w Braintree

i Colchester, które na tamten moment były częścią *North East Essex PCT NHS Trust*. W Braintree (w tamtym momencie) działała specjalistyczna miesięczna poradnia padaczkowa prowadzona przez zespół psychiatryczny, w którego skład wchodziły również pielęgniarki środowiskowe odpowiedzialne za opiekę nad poszczególnymi pacjentami. Colchester ma podobną strukturę, ale pacjenci są przyjmowani w ramach rutynowych poradni, a nie specjalistycznej poradni padaczkowej. Dodatkowo Colchester korzysta z usług dedykowanej pielęgniarki specjalizującej się w padaczce, która prowadzi własne konsultacje, odgrywając kluczową rolę w monitorowaniu i koordynacji pracy różnych specjalistów.

W ramach badania przygotowano dwie ankiety. Pierwsza była skierowana do kierowników domów opieki i składała się z pięciu pytań mających na celu ustalenie liczby osób z padaczką w ich domach opieki, planów opieki dla pacjentów, szkoleń personelu oraz szczegółów dotyczących protokołu podawania leków ratunkowych i ich stosowania w ciągu ostatniego roku. Druga ankieta była przeznaczona dla opiekunów lub krewnych będących głównymi opiekunami i zawierała osiem pytań mających na celu ocenę adekwatności szkoleń, częstotliwości stosowania leków ratunkowych, ich doświadczeń/ocen różnych rodzajów leków według różnych parametrów oraz ogólnych preferencji. Z uwagi na to, że była to ankieta oceniająca jakość usług, nie wymagana była zgoda centralnej komisji etycznej., jednak przed rozpoczęciem zbierania danych uzyskano wcześniejszą zgodę od Komitetu Audytu *North East Essex PCT*, w którego obszarze działania przeprowadzono badanie. Kwestionariusze zostały wysłane do kierowników domów opieki oraz krewnych w wymienionym wyżej obszarze. Kierownicy domów opieki zostali poproszeni o przekazanie drugiego kwestionariusza personelowi opiekuńczemu w ich placówkach. Kwestionariusz był anonimowy.

Wskaźnik odpowiedzi od kierowników domów opieki w Braintree wyniósł 63% (22/35), a od krewnych/opiekunów 64% (9/14), co dało ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 63% (31/49). Podobnie, wskaźnik odpowiedzi od kierowników domów opieki w Colchester wyniósł 62% (36/58), a od krewnych/ opiekunów 55% (6/11), co dało ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 61% (42/69).

U większości pacjentów stosowano protokół z BCM w porównaniu do protokołu z PRD. Warto zauważyć, że lekarze rodzinni przepisywali midazolam podjęzykowy, mimo że nie był on licencjonowany. Odzwierciedla to ich zaufanie do specjalistycznych usług wsparcia dla osób z niepełnosprawnością intelektualną oraz rolę tych usług w aktywnym wspieraniu pacjentów z padaczką w stosowaniu leków ratunkowych.

Leki ratunkowe były aktywnie podawane przez znaczną część opiekunów. Służby ratunkowe były wzywane pomimo stosowania leków ratunkowych jedynie w kilku przypadkach, co było głównie związane z przyczynami wtórnymi, takimi jak uraz głowy, przedłużające się napady wywołane infekcją czy skargi pacjentów na zawroty głowy. Nie miało to związku z brakiem kontroli napadów ani skutkami ubocznymi leków.

Wyniki ankiety skierowanej do kierowników domów opieki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 39. Wyniki ankiety skierowanej do kierowników domów opieki w badaniu Mukhopadhyay 2013.

Charakterystyka	Pacjenci z padaczką, N=140
posiadanie protokołu, dotyczącego postępowania w padaczce, n (%)	
tak	84 (60)
nie	56 (40)
protokół uwzględniający stosowanie PRD, n (%)	11
stosowanie PRD w ciągu ostatniego roku, n (%)	7
liczba podań PRD, e	17
protokół uwzględniający stosowanie BCM, n (%)	32
stosowanie BCM w ciągu ostatniego roku, n (%)	13
liczba podań BCM, e	46
Charakterystyka	Personel medyczny
personel przeszkolony w stosowaniu PRD i BCM, n (%)	183
personel przeszkolony w stosowaniu BCM, n (%)	186
personel przeszkolony w stosowaniu PRD, n (%)	59
zastosowanie PRD i BCM przez personel medyczny w ciągu ostatnich 12 mies., e	14
zastosowanie BCM przez personel medyczny w ciągu ostatnich 12 mies., e	37
zastosowanie PRD przez personel medyczny w ciągu ostatnich 12 mies., e	10

Wyniki ankiety skierowanej do opiekunów chorych w sposób tabelaryczny zaprezentowano poniżej.

Tab. 40. Wyniki ankiety skierowanej do opiekunów chorych w badaniu Mukhopadhyay 2013.

Charakterystyka	Opiekunowie
Świadomość padaczki i stosowanie leków ratunkowych	N=117
tak, n (%)	17
tylko stosowanie leków ratunkowych, n (%)	79 (68)
PRD i BCM	32
BCM	34
PRD	13
tylko świadomość padaczki, n (%)	17 (14)
nie, n (%)	21 (18)
Przebycie odpowiedniego szkolenia dotyczącego padaczki	N=96 (79+17)
tak, n (%)	92 (96)
nie, n (%)	4 (4)
Regularne uzupełnianie wiedzy na temat opieki nad osobą z padaczką, N=96 (79+17)	
tak, n (%)	54 (56)
w ciągu ostatniego roku	16

>1 roku	18
brak odpowiedzi	20
nie, n (%)	42
Zastosowanie leków ratunkowych przez opiekunów w ciągu ostatnich 12 mies., n (%)	N=23*
zastosowanie PRD i BCM	3
zastosowanie BCM	14
zastosowanie PRD	6
Wezwanie służb ratunkowych pomimo podania następujących leków:	
BCM, n (%)	2
PRD, n (%)	5

*Nie wszyscy opiekunowie, którzy stosowali leki ratunkowe, odpowiedzieli na ankietę.

Opiekunów poproszono o ocenę stosowania BCM i PRD według określonych parametrów, jak przedstawiono w Tab. 41, w przypadku osób stosujących wyłącznie jeden rodzaj leku ratunkowego. Opiekunowie, którzy stosowali oba rodzaje leków ratunkowych, zostali poproszeni o porównanie, który z nich był lepszy według określonych parametrów, jak wskazano w Tab. 42.

Większość opiekunów, którzy stosowali wyłącznie BCM lub wyłącznie PRD, uznała oba leki za łatwe do podania (90% vs 68%), szybko działające (65% vs 80%) i pozbawione uciążliwych skutków ubocznych (63% vs 80%). 95% opiekunów stosujących BCM uważało go za społecznie akceptowalny w porównaniu do 40% stosujących PRD.

W przypadku opiekunów, którzy stosowali obydwie opcje terapeutyczne, BCM został oceniony znacznie lepiej w zakresie każdego z ocenianych parametrów (patrz Tab. 42). Zapytani o preferencje, 26 z 27 opiekunów, którzy odpowiedzieli na to pytanie, preferowało midazolam podawany podjęzykowo od diazepam podawanego doodbytniczo.

Tab. 41. Opinie opiekunów na temat leków ratunkowych u osób, które stosowały wyłącznie midazolam podjęzykowy lub wyłącznie diazepam doodbytniczy w badaniu Mukhopadhyay 2013.

	BCM, N=40			RCD, N=25		
	tak	nie	nie wiem	tak	nie	nie wiem
Łatwe użycie	36 (90%)	0	4 (10%)	17 (68%)	7 (28%)	1 (4%)
Spółeczna akceptacja	38 (95%)	0	2 (5%)	10 (40%)	14 (56%)	1 (4%)
Szybkie działanie	26 (65%)	3 (7%)	11 (28%)	20 (80%)	3 (12%)	2 (8%)
Efekty uboczne	3 (7%)	25 (63%)	12 (30%)	1 (4%)	20 (80%)	4 (16%)

Tab. 42. Porównanie leków ratunkowych przez opiekunów: midazolam podjęzykowy vs diazepam doodbytniczy w badaniu Mukhopadhyay 2013.

BCM	Lepszy	Gorszy	Porównywalny	Brak komentarza
Wygoda administracji	16	0	0	7
Inwazyjność	16	0	0	7

Kwestie płci	15	0	1	7
Początek działania	15	0	0	8
Skuteczność	12	1	2	8
Efekty uboczne	14	0	1	8
Czas trwania	14	0	1	8
Kwestie zgody	12	0	3	8
Doświadczenia w użyciu	15	0	0	8
Akceptowalność społeczna	16	0	0	7
Ogólne preferencje	BCM, N=26 (96%)		RCD, N=1 (4%)	

Podsumowując, wyniki badania Mukhopadhyay 2013 wyraźnie podkreślają gotowość i preferencje opiekunów do stosowania BCM. Jak w przypadku innych tego typu badań, nieuniknione jest występowanie błędu odpowiedzi, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników. Jednakże wskaźnik odpowiedzi w tej ankiecie był dość wysoki (62%), a ponad 90% respondentów wyraziło preferencję dla midazolamu podawanego podpoliczkowego w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo. Na tej podstawie można stwierdzić, że większość opiekunów preferowała BCM jako lek ratunkowy. Należy jednak zauważyć, że niski wskaźnik odpowiedzi od domów opieki, które miały jednego lub żadnego pacjenta z padaczką, może sugerować brak doświadczenia opiekunów w wypełnianiu kwestionariusza.

Autorzy analizowanego badania podkreślają, że lekarze i organizacje odpowiedzialne za wytyczne dotyczące leczenia napadów drgawkowych powinny uwzględnić opinie opiekunów, którzy wyraźnie preferowali midazolam podawany podpoliczkowo, którego stosowanie charakteryzuje się wieloma zaletami w porównaniu do stosowania diazepam podawanego doodbytniczo, w zakresie aspektów takich jak na przykład: wygoda podania, inwazyjność procedury, kwestie płciowe, akceptowalność społeczna, zgoda pacjenta oraz czas działania, nie wykazując przy tym żadnych szczególnych wad. Opinie opiekunów powinny odgrywać znaczącą rolę w podejmowaniu decyzji dotyczących opieki nad pacjentami, zwłaszcza tymi, którzy nie są w stanie samodzielnie decydować o swoim leczeniu i są szczególnie wrażliwi.

8 Wyniki dla populacji pediatrycznej

Ze względu na to, że badania przeprowadzone w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi wiążą się z pewnymi ograniczeniami oraz fakt, że EMA w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych (LESVIBUCCO) rozszerzono raport o dane dotyczące populacji pediatrycznej.

Midazolam (Buccolam®) był już oceniany przez AOTMiT w 2022 r. (zlecenie nr 4/2022; EMA 2024 assessment report) i jest obecnie refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające - midazolam w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ). W niniejszym rozdziale przedstawiono główne wyniki i wnioski, pochodzące ze wspomnianego zlecenia. Przeprowadzono również aktualizację przeglądu systematycznego, uwzględnionego w ramach zlecenia z 2022 r. W tym celu wyniki otrzymane na podstawie strategii przedstawionej w rozdz. 3.3 przejrano pod kątem badań przeprowadzonych w populacji dziecięcej (kryteria włączenia i wykluczenia patrz rozdz. 8.1; metody spójnie z analizami w populacji dorosłych - patrz rozdz. 3.4, 3.5, 3.6, 3.7) opublikowanych od dnia przeprowadzenia poprzedniego przeglądu tj. 16 listopada 2021 r. do dnia 20 lutego 2025 r.

8.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz wybranego komparatora. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

8.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- niemowlęta, dzieci, małe dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat), u których występują przedłużone, ostre napady drgawkowe;

Interwencja (I):

- midazolam podawany podpoliczkowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego⁴ (Buccolam ChPL).

⁴ Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zazwyczaj stosowane dawki midazolamu w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci są następujące: od 6 miesiąca do <1 rok - 2,5 mg; od 1 roku do <5 lat - 5 mg; od 5 lat do <10 lat - 7,5 mg; od 10 lat do <18 lat - 10 mg.

Komparatory (C):

- diazepam podawany doustnie.

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- odpowiedź na leczenie - przerwanie napadu drgawkowego,
- czas do momentu zatrzymania napadu drgawkowego

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane (w szczególności depresja oddechowa).

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo w analizowanej populacji chorych (dzieci z napadami drgawkowymi).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji dzieci z napadami drgawkowymi.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

8.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;

- 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;
- $\geq 50\%$ populacji stanowią osoby w wieku ≥ 18 lat;
- 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.

8.2 Wyniki przeglądu systematycznego

8.2.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji dzieci z napadami drgawkowymi, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 20 lutego 2025 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 10 publikacji, spośród których 3 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 8 opracowań wtórnych: Appleton 2008, Brigo 2015a, Brigo 2015b, Haut 2016, Jain 2016, McMullan 2010, McTague 2018, Hasan 2022.

Appleton 2008

Celem opracowania wtórnego **Appleton 2008** 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. W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili przegląd systematyczny w bazach: *the Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register*, *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i MEDLINE. Poszukiwano badań klinicznych, zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych, w których porównywano stosowanie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu drgawek, w tym stanu padaczkowego, u dzieci. Wyszukiwanie zostało

przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 4 badania, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 przedstawione w opracowaniu wtórnym Appleton 2008 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 8.3).

Brigo 2015a

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Brigo 2015a** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu podawanego donosowo w porównaniu z midazolem podawanym podpoliczkowo w leczeniu wczesnego stanu padaczkowego poprzez porównanie pośrednie z zastosowaniem diazepam podawanego dożylnie i doodbytniczo jako komparatorów pośrednich. W tym celu autorzy badania przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z data odcięcia do 21 lipca 2015 r., który objął następujące bazy danych: MEDLINE, the *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), EMBASE oraz strony internetowe: ClinicalTrials.gov i LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/en/>). Przeprowadzono również przegląd referencji w zidentyfikowanych w ramach przeglądu sygnatycznych publikacjach oraz materiałów konferencyjnych opublikowanych w magazynach *Epilepsia* i *Epilepsy and Behavior*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących midazolam podawany donosowo lub podpoliczkowo z diazepamem podawany dożylnie lub doodbytniczo w populacji chorych z SE. Wykluczono badania nierandomizowane i badania bez grupy kontrolnej. Ostatecznie do analizy włączono 15 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Dla porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo włączono 5 badań, w których analizowano łącznie 769 napadów drgawkowych. Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych w przypadku zastosowania midazolamu niż diazepam (OR 1,78 [95%CI: 1,11; 2,85]).

Brigo 2015b

Celem opracowania wtórnego **Brigo 2015b** 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 tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa w bazach danych: the *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i MEDLINE. Poszukiwano również badań z rejestru *ClinicalTrials.gov*. Włączono badania przeprowadzone w populacji chorych (bez względu na wiek) z wczesnym stanem padaczkowym, zdefiniowanym jako napad drgawkowy trwający >5 minut lub drgawki w momencie przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym, i porównujące zastosowanie midazolamu i diazepam. Zidentyfikowano 733 publikacje, które oceniono pod kątem włączenia do przeglądu. Ostatecznie w metaanalizie uwzględniono 19 badań, w tym główne badanie RCT opisane w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w analizie ilościowej przeprowadzonej w badaniu Brigo 2015b są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz.8.3).

Haut 2016

Celem opracowania wtórnego **Haut 2016** 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. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia do 21 kwietnia 2015 r. w bazach danych: EMBASE i PubMed. Poszukiwano kontrolowanych randomizowanych i nierandomizowanych (prospektywnych lub retrospektywnych) badań, w których włączono chorych (bez względu na wiek) z napadami padaczkowymi lub o podłożu innym niż padaczka. Spośród 1 170 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu, do analizy włączono 75 badań, w tym badanie McIntyre 2005.

Autorzy badania Haut 2016 wskazują, że w ponad połowie badań uwzględnionych w przeglądzie, porównujących czas do przerwania napadu drgawkowego, wykazano szybsze działanie m. in. leków podawanych podjęzykowo niż leków podawanych dożylnie lub doodbytniczo. Dodatkowo w badaniu Ashrafi 2010 (badanie wykluczone z części głównej niniejszej analizy, opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdz. 7) 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. W tym celu autorzy badania przeprowadzili przegląd systematyczny z datą odcięcia do maja 2015 r. w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane* i *Google Scholar*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie leków przeciwdrgawkowych (midazolamu, diazepamu, lorazepamu i paraldehydu) w leczeniu ostrych napadów drgawkowych. Ostatecznie do przeglądu włączono 19 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w badaniu Jain 2016 są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 8.3). Wykazano większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych po podaniu midazolamu podawanego podjęzykowo niż diazepamowi we wlewkach doodbytniczych.

McMullan 2010

Celem opracowania wtórnego **McMullan 2010** 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. Przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia od 1 stycznia 1950 r. do 4 lipca 2009 r. w następujących bazach danych: 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. Przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych publikacji oraz abstraktów prezentowanych na konferencjach naukowych w latach 2006-2008. Poszukiwano badań porównujących midazolam z diazepamem w leczeniu stanu padaczkowego u dzieci lub dorosłych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Ostatecznie do przeglądu włączono 6 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie McMullan 2010 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz.8.3).

McTague 2018

Celem opracowania wtórnego **McTague 2018** 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. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia do 23 maja 2017 r. w następujących bazach danych: *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*. Przeprowadzony w badaniu McTague 2018 przegląd systematyczny stanowi aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w badaniu Appleton 2008 opisanym 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. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 18 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 przedstawione w opracowaniu wtórnym McTague 2018 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 8.3).

Hasan 2022

Celem metaanalizy sieciowej Hasan 2022 było porównanie różnych benzodiazepin oraz ich dróg podania na podstawie danych opublikowanych wyłącznie w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT). W badaniu uwzględniono 2263 dzieci, które zgłosiły się na oddział ratunkowy lub były pod opieką zespołu ratownictwa medycznego z epizodem drgawek i otrzymały benzodiazepinę jako leczenie pierwszego rzutu. W tym celu autorzy badania przeprowadzili przegląd systematyczny z datą odcięcia 28 stycznia 2022 r. w bazach danych: PubMed, Medline i *Cochrane*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, w których jako leczenie pierwszego rzutu trwających drgawek zastosowano dowolną benzodiazepinę oraz raportowano następujące wyniki: liczbę osób, u których nastąpiło skuteczne przerwanie drgawek, czas od podania leku do ustania drgawek, czas od przybycia pacjenta do zakończenia drgawek oraz wskaźnik nawrotów po pierwszym podaniu

przypisanej benzodiazepiny. Ostatecznie do przeglądu włączono 20 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w badaniu Hasan 2022 są zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy. Ponadto autorzy badania wskazują, że midazolam podawany podjęzykowo wykazywał najniższą średnią wartość nawrotów, wynoszącą 0,106 (0,084) spośród wszystkich ocenianych interwencji.

8.2.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu, brakiem przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówienia jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub oceny wpływu błędu publikacji. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 43. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Appleton 2008	Brigo 2015a	Brigo 2015b	Haut 2016	Jain 2016	McMullan 2010	McTague 2018	Hasan 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	częściowo tak	tak	tak	nie	nie	nie	tak	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Appleton 2008	Brigo 2015a	Brigo 2015b	Haut 2016	Jain 2016	McMullan 2010	McTague 2018	Hasan 2022
błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?								
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie	nie	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie	nie	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie	nie	tak	tak	nie	nie	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	tak	nie	nie

Ocena jakości badań wtórnych	Appleton 2008	Brigo 2015a	Brigo 2015b	Haut 2016	Jain 2016	McMullan 2010	McTague 2018	Hasan 2022
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

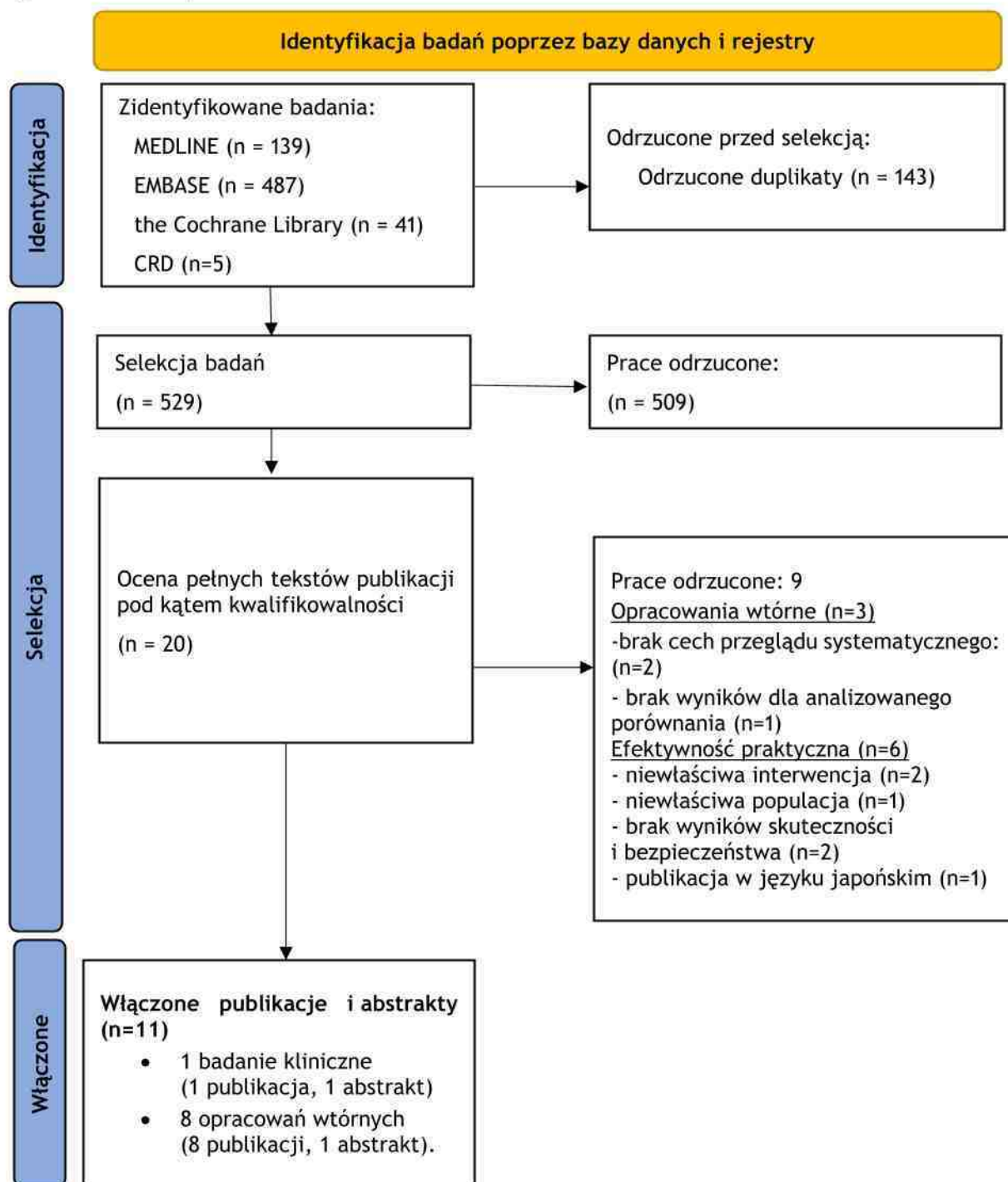
8.2.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do dnia 20 lutego 2025 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio midazolam podawany podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do szpitala (badanie McIntyre 2005). Badanie włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Ryc. 26 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji pediatrycznej (diagram QUOROM/PRISMA).



8.2.3 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie midazolam podawany podjęzykowo i diazepam podawany doodbytniczo (badania McIntyre 2005).

Badanie McIntyre 2005 to wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego, przyjętych do jednego z czterech szpitali w Wielkiej Brytanii. Badanie włączone do analizy przeprowadzono w grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych. Szczegółową charakterystykę chorych w badaniu włączonym do analizy przedstawiono w rozdz.8.2.6.

Dla każdego z czterech ośrodków uczestniczących w badaniu losowo wybierano cotygodniowe bloki leczenia midazolamem podawanym podjęzykowo lub diazepamem podawanym doodbytniczo. Sekwencja randomizacji była generowana przez pielęgniarkę z tabeli liczb losowych, a następnie przekazywana bezpośrednio personelowi oddziału ratunkowego. Wcześniejsze ustalenie harmonogramu dla każdego szpitala umożliwiło sprawne przejścia pomiędzy tygodniami.

Badanie dopuszczało włączenie jednego chorego więcej niż jeden raz ze względu na potencjalne opóźnienia w leczeniu w przypadku konieczności sprawdzenia przez klinicystów wcześniejszego uczestnictwa w badaniu. W związku z tym, do badania włączono 177 chorych i analizowano łącznie 219 napadów drgawkowych. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące rekrutacji do badania w poszczególnych ośrodkach z uwzględnieniem występowania więcej niż jednego napadu drgawkowego u jednego chorego.

Tab. 44. Proces rekrutacji do badania McIntyre 2005.

Szpital	Liczba przyjęć do szpitala z aktywnymi napadami drgawkowymi						
	1	2	3	4	5	6	Suma
AHCH	106	176	4	3	2	1	133
DCH	26	6	4	1	-	-	37
BCH	30	2	2	-	-	-	34
QMC	15	-	-	-	-	-	15
Łącznie	177 (81%)	25 (11%)	10 (5%)	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	219

AHCH - Alder Hey Children's Hospital; DCH - Derbyshire Children's Hospital; BCH - Birmingham Children's Hospital; QMC - Queen's Medical Centre.

Dawkowanie midazolamu i diazepamu w badaniu uzależnione było od wieku dziecka i zaprojektowane tak, aby podawać ok. 0,5 mg/kg masy ciała:

- w wieku od 3/6 do 12 miesięcy: 2,5 mg,
- w wieku od 1 roku do 4 lat: 5 mg
- w wieku od 5 do 9 lat: 7,5 mg,

- w wieku ≥ 10 lat: 10 mg.

Ze względu na różne drogi podania analizowanych leków (midazolam podpoliczkowo, diazepam doodbytniczo), badanie miało charakter otwarty, tj. osoby podające lek i oceniające odpowiedź na leczenie były świadome podawanego leku. Podejście, w którym wszystkie dzieci otrzymywałyby dwa preparaty (jeden podpoliczkowy, drugi doodbytniczy), z których tylko jeden byłby aktywny, zostało uznane za niewłaściwe ze względu na wprowadzenie dodatkowego opóźnienia w leczeniu oraz konieczność podania doodbytniczo placebo u ponad 100 dzieci.

Głównym punktem końcowym w badaniu włączonym do analizy była 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. W przypadku napadów drgawkowych trwających ponad 10 minut i ustalenia dostępu dożylnego podawano lorazepam dożylnie (100g/kg) i inne dodatkowe leki zgodnie z protokołem i wytycznymi danego szpitala. Podanie lorazepamu lub innego leku przeciwdrgawkowego klasyfikowano jako niepowodzenie leczenia analizowanym w badaniu lekiem.

Wyniki badania przedstawiono w dwóch wariantach: dla wszystkich analizowanych epizodów drgawkowych (łącznie 219 epizodów) oraz dla pierwszych epizodów drgawkowych u chorych włączonych do badania (łącznie 177 epizodów).

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 45. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji**	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
McIntyre 2005	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	równoległe	4 ośrodki w Wielkiej Brytanii	177 chorych, 219 napadów drgawkowych*	przyjęcie do szpitala, podanie jednego z dwóch badanych leków (wybranego losowo), a w przypadku nieustąpienia napadu drgawkowego w ciągu 10 minut podanie lorazepamu dożylnie	dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) przyjęte do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego	• midazolam: ok. 0,5 mg/kg^{***}, N=92 chorych, 109 napadów drgawkowych • diazepam: ok. 0,5 mg/kg^{***}, N=85 chorych, 110 napadów drgawkowych

*jeden chory mógł być przyjęty do szpitala z aktywnymi drgawkami więcej niż jeden raz; **brak dokładnych informacji dotyczących czasu obserwacji; rekrutacja do badania trwała około 172 tygodni; **2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥ 10 lat).

Tab. 46. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
McIntyre 2005	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez SEARCH. Dodatkowe wsparcie: <i>Derbyshire Children's Research Fund</i> i <i>Alder Hey Children's Hospital Research Funds</i> .	Tak	bd	Tak

bd - brak danych.

8.2.4 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznane i wysokie.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. W domenach: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” wykazano nieznane ryzyko błędu systematycznego, natomiast w domenie „Ukrycie kodu randomizacji” - wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Tab. 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	McIntyre 2005	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa.
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie	Brak ukrycia kodu randomizacji.*
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.**
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	Brak zaślepienia oceny efektów.**
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zgłoszonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

*w badaniu wskazano, że nie ukrywano przydziału przed personelem; **biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu (ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; ponadto ze względu na inne dogi podania obu leków zaślepienie badania nie było możliwe.

8.2.5 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu włączonym do analizy

Tab. 48. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
McIntyre 2005	• dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy, • przyjęcie do jednego z 4 ośrodków z aktywnym napadem drgawkowym,	• dzieci z przewlekłą epilepsją (padaczką),

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• brak ustalonego dostępu dożylnego	• dzieci, które otrzymały pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe*, • napady drgawkowego częściowe lub napady niedrgawkowe

*wykluczono chorych, którzy uzyskali m. in. lorazepam dożylnie lub paraldehyd doodbytniczo.

8.2.6 Charakterystyka populacji

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 podjęzykowo lub diazepam podawany doodbytniczo. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 219 epizodów drgawkowych u 177 chorych, w tym 109 epizodów (u 92 chorych) leczonych midazolem 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.

Mediana wieku chorych wyniosła 2 lata (IQR: 1; 5) w grupie midazolu 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.

W przypadku 157 (72%) epizodów drgawkowych u chorych występowały wcześniej napady drgawkowe oraz w przypadku 115 (53%) epizodów chorzy przyjmowali wcześniej leki przeciwpadaczkowe.

Epizody drgawkowe w badaniu sklasyfikowano jako: drgawki gorączkowe bez przyjmowania leków przeciwpadaczkowych (56, 26%), drgawki gorączkowe i stosowanie leków przeciwpadaczkowych (22, 10%), drgawki bez gorączki i stosowanie leków przeciwpadaczkowych (93, 42%). W przypadku epizodów sklasyfikowanych jako „inne” u 24 chorych nie występowały wcześniej napady drgawkowe lub nie określone stanu chorobowego będące przyczyną napadu.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego McIntyre 2005 uwzględnionego w niniejszej analizie w kontekście analizowanych epizodów drgawkowych.

Tab. 49. Charakterystyka chorych w badaniu McIntyre 2005.

Charakterystyka	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;

8.2.7 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 50. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
McIntyre 2005	• odpowiedź na leczenie* (sukces terapeutyczny, ang. <i>therapeutic success</i>)	• czas podania leków, wystąpienia i ustania napadów drgawkowych, • depresja oddechowa

*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.

8.2.8 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

Ze względu na specyfikę choroby, tj. napady drgawkowe oraz udział w badaniu i podanie jednego z analizowanych leków w momencie wystąpienia napadu drgawkowego, w badaniu nie przedstawiono przepływu 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).

8.3 Wyniki analizy skuteczności klinicznej i analizy bezpieczeństwa

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na potrzeby zlecenia dla preparatu Buccolam® w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) zostały przedstawiony w raporcie dla preparatu Buccolam® z 2022 r. (zlecenie nr 4/2022; EMA 2024 assessment report). Poniżej przedstawiono skrótowo główne wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo (Buccolam®).

Analiza skuteczności midazolamu podawanego podjęzykowo 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 diazepam 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 diazepam 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 większe w grupie diazepamem niż w grupie midazolamu 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.

Analiza bezpieczeństwa midazolamu podawanego podjęzykowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamem w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego:

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,71 [95%CI: 0,22; 2,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,60 [95%CI: 0,16; 2,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns.

8.4 Podsumowanie wyników analizy przeprowadzonej w populacji pediatrycznej

Wyniki porównania bezpośredniego midazolamu podawanego podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo 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. Spójność wyników podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.**

Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania depresji oddechowej oraz napadów drgawkowych wymagających intubacji, zastosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo w celu przerywania napadu drgawkowego może być uznane za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepamem podawanego doodbytniczo.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania midazolamu (URPL) – dostęp 27.02.2025 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, dnia 27.02.2025 r. odnaleziono informację zgodnie, z którą w ramach okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa zaktualizowano charakterystyki produktów leczniczych i ulotki dla pacjenta, dotyczące stosowania midazolamu we wszystkich postaciach farmaceutycznych i wskazaniach z wyjątkiem roztworu do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej, wskazanego w leczeniu długotrwałych, ostrych napadów drgawkowych (tj. wnioskowane wskazanie). Wdrożone zmiany w ChPL dotyczyły dodania informacji na temat możliwości wystąpienia zespołu Kounisa szczególnie po podaniu pozajelitowym w ramach zaburzeń serca (klasyfikacja według MedDra z częstością występowania „częstość nieznana”. W ulotkach dla pacjentów dodano z kolei informację, że w przypadku postaci doustnych u wrażliwych osób mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości i obrzęk (zaburzenia układu immunologicznego) - obserwowano ból w klatce piersiowej, będący objawem poważnej reakcji uczuleniowej zwanej zespołem Kounisa, a w przypadku innych postaci farmaceutycznych (z wyjątkiem postaci doustnych): „należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych. Mogą one zagrażać życiu pacjenta i może być konieczne natychmiastowe rozpoczęcie leczenia: Wstrząs anafilaktyczny (zagrażająca życiu reakcja uczuleniowa). Objawy mogą obejmować nagłą wysypkę, świąd lub grudkowatą wysypkę (pokrzywkę) i obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała. U pacjenta może również wystąpić duszność, świszczący oddech lub problemy z oddychaniem, lub bladość skóry, słabe i szybkie tętno lub uczucie utraty przytomności. Ponadto może wystąpić ból w klatce piersiowej, który może być objawem groźnej reakcji uczuleniowej zwanej zespołem Kounisa.” (PSUR 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam) odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 27.02.2025 r.

Tab. 51. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące nie zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5	0	5
Zaburzenia serca	11	1	12
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	0	1
Choroby oczu	2	0	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	27	8	35
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	66	22	88
Zaburzenia wątroby	4	0	4
Zaburzenia układu immunologicznego	2	1	3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7	2	9
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	62	24	86
Nieprawidłowe wyniki badań	10	3	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3	1	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	2	4
Zaburzenia układu nerwowego	57	21	78
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	1	0	1
Problemy związane z produktem	11	9	20
Zaburzenia psychiczne	10	6	16
Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych	2	0	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	72	7	79
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8	0	8
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	7	2	9
Zaburzenia naczyniowe	8	0	8
Łącznie	203	57	260

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 27.02.2025 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków dnia 27.02.2025 r. odnaleziono wnioski komitetu PRAC, sformułowane w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR). Komitet nadmienia, iż biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące zespołu Kounisa, pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń, obejmujących cztery przypadki świadczące o prawdopodobnym związku czasowym z podaniem midazolamu

dożylnie oraz kilka opublikowanych opinii, w których wymieniono midazolam jako jeden z leków znieczulających, które mogą powodować zespół Kounisa, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między midazolamem (wszystkie postacie farmaceutyczne i wskazania oprócz roztworu do podania na błonę śluzową jamy ustnej wskazanego w leczeniu długotrwałych, ostrych napadów drgawek) i zespołem Kounisa jest co najmniej uzasadnioną możliwością (PSUR 2023).

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2025) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 27.02.2025 r.

Tab. 52. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podjęzykowo.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	298
Zaburzenia serca	2 725
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	69
Zaburzenia ucha i błędnika	93
Zaburzenia endokrynologiczne	41
Zaburzenia oka	546
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 377
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	7 939
Zaburzenia wątroby	342
Zaburzenia układu immunologicznego	1 629
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	427
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3 647
Nieprawidłowe wyniki badań	2 973
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	389
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	499
Choroby nowotworowe	84
Zaburzenia układu nerwowego	7 756
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	152
Problemy związane z produktem	321
Zaburzenia psychiczne	2 970
Zaburzenia nerek i układu moczowego	337
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	42
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 141
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 206

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Sytuacje społeczne	99
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	175
Zaburzenia naczyniowe	4 166
Łączna liczba zgłódzeń	32 059

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 27.02.2025 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - „leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)” (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowanym niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych.

Do dnia 20 lutego 2025 r. zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z pseudorandomizacją (Nakken 2011) i 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badania (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018,) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z napadami drgawkowymi i 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji chorych z napadami drgawkowymi. Badania Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018 i Shankar 2021 miały charakter retrospektywny, a badania Meléndez 2006 i Nakken 2011 - prospektywny.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zdecydowano się włączyć: badanie biodostępności midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, **na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych (LESVIBUCCO)**, abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo, a także porównania preferencji stosowania BCM vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57) z padaczką oraz badanie Mukhopadhyay 2013 przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano BCM lub PRD (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych).

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji dorosłych chorych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi. Fakt ten można tłumaczyć niedawnym rozszerzeniem brzmienia wskazania rejestracyjnego z tego dotyczącego populacji „niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat)” na wskazanie

obejmujące leczenie „niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych”. Odnaleziono jednak zarówno prospektywne jak i retrospektywne badania, w których stosowano midazolam podawany podpoliczkowo we wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych *off-label*, co może świadczyć o tym, że lekarze w praktyce klinicznej obserwowali jego skuteczność pomimo braku formalnej rejestracji we wskazaniu obejmującym pacjentów dorosłych. Inne ograniczenie może stanowić niewielka liczebność populacji leczonej midazolamem podawanym podpoliczkowo, która wynosiła: 16 w badaniu Nakken 2011, 24 w badaniu Epi2020, 25 w badaniu Jindal 2023, 10 w badaniu Meléndez 2006, 32 w badaniu Kadel 2018. Większą populację oceniano z kolei w badaniu Shankar 2021, gdzie 146 pacjentów przyjmowało midazolam podawany podpoliczkowo.

Badanie zostało sklasyfikowane jako pseudorandomizowane ze względu na to, że metoda przydzielania uczestników do poszczególnych ramion nie była w pełni losowa tj. pacjenci którym podano daną interwencję w chwili wystąpienia napadu, w przypadku wystąpienia kolejnego napadu mieli podawaną drugą interwencję, tak aby obydwie z nich były stosowane naprzemiennie.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Nakken 2011 oceniano za pomocą skali Cochrane. Stwierdzono, że jest wysokie ono w zakresie domen dotyczących randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku zaślepienia oraz pseudorandomizacji, jednakże w przypadku występowania kolejnych napadów leki podawano naprzemiennie, a ponadto brak zaślepienia nie wydaje się znacząco wpływać na jakość badania ze względu na to, że nie miał on wpływu na oceniane w badaniu punkty końcowe. Biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu, tj. ustanie widocznych oznak aktywności napadowej bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

W badaniu nie przedstawiono opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania, 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). Można więc wnioskować, że wszyscy chorzy poddani procesowi randomizacji ukończyli badanie.

Badania Meléndez 2006 i Shankar 2021 zostały ocenione według skali NICE z uwagi na ich jednoramienny charakter. Jakość badania Meléndez 2006 została oceniona jako umiarkowana (5/8 pkt.) ze względu na to, że było ono jednośrodkowe, nie zawierało informacji na temat tego czy pacjenci byli rekrutowani kolejne oraz nie przeprowadzono w nim jakiegokolwiek grupowania wyników. Badanie Shankar 2021 charakteryzowało się z kolei wysoką jakością - jego zidentyfikowaną słabością był retrospektywny charakter.

Ocenę jakości badań Epi2020, Jindal 2023 i Kadel 2018, zgodnie z wytycznymi, przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz NOS. Wszystkie z wymienionych badań charakteryzowały się stosunkowo wysoką jakością (6/9 pkt.). W żadnym z nich nie wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania, co jest związane ze specyfiką padaczki tj. nawracalnością napadów, a także nie przedstawiono szczegółowej

charakterystyki poszczególnych grup chorych przyjmujących wyłącznie midazolam podawany podpoliczkowo lub diazepam podawany doodbytniczo.

Populacja w odnalezionych badaniach była heterogeniczna. Populację w badaniu Nakken 2011 stanowili dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym, w badaniu Epi202 - dorośli ze zdiagnozowaną padaczką, w badaniu Kadel 2018- dorośli z padaczką, w badaniu Jindal 2023 - pacjenci ze stanem padaczkowym, w badaniu Meléndez 2006 - dorośli chorzy z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi, a w badaniu Shankar 2021 - dorośli pacjenci, doświadczający napadów drgawkowych, wymagających stosowania leków ratunkowych. Średnia wieku w wymienionych badaniach wynosiła 38,2-42,4 lat. W badaniu Jindal 2023 populację stanowili pacjenci ze stanem padaczkowym, niezależnie od wieku - jednakże 78% pacjentów było w wieku >16 r.ż., a średnia mediana wieku pacjentów wynosiła 29 lat. W badaniach Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018 nie przedstawiono charakterystyki pacjentów stosujących midazolam oraz diazepam (autorzy przedstawili jedynie łączną charakterystykę pacjentów stosujących leczenie ratunkowe). W badaniu Nakken 2011 pacjenci przyjmowali z kolei midazolam na zmianę z diazepamem (w przypadku powtarzania się napadów), a przedstawiona przez autorów publikacji charakterystyka dotyczyła wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. W badaniu Shankar 2021 również przedstawiono jedynie łączną charakterystykę wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, jednakże wszyscy z nich przyjmowali midazolam podawany podpoliczkowo, a zdecydowana większość napadów tj. 124 (84,9%) była przerywana za pomocą midazolu podawanego w dawce 10 mg.

Kolejne ograniczenie niniejszej analizy może stanowić fakt, że w badaniach włączonych do analizy stosowano różne dawki BCM i PRD. Zgodnie z ChPL zazwyczaj stosowaną dawką midazolu u osób dorosłych jest dawka 10 mg (ChPL Buccolam), diazepam 5 do 10 mg (ChPL Relsed). W badaniu Epi2020 średnia dawka midazolu wynosiła 8,7 mg, a diazepam 10,0 mg. W badaniu Nakken 2011 dawka leków była dostosowywana indywidualnie - średnia dawka midazolu podawanego podpoliczkowo wynosiła 15,5 mg, a diazepam 26,0 mg. W badaniu Jindal 2023 nie raportowano wielkości podanych dawek benzodiazepin, jednak raportowano fakt, że większość podanych dawek (62,9%) była zgodna z zaleceniami NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) oraz BNF (ang. *British National Formulary*). W badaniu Kadel 2018 średnia dawka BCM wynosiła 7,5 mg a PRD 10,2 mg. W badaniu Meléndez 2006 midazolam podawano z kolei w dawce 5 mg, a w badaniu Shankar 2021 w dawkach 5 mg i 10 mg, przy czym w większości przypadków zastosowano dawkę 10 mg, którą uznano za najskuteczniejszą.

W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono oceny jakości życia, jednakże w większości przypadków przedstawiono ocenę preferencji midazolu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo.

W badaniu Nakken 2011 autorzy wskazują, że wyniki badania mogły zostać zaburzone przez jednoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych przez pacjentów, jednakże fakt ten nie został poddany dalszej analizie. Badanie ma pewne ograniczenia metodologiczne, w szczególności ze względu na niewielką liczbę włączonych pacjentów. Tylko w siedmiu przypadkach możliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obydwu terapii u jednego pacjenta, co skutkowało niewystarczającą mocą statystyczną do wykazania różnic

między obiema opcjami terapeutycznymi. Niemniej jednak otrzymane wyniki są częściowo zgodne z angielskim wieloośrodkowym randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z długotrwałymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. We wspomnianym badaniu napady ustępowały średnio po 7 minutach zarówno w grupie diazepam, jak i midazolamu, natomiast skuteczność była niższa niż osiągnięta w niniejszym badaniu: 27% dla diazepamu doodbytniczego i 56% dla midazolamu podjęzykowego. Ta rozbieżność może wynikać częściowo z doboru pacjentów, a częściowo z bardziej precyzyjnie zdefiniowanego punktu końcowego (ustąpienie napadu w ciągu 10 minut i na co najmniej 1 godzinę) w badaniu angielskim (McIntyre 2005).

Badanie Jindal 2023 również ma pewne ograniczenia. Jak wskazują jego autorzy, ze względu na retrospektywny charakter, w badaniu nie można było precyzyjnie określić czasu trwania napadów oraz schematów dawkowania, w przeciwieństwie do badań prospektywnych, a zwłaszcza badań kontrolowanych, gdzie punkty czasowe są dokładnie i rygorystycznie przestrzegane. Jest to istotne, gdyż brak dokładnych danych na temat czasu rozpoczęcia i zakończenia napadu oraz czasu podania leku mogą stanowić potencjalne źródło błędów. Podkreśla to potrzebę rygorystycznego zapisywania czasu w codziennej praktyce klinicznej stosowanej w leczeniu napadów. Kolejnym ograniczeniem badania Jindal 2023 było określenie momentu początku stanu padaczkowego (SE). Jako że jest to badanie retrospektywne, nie jest możliwe precyzyjne zdefiniowanie kryteriów wyznaczających początek SE. Jednak w praktyce klinicznej początek SE zazwyczaj określany jest w czasie rzeczywistym, a tego typu solidne dane można uzyskać jedynie z badań randomizowanych. Brak pełnych informacji klinicznych dotyczących dawkowania leków także stanowi ograniczenie. Niekompletne informacje kliniczne doprowadziły również do wykluczenia kilku przypadków potwierdzonego SE, a z drugiej strony, fałszywie pozytywne przypadki SE mogły zostać włączone, choć autorzy badania szacują, że liczba takich przypadków jest niewielka.

Populacja pacjentów w badaniu Shankar 2021 obejmowała dużą liczbę osób z niepełnosprawnością intelektualną. Jest to stosunkowo słabo reprezentowana grupa pacjentów w badaniach klinicznych, a wyniki niniejszego badania mogą pomóc w opracowaniu strategii terapeutycznych dla tej grupy pacjentów, która szczególnie często wymaga podania leku ratunkowego (Devinsky 2015). Pomimo faktu, że badanie Shankar 2021 skupiało się na grupie uczestników z padaczką trudną do leczenia (co potwierdzają plany leczenia awaryjnego oraz przepisywanie leków ratunkowych), stosunkowo niewielka liczba napadów (mniej niż 10%) doprowadziła do hospitalizacji i wezwań karetek pogotowia. Przeprowadzenie randomizowanego badania kontrolowanego w celu oceny, jak często midazolam podawany podjęzykowo może przerwać przedłużające się napady i wyeliminować konieczność korzystania z usług ratunkowych, byłoby nieetyczne. Jednakże wcześniejsze badania pokazujące, że podejrzan napady padaczkowe są jedną z najczęstszych przyczyn neurologicznych przyjęć do szpitala, sugerują, że stosowanie BCM miało znaczący wpływ na wykorzystanie opieki zdrowotnej w badanej populacji (Dickson 2016, Dickson 2017). Analizowane badanie opierało się na danych z pojedynczego, niedawnego epizodu napadu, w którym BCM został użyty jako lek ratunkowy. Dalsze badania dotyczące stosowania BCM jako leku ratunkowego u dorosłych z padaczką są niezbędne w celu szczegółowej oceny jego wpływu na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (Noble 2012, Noble 2016). Czas do ustąpienia napadu po pierwszej dawce BCM został zarejestrowany

tylko u 28,8% pacjentów w badaniu Shankar 2021, co podkreśla potrzebę przeprowadzania dalszych badań z bardziej kompletnymi danymi.

Nie we wszystkich przypadkach możliwe było obliczenie odpowiednich statystyk tj. OR, RD lub MD ze względu na brakujące dane np. brak odchyłeń standardowych w przypadku badania Jindal 2023, w którym oceniano czas do ustąpienia napadu czy czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny.

Badanie LESVIBUCCO/23/BQ-3 oraz przeprowadzone na jego podstawie dalsze analizy tj. symulacja popPK oraz badanie MID001 również mają pewne ograniczenia (EMA 2024 assessment report). Głównym z nich jest fakt, że badanie LESVIBUCCO oraz opartą na nim symulację popPK przeprowadzono w populacji zdrowych ochotników, a badanie MID001 przeprowadzono w populacji pediatrycznej (w wieku od 3 miesięcy do <18 lat; 37 mężczyzn i 13 kobiet). Warto jednak zaznaczyć, że wymienione badania zostały przeprowadzone w celu ekstrapolacji wyników do populacji docelowej wskazanej we wniosku, służącej ocenie zasadności wprowadzenia rejestracji preparatu Buccolam® w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych i w konsekwencji były one podstawą do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego preparatu Buccolam® o populację dorosłych. Jak stwierdza EMA „w celu poparcia rejestracji wskazania dla preparatu Buccolam w populacji dorosłych, przedstawiona ekstrapolacja skuteczności z dzieci na dorosłych jest uznawana za akceptowalną (EMA 2024 assessment report).

W związku z ograniczeniami odnalezionych dowodów klinicznych dedykowanych osobom dorosłym i akceptację przez Europejską Agencję Leków (EMA) ekstrapolacji wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych, w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa otrzymane w ramach raportu dla preparatu Buccolam® z 2022 r., w którym oceniano badaną interwencję w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Wyniki wspomnianego raportu były podstawą do wdrożenia refundacji preparatu Buccolam w populacji pediatrycznej (patrz AOTMiT 2022). Przegląd zaktualizowano dnia 20.02.2025 r. Przyjęte postępowanie wydaje się zasadne ze względu na fakt, że zarówno w populacji pediatrycznej jak i dorosłych, jak wskazują wytyczne kliniczne, stosowane są te same leki służące przerywaniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych. Obydwie populacje różnicują wielkości podawanych dawek (PTE 2018). Dodatkowo włączenie badania McIntyre 2005 wnosi dodatkowe, rzetelne i wysokiej jakości dane, stanowiące wartość dodaną do całości analiz, które również zostały wykorzystane w raporcie sporządzonym na potrzeby rozszerzenia wskazania rejestracyjnego preparatu Buccolam® przez EMA w 2024 r. (EMA 2024 assessment report).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 20 lutego 2025 r., zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu dla populacji pediatrycznej, tj. badanie McIntyre 2005 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podjęzykowo w porównaniu ze stosowaniem diazepam podawanego doodbytniczo. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badania (nie włączono chorych, którzy otrzymali pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe), porównywane terapie stanowiły pierwszą linię

leczenia. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu McIntyre 2005.

Badanie McIntyre 2005 włączone do analizy to wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Badanie kliniczne zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte). Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie w badaniu, tj. ustanie widocznych oznak aktywności napadowej bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników. Autorzy badania wskazują również, że zaślepienie badania było niemożliwe ze względu na różne drogi podania analizowanych leków i konieczność podania doodbytniczo placebo u wszystkich chorych.

Zgodnie ze skalą Cochrane badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. W domenach: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Zaślepienie oceny efektów” wykazano nieznane 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. W badaniu wskazano bowiem, że przydział (alokacja) do odpowiednich grup w badaniu nie był ukryty przed personelem obsługującym.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT, ang. *intention to treat*). W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji. Biorąc pod uwagę definicję odpowiedzi na leczenie, tj. ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny, można wnioskować, że każdego chorego obserwowano minimum godzinę. Autorzy badania wskazują również, że rejestrowano całkowitą liczbę napadów drgawkowych w ciągu pierwszych 6 i 24 h. Rekrutacja do badania trwała natomiast około 172 tygodni, zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu.

Zidentyfikowanym ograniczeniem analizy klinicznej w kontekście populacji pediatrycznej jest brak innych badań (poza badaniem głównym włączonym do przeglądu) oceniających midazolam podawany podjęzykowo w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w populacji zgodnej z poszukiwaną (populacji europejskiej). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono również badań oceniających stosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo (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.

Należy jednak zaznaczyć, że badanie McIntyre 2005 zostało przeprowadzone w licznej populacji chorych, tj. 177 dzieci. Dodatkowo, biorąc pod uwagę potwierdzenie wysokiej skuteczności leczenia midazolamem w badaniach klinicznych, tj. główne badanie kliniczne włączone do przeglądu dla populacji pediatrycznej, przeprowadzanie dodatkowych badań

w populacji pediatrycznej wydaje się nieuzasadnione. Warto również podkreślić, że specyfika analizowanej choroby (konieczność bardzo szybkiego działania w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego) oraz konieczność dokładnych pomiarów czasów, m. in. do podania leków, czy do ustąpienia napadów drgawkowych, może utrudniać przeprowadzenie wiarygodnych porównań.

11 Dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnie refundowanego wskazania dla preparatu Buccolam® - „leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)” (Obwieszczenie MZ) - o populację dorosłych, podyktowanym niedawną (21 października 2024 r.) zmianą treści wskazania rejestracyjnego przez EMA (EMA 2024).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych wybrano diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych.

Do analizy efektywności klinicznej i efektywności praktycznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia.

Do dnia 20 lutego 2025 r. zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne (Nakken 2011) z pseudorandomizacją spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu ze stosowaniem diazepamu podawanego doodbytniczo. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dorosłych z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym oraz 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badania (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018,) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji chorych z napadami drgawkowymi i 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji chorych z napadami drgawkowymi, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych zdecydowano się ponadto włączyć: badanie biodostępności midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, **na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych (LESVIBUCCO)**, abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo, a także porównania preferencji stosowania BCM vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57) z padaczką oraz badanie przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano BCM lub PRD (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych) - badanie Mukhopadhyay 2013. Do przeglądu włączono także 2 opracowania wtórne - Haut 2016 i Jain

2016 (2 publikacje pełnotekstowe oraz 1 abstrakt), w których uwzględniono wyniki badania Nakken 2011, włączonego do głównej części niniejszego raportu. W obydwu przypadkach wyniki badania Nakken 2011 były spójne z tymi analizowanymi w ramach niniejszego raportu.

Wyniki klinicznego, jednośrodkowego badania z pseudorandomizacją (Nakken 2011), włączonego w ramach analizy efektywności klinicznej midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo, wskazują na **istotnie statystycznie krótszy czas do ustania drgawkowego stanu padaczkowego** po podaniu midazolamu (2,8 min. vs 5,0 min.). Szybszy efekt działania midazolamu może mieć podłoże farmakologiczne, np. szybsze wchłanianie, lub praktyczne tj. konieczność ułożenia pacjenta w odpowiedniej pozycji oraz zdjęcia odzieży, co jest wymagane przy podaniu doodbytniczym diazepamem. Wyniki badania wskazują na porównywalne odsetki zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia w obydwu grupach, w tym: niepowodzenia leczenia ogółem (26% vs 19%): OR=1,47 [95%CI: 0,51; 4,30], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,11; 0,25], p=ns; NNT_{8 mies.}=na; ustąpienia napadu po >10 min. (15% vs 14%): OR=1,04 [95%CI: 0,29; 3,72], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,15; 0,16], p=ns; NNT_{8 mies.}=na; nawrotu napadów w ciągu 2 godzin (9% vs 3%): OR=3,69 [95%CI: 0,39; 34,60], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,17], p=ns; NNT_{8 mies.}=na oraz brak skuteczności, wymaganie hospitalizacji (2% vs 3%): OR=0,86 [95%CI: 0,05; 14,20], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{8 mies.}=na. W przebiegu badania zaobserwowano także porównywalną liczbę nawrotów napadów w ciągu pierwszych 2 godzin w grupie midazolamu oraz w grupie diazepamem, co może wynikać z krótszego okresu półtrwania midazolamu w porównaniu z diazepamem. 5 miligramów diazepamem i 5 miligramów midazolamu, podanych donosowo zdrowym dorosłym ochotnikom, wykazało okres półtrwania odpowiednio 22,4 i 3,0 godziny (Ivaturi 2009). Dane dotyczące przerywania napadów przez midazolam u dorosłych pacjentów z padaczką są skąpe. de Haan i in. opublikowali wyniki holenderskiego badania obejmującego 21 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną i 124 zaostrzeniami napadów leczonych diazepamem podawanym doodbytniczo lub midazolamem podawanym donosowo (w sprayu). Badacze stwierdzili, że obie opcje terapeutyczne były równie skuteczne (de Haan 2010). We wspomnianym badaniu zastosowano jednak niższe dawki zarówno diazepamem (10 mg), jak i midazolamu (10 mg), w porównaniu do badania Nakken 2011. Na podstawie własnego doświadczenia autorzy badania wskazują, że przynajmniej u dorosłych pacjentów z trudną do leczenia padaczką dawki diazepamem powinny być wyższe niż dawki midazolamu, aby przerwać trwającą aktywność napadową. W tej grupie pacjentów konieczne może być podanie do 20 mg midazolamu i 30 mg diazepamem, aby zatrzymać napady seryjne lub stan padaczkowy. Dawki zastosowane w badaniu Nakken 2011 zostały zaplanowane z góry na podstawie wcześniejszych doświadczeń z poszczególnymi pacjentami.

W badaniu Nakken 2011 zaobserwowano ponadto, że **napady przerywane za pomocą midazolamu istotnie statystycznie rzadziej wiązały się z występowaniem działań niepożądanych** w porównaniu z tymi przerywanymi za pomocą diazepamem (79% vs 41%): OR=5,54 [95%CI: 2,07; 14,84], p=0,0007; RD=0,39 [95%CI: 0,19; 0,58], p=0,0002; NNH_{8 mies.}=na., co wskazuje na korzystniejszy profil bezpieczeństwa midazolamu podawanego podpoliczkowo. Dodatkowo wszyscy członkowie personelu pielęgniarskiego oraz 6 z 7 pacjentów, którzy otrzymali obydwie interwencje, preferowali midazolam podawany podpoliczkowo od diazepamem podawanego doodbytniczo.

W retrospektywnym badaniu kohortowym Epi2020 pokazano z kolei, że dobrą lub bardzo dobrą skuteczność osiągnięto u porównywalnego odsetka chorych leczonych midazolemem (BCM) oraz diazepamem (PRD) (71% vs 69%): OR=1,08 [95%CI: 0,25; 4,70], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,29; 0,33], p=ns; NNT_{1rok}=na. Autorzy wspomnianego badania wskazują jednak, że większości chorym w 2016 roku (wyniki badania przeprowadzonego przez Centra Padaczkowe we Frankfurcie i Marburgu (Niemcy)) przepisywano nieodpowiednie benzodiazepiny o powolnym wchłanianiu ze względu na podawanie doustne lub stosowano roztwór midazolu na błonę śluzową policzka, **ponieważ w chwili prowadzenia badania nie był on zatwierdzony do stosowania u dorosłych pacjentów (stosowanie off-label).** Na tej podstawie można przypuszczać, że **klinicyści chętnie przepisywali midazolam podawany podpoliczkowo, gdyż obserwowali jego skuteczność w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.** Ponadto jak wskazują autorzy badania Epi2020, różne badania dotyczące przepisywania leków wskazują na preferencję dla dróg podania przez błonę śluzową policzka lub donosowych, ponieważ są one mniej stygmatyzujące niż droga doodbytnicza (Wallace 2019, Nunley 2019, Becker 2023).

W wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu kohortowym (Kadel 2018) skuteczność terapii midazolemem podawanym podpoliczkowo i diazepamem podawanym doodbytniczo została oceniona jako dobra lub bardzo dobra u zbliżonego odsetka pacjentów w obydwu grupach (92% vs 85%): OR= 1,94 [95%CI: 0,29; 12,95], p=ns; RD=1,08 [95%CI: 0,87; 1,34], p=ns; NNT_{1rok}=na, **jednakże ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie midazolu w porównaniu do grupy diazepamu (40% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,06; 0,93], p=0,04; RD=-0,34 [95%CI: -0,63; -0,04], p=0,02; NNH_{1rok}=na.**

Kolejne badanie - jednoośrodkowe badanie kohortowe Jindal 2023 - pozwoliło na zaobserwowanie, że w ocenianej populacji chorych **jedyną benzodiazepiną podawaną w środowisku domowym przez opiekunów/rodzinę był midazolam podawany podpoliczkowo, który został zastosowany w 25 przypadkach.** Jak wykazano czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny był **najkrótszy w przypadku midazolu podawanego podpoliczkowo (6 minut), a następnie diazepamu podawanego doodbytniczego (19 minut).** Autorzy badania Jindal 2023 podkreślają potrzebę wczesnego rozpoznawania SE, szybkiej reakcji w leczeniu pozaszpitalnym oraz potrzebę optymalnego dawkowania benzodiazepin jako bezpiecznego i skutecznego leczenia pierwszego rzutu. Opóźnienia na wczesnym etapie zwiększają prawdopodobieństwo efektu „domina”, takiego jak kolejne opóźnienia w podawaniu leczenia drugiej linii oraz mogą przekładać się na wyższy wskaźnik przyjęć na oddział intensywnej terapii (OIT). Przyszłe algorytmy leczenia mogą wymagać podejścia podobnego do tego stosowanego w leczeniu udarów i zawałów mięśnia sercowego, w którym SE jest traktowany jako stan nagły, wymagający precyzyjnego odmierzenia czasu i szybkiej eskalacji leczenia w razie potrzeby. **Midazolam dzięki podpoliczkowej drodze podania wpisuje się w zaspokojenie potrzeby dotyczącej szybkiej reakcji na wystąpienie napadu drgawkowego w przeciwieństwie do diazepamu podawanego doodbytniczo, w przypadku którego droga podania może znacząco opóźnić szybką reakcję.**

Analizując skuteczność i bezpieczeństwo midazolu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepamu podawanego doodbytniczo warto przytoczyć również wyniki

badania Mukhopadhyay 2013⁵, które podobnie jak wyniki omówionych powyżej badań Nakken 2011 i Shankar 2021 wyraźnie podkreślają gotowość i preferencje opiekunów do stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo. W badaniu Mukhopadhyay 2013 większość opiekunów, którzy stosowali wyłącznie midazolam podawany podpoliczkowo lub wyłącznie diazepam podawany doodbytniczo, uznała oba leki za łatwe do podania (90% vs 68%), szybko działające (65% vs 80%) i pozbawione uciążliwych skutków ubocznych (63% vs 80%). **Wyraźna rozbieżność w ocenie zauważalna jest jednak w domenie dotyczącej akceptowalności społecznej** - prawie wszyscy opiekunowie (95%) stosujący midazolam uważali go za społecznie bardziej akceptowalny w porównaniu do 40% stosujących diazepam. W przypadku opiekunów, którzy stosowali obydwie opcje terapeutyczne, BCM został oceniony znacznie lepiej w zakresie każdego z ocenianych parametrów. Zapytani o preferencje, 26 z 27 opiekunów, którzy odpowiedzieli na to pytanie, preferowało midazolam podawany podpoliczkowo od diazepam podawanego doodbytniczo. 96% opiekunów wskazało na ogólną preferencję stosowania midazolamu w porównaniu z 4% w przypadku diazepam. Autorzy omawianego badania podkreślają ponadto, że bardzo ważne jest, aby lekarze i organizacje odpowiedzialne za opracowywanie wytycznych dotyczące leczenia napadów drgawkowych, uwzględniały opinie opiekunów, wskazujących na wyraźną preferencję midazolamu podawanego podpoliczkowo, którego stosowanie charakteryzuje się wieloma zaletami w porównaniu do stosowania diazepam podawanego doodbytniczo, w zakresie aspektów takich jak na przykład: wygoda podania, inwazyjność procedury, kwestie płciowe, akceptowalność społeczna, zgoda pacjenta oraz czas działania, nie wykazując przy tym żadnych szczególnych wad. Opinie opiekunów powinny odgrywać znaczącą rolę w podejmowaniu decyzji dotyczących opieki nad pacjentami, zwłaszcza tymi, którzy nie są w stanie samodzielnie decydować o swoim leczeniu i są szczególnie wrażliwi.

Wyniki jednoramiennych badań Meléndez 2006 i Shankar 2021 potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo - odnotowano, że zastosowanie tylko 1 dawki 5 mg midazolamu (1 ml) było skuteczne w 80,7% przypadków (tj. w 42 napadach) w badaniu Meléndez 2006 i u 82,9% pacjentów (n=124) w badaniu Shankar 2021. Dawka 10 mg BCM była skuteczna w przerywaniu napadów średnio w ciągu 5,5 minuty (mediana: 5,0). Jest to spójne z wcześniejszymi obserwacjami dotyczącymi szybkiego początku działania i stosunkowo krótkiego okresu półtrwania BCM (Kanto 1985, Ashrafi 2010). Podpoliczkowa droga podania umożliwia jednak wchłonięcie leku bezpośrednio do krwioobiegu, eliminując tym samym efektu pierwszego przejścia (Armijo 2004). Ponadto omawiana droga podania charakteryzuje się licznymi zaletami w porównaniu do podania doodbytniczego. W badaniu Meléndez 2006, podobnie jak w przypadku innych włączonych do niniejszej analizy badań, personel medyczny wyraźnie wskazał na **preferencję podpoliczkowej drogi podania**. Jak podkreślają autorzy omawianego badania, **do najważniejszych zalet należą przede wszystkim: większa wygoda i łatwość aplikacji**, nawet w przypadku występowania napadów tonicznych - ponieważ płyn wlewa się pomiędzy policzek a dziąsło, co przyczynia się również do tego, że

⁵ Powodem wykluczenia badania Mukhopadhyay 2013 z części głównej analizy był jedynie brak informacji na temat wieku ocenianej populacji.

podanie podpoliczkowe jest znacznie lepiej akceptowane społecznie w porównaniu do podania doodbytniczego. Ważny jest również fakt, że podawana w ramach 1 dawki objętość midazolamu (1 ml) nie powoduje problemów z oddychaniem, gdyż jest zbliżona do objętości śliny wchłanianej podczas napadu. Dodatkowo **czas półtrwania midazolamu jest krótszy niż diazepam, na podstawie czego można wnioskować, że problemy związane z sedacją będą mniejsze.**

Odnosząc się do wyników badania Shankar 2021, warto zauważyć, że populacja pacjentów w badaniu Shankar 2021 obejmowała dużą liczbę osób z niepełnosprawnością intelektualną. Jest to stosunkowo słabo reprezentowana grupa pacjentów w badaniach klinicznych, a wyniki niniejszego badania mogą pomóc w opracowaniu strategii terapeutycznych dla tej grupy pacjentów, która szczególnie często wymaga podania leku ratunkowego (Devinsky 2015).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono badanie biodostępności midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego **EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych** (EMA 2024 assessment report).

Badanie MID001 to randomizowane, zaślepienie laboratoryjnie badanie biodostępności, porównujące stosowanie roztworu midazolamu podawanego przez błonę śluzową jamy ustnej (BCM) w dawce 15 mg (Buccolam® 7,5 mg/1,5 mL) ze stosowaniem midazolamu w postaci roztworu do iniekcji (IM) w dawce 10 mg (Hypnovel® 10 mg/2 mL) u 22 zdrowych dorosłych uczestników na czczo w schemacie *crossover*. Dodatkowo w badaniu oceniono bezpieczeństwo i tolerancję midazolamu w postaci roztworu do stosowania przez błonę śluzową jamy ustnej w porównaniu z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników. Zbadano również wpływ wieku i wskaźnika BMI na farmakokinetykę midazolamu.

Ponieważ stosowano rzadkie pobieranie próbek PK, zastosowano podejście populacyjne (popPK) w celu jednoczesnego dopasowania indywidualnych danych przy użyciu nieliniowego modelowania z efektami mieszanymi (NONMEM) oraz obliczenia parametrów kinetycznych metodą *post hoc*. Parametry farmakokinetyczne (AUC i C_{max}) populacji pediatrycznej zostały wyodrębnione z symulacji modelu PopPK dla Buccolam® w pediatrii, przeprowadzonych w ramach badania klinicznego MID001.

Wnioskodawca w swojej dokumentacji popPK stwierdził, że „Zalecana dawka midazolamu podpoliczkowego dla nastolatków (10 mg) jest równa niezarejestrowanej na tamten moment (*off-label*) dawce podpoliczkowej dla dorosłych (10 mg), jak zaleca wiele krajowych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrych napadów oraz jak odzwierciedlają to kluczowe i wspierające opublikowane badania kliniczne u dorosłych, opisujące stosowanie i skuteczność dawki 10 mg midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu zakończenia napadu u dorosłych. Na podstawie powyższych symulacji i opisanych rozważań, **dawka 10 mg midazolamu podawanego podpoliczkowo została uznana jako optymalna, skuteczna i bezpieczna u dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi.**”

Włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych badanie Fraga 2014 również potwierdza skuteczność midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz preferencję jego stosowania. **Spośród 13 poddanych analizie 6 pacjentów zgłosiło natychmiastową**

skuteczność w zakresie przerywania napadów, pięciu 5 odnotowało skuteczność w czasie od 5 do 30 minut po podaniu, a u dwóch pacjentów (2/13) skuteczność nie została oceniona (z powodu zastosowania leku w okresie po napadzie u jednego pacjenta i trudności z podaniem u drugiego). W porównaniu z innymi, wcześniej stosowanymi lekami (głównie diazepamem *p.r.*), 8 pacjentów preferowało midazolam podawany podpoliczkowo ze względu na skuteczność i łatwość w użyciu. 10 pacjentów (76,9%) zadeklarowało gotowość do ponownego użycia tego leku.

Ze względu na to, że badania przeprowadzone w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi wiążą się z pewnymi ograniczeniami oraz fakt, że EMA w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych (LESVIBUCCO) rozszerzono raport o dane dotyczące populacji pediatrycznej. Midazolam (Buccolam®) był już oceniany przez AOTMiT w 2022 r. (zlecenie nr 4/2022) i jest obecnie refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające. Z tego względu w niniejszym raporcie posłużono się zaktualizowanym przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach raportu z 2022 r. dla zlecenia nr 4/2022 (AOTMiT 2022).

Do dnia 20 lutego 2025 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu przeprowadzonego w populacji pediatrycznej, tj. badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu ze stosowaniem diazepam podawanego doodbytniczo. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dzieci (w wieku ≥ 6 mies.) z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Należy zaznaczyć, że badanie włączone do analizy zostało przeprowadzone w licznej populacji, tj. grupie 177 dzieci, u których rozpatrywano łącznie 219 napadów drgawkowych.

Włączone do analizy badanie to wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Autorzy wskazują, że badanie miało charakter otwarty, tj. osoby podające lek i oceniające odpowiedź na leczenie były świadome podawanego leku, ze względu na różne drogi podania analizowanych leków (midazolam podpoliczkowo, diazepam doodbytniczo). Podejście, w którym wszystkie dzieci otrzymywałyby dwa preparaty (jeden podpoliczkowy, drugi doodbytniczy), z których tylko jeden byłby aktywny, zostało uznane za niewłaściwe ze względu na konieczność podania doodbytniczo placebo u ponad 100 dzieci (wszyscy chorzy randomizowani), jak również wprowadzenie dodatkowego opóźnienia w leczeniu, które wpływa na wydłużenie czasu trwania drgawek, a w konsekwencji również na pogorszenie skuteczności leczenia, na co wskazują liczne badania (Medycyna Praktyczna 2015). W jednym z nich, przeprowadzonym w 2008 r. u dzieci w drgawkowym stanie padaczkowym wykazano, że każda dodatkowa minuta upływająca między wystąpieniem stanu padaczkowego a przyjęciem dziecka na oddział pomocy doraźnej zwiększa o 5% ryzyko, że stan padaczkowy będzie trwał ponad 60 minut (Chin 2008).

Ważnymi cechami jakiegokolwiek leku stosowanego w nagłych przypadkach napadów padaczkowych jest bezpieczeństwo, skuteczność i długotrwałe działanie przeciwdrgawkowe. 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. Wyniki bezpośredniego porównania midazolamu podawanego podjęzykowo i diazepam podawanego doodbytniczo wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie midazolamu niż w grupie diazepam częstotliwość występowania odpowiedzi na leczenie zarówno w przypadku uwzględnienia wszystkich epizodów drgawkowych, jak również pierwszych epizodów drgawkowych. **Czas do ustania napadu drgawkowego był istotnie statystycznie krótszy po podaniu midazolamu niż diazepam 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 istotnie statystycznie większe niż w grupie diazepam odsetki chorych u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut (65% vs 41%): 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], jednocześnie przy istotnie statystycznie mniejszej w grupie midazolamu w porównaniu z diazepamem częstotliwości występowania kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego (14% vs 33%): 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. Należy zaznaczyć, że przewagę kliniczną midazolamu nad diazepamem wykazano w obrębie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Spójność wyników w badaniu klinicznym podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.

Poprzednie badania dla diazepam podawanego podjęzykowo wskazują na szybką odpowiedź początkową u 60-80% chorych z ryzykiem wczesnego nawrotu do 30% (Knudsen 1979, Dieckmann 1994, Scott 1999, Sykes 1988). Różnica w raportowanych odsetkach może częściowo wynikać ze ściśle określonej definicji punktów końcowych w badaniu McIntyre 2005. Dane literaturowe dla midazolamu wskazują, że napady drgawkowe ustają w ciągu 10 minut od podania leku u 75-84% chorych (Scott 1999, Kutlu 2003) oraz w ciągu 2-20 minut u 87% chorych w środowisku pozaszpitalnym (Chattopadhyay 1999). **Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy potwierdzają szybki efekt kliniczny midazolamu podawanego podjęzykowo, jak również istotne zalety kliniczne względem diazepam podawanego doodbytniczo w zakresie szybkości działania.**

Dostęp dożylny przy podawaniu doraźnych leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z napadami drgawkowymi nie zawsze jest możliwy i często wymagana jest skuteczna i bezpieczna alternatywa (McIntyre 2005). W Polsce diazepam podawany doodbytniczo jest jedną zalecaną w wytycznych opcją terapeutyczną u dorosłych z napadami drgawkowymi finansowaną ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ).

W przypadku występowania napadów drgawkowych, szczególnie stanu padaczkowego, bardzo ważna jest szybka reakcja w leczeniu pozaszpitalnym oraz optymalne dawkowanie benzodiazepin jako bezpiecznego i skutecznego leczenia pierwszego rzutu. Opóźnienia na wczesnym etapie zwiększają prawdopodobieństwo efektu „domina”, takiego jak kolejne opóźnienia w podawaniu leczenia drugiej linii oraz mogą przekładać się na wyższy wskaźnik przyjęć na oddział intensywnej terapii (OIT). Błona śluzowa jamy ustnej umożliwia szybkie wchłanianie leków bezpośrednio do krążenia ogólnoustrojowego, co umożliwia łatwiejszy

dostęp w ostrych napadach drgawkowych niż w przypadku podania odbytniczego lub donosowego (na śluzówkę nosa) (Scott 1999). Midazolam dzięki podpoliczkowej drodze podania wpisuje się w zaspokojenie potrzeby dotyczącej szybkiej reakcji na wystąpienie napadu drgawkowego w przeciwieństwie do diazepam podawanego doodbytniczo, w przypadku którego droga podania może znacząco opóźniać szybką reakcję.

Obecne dowody przemawiają więc za stosowaniem midazolamu podawanego podpoliczkowo, stąd można wnioskować, że stanie się on preferowaną opcją ze względu na jego udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo, szeroką akceptowalność społeczną, łatwość oraz szybkość podania. Podanie podpoliczkowe jest preferowane względem podania donosowego z powodu miejscowego podrażnienia błony śluzowej nosa i mniej przewidywalnego wchłaniania w przypadku współistniejącej infekcji górnych dróg oddechowych (McIntyre 2005). Podając lek podpoliczkowo, nie ma potrzeby rozwarcia zębów, a lek może być podany nawet podczas trwających napadów tonicznych. Objętość płynu jest niewielka, a ryzyko aspiracji zminimalizowane (Nakken 2011).

Podsumowując, midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, badań dotyczących oceny efektywności praktycznej i opracowań wtórnych może zostać uznany za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych oraz charakteryzującą się wieloma przewagami zarówno praktycznymi jak i społecznymi w porównaniu z diazepamem podawanym we wlewkach doodbytniczych.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Analiza dla populacji dorosłych

Do dnia 20 lutego 2025 r. zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z pseudorandomizacją (Nakken 2011) i 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badania (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018,) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w analizowanej populacji chorych i 2 badania jednoramienne (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zdecydowano się włączyć:

- abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo, a także porównania preferencji stosowania BCM vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57);
- badanie (Mukhopadhyay 2013) przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano BCM lub PRD (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych).

W badaniu Nakken 2011 43 napady przerywano za pomocą midazolamu podawanego podpoliczkowo oraz 37 za pomocą diazepamem podawanego doodbytniczo. Analiza skuteczności w kontekście porównania midazolamu podawanego podpoliczkowo w z diazepamem podawanym doodbytniczo na podstawie badania klinicznego Nakken 2011 wykazała:

- **istotnie statystycznie krótszy czas do ustania drgawkowego stanu padaczkowego** po podaniu midazolamu w porównaniu z diazepamem (2,8 min. vs 5,0 min.): $p=0,012$;
- porównywalny między grupami czas do ustania następujących typów napadów:
 - seryjnych napadów drgawkowych (6,25 min. vs 5,5 min.): $p=ns$;
 - seryjnych napadów niedrgawkowych (7,10 min. vs 7,8 min.): $p=ns$;
 - niedrgawkowego stanu padaczkowego (9,3 min. vs 9 min.): $p=ns$;
- zbliżoną w grupach midazolamu i diazepamem skuteczność leczenia (74,4% vs 83,3%), w tym porównywalne pomiędzy grupami występowanie następujących zdarzeń:
 - niepowodzenie leczenia (26% vs 19%): $OR=1,47$ [95%CI: 0,51; 4,30], $p=ns$; $RD=0,07$ [95%CI: -0,11; 0,25], $p=ns$; $NNT_{8\text{ mies.}}=na$;

- ustąpienie napadu po >10 min. (15% vs 14%): OR=1,04 [95%CI: 0,29; 3,72], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,15; 0,16], p=ns; NNT_{8 mies.}=na;
- nawrót napadów w ciągu 2 godzin (9% vs 3%): OR=3,69 [95%CI: 0,39; 34,60], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,17], p=ns; NNT_{8 mies.}=na;
- brak skuteczności, wymagana hospitalizacja (2% vs 3%): OR=0,86 [95%CI: 0,05; 14,20], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{8 mies.}=na.
- porównywalną obydwu grupach częstość występowania zdarzeń związanych z:
 - niepowodzenie leczenia (26% vs 19%): OR=1,47 [95%CI: 0,51; 4,30], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,11; 0,25], p=ns; NNT_{8 mies.}=na;
 - ustąpienie napadu po >10 min. (15% vs 14%): OR=1,04 [95%CI: 0,29; 3,72], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,15; 0,16], p=ns; NNT_{8 mies.}=na;
 - nawrót napadów w ciągu 2 godzin (9% vs 3%): OR=3,69 [95%CI: 0,39; 34,60], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,17], p=ns; NNT_{8 mies.}=na;
 - brak skuteczności, wymagana hospitalizacja (2% vs 3%): OR=0,86 [95%CI: 0,05; 14,20], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNT_{8 mies.}=na.

W zakresie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontekście porównania midazolamu podawanego podjęzykowo w z diazepamem podawanym doodbytniczo na podstawie badania klinicznego Nakken 2011, odnotowano:

- większą, w grupie midazolamu, liczbę napadów, którym nie towarzyszyły działania niepożądane (79% vs 41%): OR=5,54 [95%CI: 2,07; 14,84], p=0,0007; RD=0,39 [95%CI: 0,19; 0,58], p=0,0002; NNH_{8 mies.}=na.
- mniejszą w grupie midazolamu łączną liczbę działań niepożądanych (przy czym wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły w badaniu Nakken 2011 miały charakter łagodny): 22 vs 24, w tym mniejszą liczbę zdarzeń dotyczących zmęczenia trwającego >2 godzin: 9 vs 18 oraz większą liczbę następujących zdarzeń:
 - ataksja: 2 vs 4;
 - gorzkawy posmak w ustach: 6 vs 0;
 - uczucie drętwienia w ustach: 3 vs 0;
- preferencję w stosowaniu midazolamu podawanego podjęzykowo w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo:
 - wśród wszystkich z 34 członków personelu pielęgniarского;
 - wśród 6 z 7 pacjentów, którzy otrzymali obydwie terapie.

W badaniu Epi2020 od dobrą lub bardzo dobrą skuteczność raportowano u porównywalnego odsetka chorych leczonych midazolamem podawanym podjęzykowo oraz diazepamem podawanym doodbytniczo (71% vs 69%): OR=1,08 [95%CI: 0,25; 4,70], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,29; 0,33], p=ns; NNT_{1 rok}=na.

Wyniki badania Jindal 2023 wskazują, że:

- **jedyną benzodiazepiną podawaną w środowisku domowym przez opiekunów/rodzinę był midazolam podawany podjęzykowo, który został zastosowany w 25 przypadkach;**
- **czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny był najkrótszy w przypadku midazolamu podawanego podjęzykowo (6 minut), a następnie diazepam podawanego doodbytniczo (19 minut).**

W jednoramiennym badaniu Meléndez 2006 odnotowano, że:

- **zastosowanie tylko 1 dawki 5 mg midazolamu (1 ml) było skuteczne w 80,7% przypadków (tj. w 42 napadach);**
- w przypadku 8 napadów skuteczne było podanie 2 dawek midazolamu
- w przypadku 2 napadów skuteczne było podanie trzech dawek midazolamu i dawki diazepam;
- **preferencję podjęzykowej drogi podania przez personel medyczny ze względu na większą wygodę i szybkość podania w porównaniu z drogą doodbytniczą.**

W badaniu Kadel 2018 odnotowano, że:

- skuteczność terapii midazolamem podawanym podjęzykowo i diazepamem podawanym doodbytniczo została oceniona jako dobra lub bardzo dobra u zbliżonego odsetka pacjentów w obydwu grupach (92% vs 85%): OR= 1,94 [95%CI: 0,29; 12,95], p=ns; RD=1,08 [95%CI: 0,87; 1,34], p=ns; NNT_{1 rok}=na;
- **ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie midazolamu w porównaniu do grupy diazepam (40% vs 74%): OR=0,24 [95%CI: 0,06; 0,93], p=0,04; RD=-0,34 [95%CI: -0,63; -0,04], p=0,02; NNH_{1 rok}=na;**
- problemy z zaaplikowaniem leku odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (17% vs 26%): OR=0,56 [0,13; 2,46], p=ns; RD=0,63 [0,20; 2,04], p=ns; NNH_{1 rok}=na.

Wyniki badania Shankar 2021 wskazują, że:

- **średni czas do ustąpienia napadu wynosił:**
 - 17,9 minuty (n=4, SD=11,8, mediana 19,8, IQR: 13,3-24,4) po podaniu dawki 5 mg midazolamu;
 - 5,5 minuty (n=38, SD=4,5, mediana 5,0, IQR: 2,1-5,0) po podaniu dawki 10 mg midazolamu;
- **1 dawka midazolamu była wystarczająca do zakończenia napadu u 82,9% (n=124) pacjentów; 10 chorych wymagało podania dodatkowych dawek (brak danych dla pozostałych 12 uczestników);**

- napady niewymagające przyjęcia na oddział ratunkowy lub oddział intensywnej terapii wystąpiły u 88% pacjentów (129/146);
- napady niewymagające wezwania ambulansu po podaniu leku ratunkowego wystąpiły u 82% pacjentów (129/146);
- napady wymagające wezwania ambulansu po podaniu leku ratunkowego wystąpiły u 9% pacjentów (13⁶/146), przy czym:
 - napadów wymagających przyjęcia na oddział ratunkowy lub oddział intensywnej terapii⁷ (po wezwaniu karetki) doświadczyło 7% pacjentów (10/146).

Dodatkowe dowody naukowe wskazują, że:

- LESVIBUCCO:
 - parametry farmakokinetyczne dla midazolamu były następujące, średnia arytmetyczna (SD) (BCM vs IM):
 - $AUC_{(0-t)}$, ng·h/ml=392,50 (87,08) vs 474,27 (104,82);
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=420,76 (103,76) vs 509,40 (122,87);
 - C_{max} , ng/ml=130,85 (53,19) vs 142,95 (38,32);
 - t_{max} , h (min.-max.)=0,50 (0,25-3,00) vs 0,42 (0,08-1,50);
 - parametry farmakokinetyczne dla 1-hydroksymidazolamu były następujące, średnia arytmetyczna (SD) (BCM vs IM):
 - $AUC_{(0-t)}$, ng·h/ml=106,61 (37,84) vs 55,28 (16,98);
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=117,03 (38,53) vs 67,59 (20,46);
 - C_{max} , ng/ml=45,78 (27,08) vs 9,81 (4,18);
 - t_{max} , h (min.-max.)=0,75 (0,33-3,00) vs 1,00 (0,25-3,00).
- symulacja PopPK:
 - wyniki badania LESVIBUCCO w odniesieniu do poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, dawki oraz wieku chorych były następujące:
 - dawka 2,5 mg, wiek 3 mies. - 1 rok, średnia (SD):
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=168 (98);

⁶ Spośród 13 wezwań karetek, podane leki zostały odnotowane u 3 pacjentów: jeden otrzymał nieznaną dawkę midazolamu, jeden otrzymał 5 mg maleinianu midazolamu podawanego podjęzykowo oraz nieznaną dawkę diazepam, a jeden otrzymał 5 mg maleinianu midazolamu podawanego podjęzykowo.

⁷ Leki podane w szpitalu zostały odnotowane u czterech przyjętych pacjentów: jeden otrzymał nieznaną dawkę dożylnego lorazepamu oraz nieznaną dawkę lewetyracetamu, jeden otrzymał nieznaną dawkę paraldehydu, jeden otrzymał nieznaną dawkę fenytoiny, a jeden otrzymał 3 mg lorazepamu oraz 1 g fenytoiny.

- C_{max} , ng/ml=104 (46);
- dawka 5 mg, wiek 1 rok - 5 lat, średnia (SD):
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=242 (116);
 - C_{max} , ng/ml=148 (62);
- dawka 7,5 mg, wiek 5 lat - 10 lat, średnia (SD):
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=254 (136);
 - C_{max} , ng/ml=140 (60);
- dawka 10 mg, wiek 10lat - 18 lat, średnia (SD):
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=189 (96)
 - C_{max} , ng/ml=87 (44)
- dawka 10 mg, wiek >18 lat, średnia (SD):
 - $AUC_{(0-\infty)}$, ng·h/ml=420,76 (104)
 - C_{max} , ng/ml=130,85 (53).
- Ostateczny model popPK został użyty do symulacji ekspozycji na midazolam u dorosłych po podaniu 10 i 15 mg oraz porównany z ekspozycjami na midazolam z preparatu Buccolam® w populacji pediatrycznej. Metryki farmakokinetyczne ($AUC_{0-\infty}$ i C_{max}) populacji pediatrycznej zostały wyodrębnione z symulacji modelu popPK Buccolam® w pediatrii w badaniu MID001.
- MID001:
 - Wyniki symulacji powierzchni pod krzywą stężeń w osoczu w funkcji czasu od czasu zerowego do nieskończoności ($AUC_{(0-\infty)}$) oraz maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) dla dawki 10 mg i 15 mg preparatu Buccolam® przedstawiono w postaci wykresów, na podstawie których można wnioskować, że zalecana dawka midazolamu podjęzykowego dla nastolatków (10 mg) jest równa niezarejestrowanej na tamten moment (*off-label*) dawce podjęzykowej dla dorosłych (10 mg); ogólnie, na podstawie powyższych symulacji i opisanych rozważań, dawka 10 mg została uznana jako optymalna, skuteczna i bezpieczna u dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi.
- w badaniu Fraga 2014:
 - natychmiastowe przerwanie napadu (<5 min.) po podjęzykowym podaniu midazolamu (w dawce 10 mg) odnotowano u 46% pacjentów;
 - przerwanie napadu w czasie 5-30 min. po podjęzykowym podaniu midazolamu odnotowano u 38% pacjentów;
 - napady nawróciły u 15% pacjentów;

- 62% pacjentów preferowało midazolam podawany podjęzykowo w porównaniu z innymi, wcześniej stosowanymi lekami (głównie diazepamem podawanym doodbytniczo), ze względu na skuteczność i łatwość w użyciu;
- 23% pacjentów preferowało inne opcje terapeutyczne (niż midazolam) ze względu na nieprzyjemny smak lub wyciek leku podczas podania;
- 77% pacjentów zadeklarowało gotowość do ponownego użycia tego leku;
- w badaniu Mukhopadhyay 2013:
 - większość opiekunów, którzy stosowali wyłącznie midazolam podawany podjęzykowo lub wyłącznie diazepam podawany doodbytniczo, uznała oba leki za łatwe do podania (90% vs 68%), szybko działające (65% vs 80%) i pozbawione uciążliwych skutków ubocznych (63% vs 80%);
 - 95% opiekunów stosujących midazolam uważało go za społecznie akceptowalny w porównaniu do 40% stosujących diazepam;
 - w przypadku opiekunów, którzy stosowali obydwie opcje terapeutyczne, twierdząc dla porównania midazolam vs diazepam odpowiedział następujący odsetek opiekunów w zakresie następujących domen kwestionariusza:
 - łatwe użycie (90% vs 68%);
 - społeczna akceptacja (95% vs 40%);
 - szybkie działanie (65% vs 80%);
 - efekty uboczne (7% vs 4%);
 - 96% opiekunów wskazało na ogólną preferencję stosowania midazolamu w porównaniu z 4% w przypadku diazepamu; większy odsetek opiekunów uznało stosowanie midazolamu podawanego podjęzykowo jako lepsze w porównaniu do diazepamu podawanego doodbytniczo w zakresie następujących kwestii:
 - wygody administracji;
 - inwazyjności;
 - kwestii płci;
 - początku działania;
 - skuteczności;
 - efektów ubocznych;
 - czasu trwania;
 - kwestii zgody;
 - doświadczenia w użyciu;
 - akceptowalności społecznej.

Analiza dla populacji pediatrycznej

Analiza skuteczności midazolamu podawanego podjęzykowo 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 zastosowania midazolamu niż diazepam 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 diazepam 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 większe w grupie diazepam niż w grupie midazolamu 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 zastosowania midazolamu niż diazepam 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.

Analiza bezpieczeństwa midazolamu podawanego podjęzykowo na podstawie badania McIntyre 2005 wykazała porównywalną częstość występowania depresji oddechowej po podaniu midazolamu i diazepamem w przypadku wystąpienia napadu drgawkowego:

- wszystkie epizody drgawkowe: OR=0,71 [95%CI: 0,22; 2,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns;
- pierwsze epizody drgawkowe: OR=0,60 [95%CI: 0,16; 2,20], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns.

13 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 badania klinicznego (Nakken 2011) z pseudorandomizacją, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu ze stosowaniem diazepam podawanego doodbytniczo, 5 badań efektywności praktycznej, w tym 3 badań (Epi2020, Jindal 2023, Kadel 2018,) umożliwiające porównanie midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji chorych z napadami drgawkowymi, 2 badań jednoramiennych (Meléndez 2006, Shankar 2021), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu podawanego podpoliczkowo w populacji chorych z napadami drgawkowymi oraz 2 opracowań wtórnych. W ramach dodatkowych dowodów naukowych się ponadto włączyć: badanie biodostępności midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, **na podstawie którego EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych (LESVIBUCCO)**, abstrakt konferencyjny (Fraga 2014), w ramach którego autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą oceny skuteczności stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo, a także porównania preferencji stosowania podpoliczkowego midazolamu vs wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w populacji pacjentów w średnim wieku wynoszącym ok. 33 lat (zakres 12-57) z padaczką oraz badanie (Mukhopadhyay 2013) przeprowadzone wśród kierowników domów opieki oraz krewnych opiekunów pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i padaczką, u których występowały przedłużone napady padaczkowe, w przypadku których chorym podawano podpoliczkowo midazolam lub doodbytniczo diazepam (w przypadku tego badania nie podano wieku chorych).

Wyniki przytoczonych dowodów naukowych wskazują na **co najmniej porównywalną, a niekiedy lepszą skuteczność (w przypadku przerywania drgawkowego stanu padaczkowego) midazolamu podawanego podpoliczkowo w porównaniu do diazepam podawanego doodbytniczo w zakresie przerywania napadów drgawkowych oraz co najmniej porównywalny oraz, w zakresie niektórych aspektów, korzystniejszy profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Napady przerywane za pomocą midazolamu o wiele rzadziej wiązały się z występowaniem działań niepożądanych w porównaniu z tymi przerywanymi za pomocą diazepam. Ponadto ciężkie lub umiarkowane problemy związane z sedacją raportowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie midazolamu w porównaniu do grupy diazepam. Zdecydowaną przewagą midazolamu podawanego podpoliczkowo nad diazepamem podawanym doodbytniczo jest droga podania. We wszystkich badaniach, włączonych do analiz, w których oceniano preferencję i wygodę stosowania, znacząca większość zarówno personelu medycznego/opiekunów jak i pacjentów wskazywała na preferencję midazolamu podawanego podpoliczkowo. Podanie podpoliczkowe jest o wiele mniej stygmatyzujące niż podanie doodbytnicze, bardziej akceptowalne społecznie, wygodniejsze i szybsze w stosowaniu oraz mniej inwazyjne (jako procedura) (Wallace 2019, Nunley 2019, Becker 2023, Shankar 2021). Ważny jest również fakt, że podawana w ramach 1 dawki objętość midazolamu (1 ml) nie powoduje problemów z oddychaniem, gdyż jest zbliżona do objętości śliny wchłanianej podczas napadu. Dodatkowo czas półtrwania midazolamu jest krótszy niż**

diazepamem, na podstawie czego można wnioskować, że problemy związane z sedacją będą mniejsze (Meléndez 2006).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono badanie biodostępności oraz przeprowadzone na jego podstawie symulacje i ekstrapolacje (LESVIBUCCO, popPK, MID001), dotyczące stosowania midazolamu podawanego podpoliczkowo z midazolamem podawanym domięśniowo u zdrowych ochotników, na podstawie którego **EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne dla preparatu Buccolam® o populację dorosłych**. Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować, że zalecana dawka midazolamu podpoliczkowego dla nastolatków (10 mg) jest równa niezarejestrowanej na tamten moment (*off-label*) dawce podpoliczkowej dla dorosłych (10 mg), jak zaleca wiele krajowych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrych napadów oraz jak odzwierciedlają to kluczowe i wspierające opublikowane badania kliniczne u dorosłych, opisujące stosowanie i skuteczność dawki 10 mg midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu zakończenia napadu u dorosłych (EMA 2024). Na podstawie powyższych symulacji i opisanych rozważań, **dawka 10 mg midazolamu podawanego podpoliczkowo została uznana jako optymalna, skuteczna i bezpieczna u dorosłych z przedłużonymi, ostrymi napadami drgawkowymi**.

Ze względu na to, że badania przeprowadzone w populacji dorosłych z napadami drgawkowymi wiążą się z pewnymi ograniczeniami oraz fakt, że **EMA w związku z brakiem odnalezienia bardziej wiarygodnych źródeł zaakceptowała ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na populację osób dorosłych** (LESVIBUCCO) rozszerzono raport o dane dotyczące populacji pediatrycznej. Midazolam (Buccolam®) był już oceniany przez AOTMiT w 2022 r. (zlecenie nr 4/2022) i jest obecnie refundowany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat) w ramach grupy limitowej 259.0, Leki nasenne i uspokajające. Z tego względu w niniejszym raporcie posłużono się zaktualizowanym przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach raportu z 2022 r. dla zlecenia nr 4/2022 (AOTMiT 2022).

Wyniki porównania bezpośredniego midazolamu podawanego podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo w populacji pediatrycznej 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. Spójność wyników podnosi więc wiarygodność przeprowadzonej analizy.**

Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania depresji oddechowej oraz napadów drgawkowych wymagających intubacji, zastosowanie midazolamu podawanego podpoliczkowo w celu przerywania napadu drgawkowego może być uznane za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepamem podawanego doodbytniczo.

Dostęp dożylny przy podawaniu doraźnych leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z napadami drgawkowymi nie zawsze jest możliwy i często wymagana jest skuteczna i bezpieczna alternatywa (McIntyre 2005). W Polsce diazepam podawany doodbytniczo jest

jedną zalecaną w wytycznych opcją terapeutyczną u dorosłych z napadami drgawkowymi finansowaną ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ).

W przypadku występowania napadów drgawkowych, szczególnie stanu padaczkowego, bardzo ważna jest szybka reakcja w leczeniu pozaszpitalnym oraz optymalne dawkowanie benzodiazepin jako bezpiecznego i skutecznego leczenia pierwszego rzutu. Opóźnienia na wczesnym etapie zwiększają prawdopodobieństwo efektu „domina”, takiego jak kolejne opóźnienia w podawaniu leczenia drugiej linii oraz mogą przekładać się na wyższy wskaźnik przyjęć na oddział intensywnej terapii (OIT). Błona śluzowa jamy ustnej umożliwia szybkie wchłanianie leków bezpośrednio do krążenia ogólnoustrojowego, co umożliwia łatwiejszy dostęp w ostrych napadach drgawkowych niż w przypadku podania dożylnego lub donosowego (na śluzówkę nosa) (Scott 1999). Midazolam dzięki podpoliczkowej drodze podania wpisuje się w zaspokojenie potrzeby dotyczącej szybkiej reakcji na wystąpienie napadu drgawkowego w przeciwieństwie do diazepam podawanego dożylnie, w przypadku którego droga podania może znacząco opóźniać szybką reakcję.

Obecne dowody przemawiają więc za stosowaniem midazolamu podawanego podpoliczkowo, stąd można wnioskować, że stanie się on preferowaną opcją ze względu na jego udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo, szeroką akceptowalność społeczną, łatwość oraz szybkość podania.

Podsumowując, midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, badań dotyczących oceny efektywności praktycznej i opracowań wtórnych może zostać uznany za terapię bezpieczną o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do diazepam podawanego dożylnie w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych oraz charakteryzującą się wieloma przewagami zarówno praktycznymi jak i społecznymi w porównaniu z diazepamem podawanym we wlewkach dożylnych.

Wprowadzenie finansowania midazolamu podawanego podpoliczkowo w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u dorosłych zapewni dostęp do skutecznej terapii o łatwiejszej, wygodniejszej i w większym stopniu akceptowalnej drodze podania niż aktualnie dostępna i finansowana ze środków publicznych w Polsce opcja terapeutyczna. Midazolam podawany podpoliczkowo w leczeniu napadów drgawkowych zalecany jest w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii z 2018 r. (PTE 2018)), jak i zagranicznych (wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2022 r. (NICE 2022), wytyczne *American Epilepsy Society* z 2016 r. (AES 2016), wytyczne *National Health Service* (NHS 2024)).

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) – wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu.

14.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 53. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencję, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

Ocena jakości badań wtórnych
przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje,

Ocena jakości badań wtórnych
szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?
Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających oraz błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?
Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

Ocena jakości badań wtórnych
stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub

autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)

Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)

Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)

Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)

Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)

Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.

Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.

Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym

należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 54. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie	0/1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	Tak/Nie	0/1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	Tak/Nie	0/1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	Tak/Nie	0/1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	Tak/Nie	0/1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	Tak/Nie	0/1

14.4 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

14.4.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.4.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ✱
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji ✱
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✱
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱
 - b. ustrukturyzowany wywiad ✱
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak ✱
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✱
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✱
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak ✱

- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania □
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 55. Spis badań włączonych do przeglądu w populacji dorosłych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Efektywność kliniczna		
-	-	-
Opracowania wtórne		
1-2	Haut 2016	Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. <i>Epilepsy Behav.</i> 2016 Oct;63:109-117. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.07.018. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27611828. Haut, S., et al. (2014). Benzodiazepine administration for seizure emergencies: A review. <i>Neurology</i> 82(10).
3	Jain 2016	Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsy Res.</i> 2016 May;122:47-55. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.006. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26922313.
Efektywność praktyczna		
1	Jindal 2023	Jindal M, Neligan A, Rajakulendran S. Early and established status epilepticus: The impact of timing of intervention, treatment escalation and dosing on outcome. <i>Seizure.</i> 2023 Oct;111:98-102. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.022. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37556986.
2	Kadel 2018	Kadel J, Bauer S, Hermsen AM, Immisch I, Kay L, Klein KM, Knake S, Menzler K, Reif PS, Rosenow F, Strzelczyk A. Use of Emergency Medication in Adult Patients with Epilepsy: A Multicentre Cohort Study from Germany. <i>CNS Drugs.</i> 2018 Aug;32(8):771-781. doi: 10.1007/s40263-018-0544-2. PMID: 30019316.
3-5	Epi2020	Maltseva M, Rosenow F, von Podewils F, Habermehl L, Langenbruch L, Bierhansl L, Knake S, Schulz J, Gaida B, Kämpfi L, Mann C, Strzelczyk A. Predictors for and use of rescue medication in adults with epilepsy: A multicentre cross-sectional study from Germany. <i>Seizure.</i> 2024 May;118:58-64. doi: 10.1016/j.seizure.2024.04.005. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38642445. Willems LM, Hochbaum M, Frey K, Schulz J, Menzler K, Langenbruch L, Kovac S, Immisch I, von Podewils F, Hamacher M, Siebenbrodt K, Rosenow F, Reese JP, Strzelczyk A. Multicenter, cross-sectional study

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		of the costs of illness and cost-driving factors in adult patients with epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2022 Apr;63(4):904-918. doi: 10.1111/epi.17174. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192210. Willems LM, Hochbaum M, Zöllner JP, Schulz J, Menzler K, Langenbruch L, Kovac S, Knake S, von Podewils F, Hamacher M, Hamer HM, Reese JP, Frey K, Rosenow F, Strzelczyk A. Trends in resource utilization and cost of illness in patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2020. <i>Epilepsia</i> . 2022 Jun;63(6):1591-1602. doi: 10.1111/epi.17229. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35305026.
6	Meléndez 2006	Melendez R, Batista D, Font D, Bausà T, Hijano A, Rocha A, Elias C. Tratamiento de las convulsiones prolongadas con midazolam intrabucal en una población de pacientes con discapacidad grave y epilepsia rebelde [Prolonged convulsions treated with buccal midazolam in a setting of mentally retarded patients with refractory epilepsy]. <i>Neurologia</i> . 2006 Oct;21(8):411-3. Spanish. PMID: 17013785.
7-8	Nakken 2011	Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2011 Aug;124(2):99-103. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01474.x. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21208198. Nakken, K. O. and M. I. Lossius (2011). Buccal midazolam or rectal diazepam for ongoing seizures-what is best? <i>Epilepsia</i> 52: 75
9	Shankar 2021	Shankar R, Goodwin M, Toland J, Boyle A, Grant A, Pearson J, Storer A, Higgins R, Hudson S, Reuber M. Oro-mucosal midazolam maleate: Use and effectiveness in adults with epilepsy in the UK. <i>Epilepsy Behav</i> . 2021 Oct;123:108242. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108242. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34371288.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	EMA 2024 assessment report	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Buccolam. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/buccolam-h-c-002267-ii-0061-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 27.02.2025 r.]
2	Fraga 2014	Fraga, V., et al. (2014). Experience with buccal midazolam for seizure clusters in adult. <i>Epilepsia</i> 55: 118-119
3	Mukhopadhyay 2013	Mukhopadhyay, A., et al. (2010). A survey of carers views on the use of rescue medication in people with intellectual disability having prolonged seizures: Are the winds of change blowing? <i>British Journal of Developmental Disabilities</i> 56(1): 11-18.

Tab. 56. Spis badań włączonych do przeglądu w populacji dziecięcej.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	McIntyre 2005	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> McIntyre, J., S. Robertson, et al., Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: A randomized controlled trial, <i>Lancet</i> , 2005, 366(9481): 205-210. <u>Abstrakt:</u>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Appleton, R. E., J. W. McIntyre, et al., Randomised controlled trial of buccal midazolam versus rectal diazepam for the emergency treatment of seizures in children, <i>Epilepsia</i> , 2004, 45 Suppl 7, 186.
Opracowania wtórne		
1	Appleton 2008	Appleton, R., S. Macleod, et al., Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2008, 3.
2	Brigo 2015a	Brigo, F., R. Nardone, et al., A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. <i>CNS Drugs</i> , 2015, 29(9): 741-757.
3	Brigo 2015b	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Brigo, F., R. Nardone, et al., Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. <i>Epilepsy and Behavior</i> , 2015, 49, 325-336. <u>Abstrakt:</u> Brigo, F., R. Nardone, et al., Non-intravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis, <i>Epilepsia</i> , 2015, 56, 182-183.
4	Haut 2016	Haut, S. R., S. Seinfeld, et al., Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. <i>Epilepsy and Behavior</i> , 2016, 63, 109-117.
5	Hasan 2022	Hasan SU, Pervez A, Bhatti S, Shamim S, Naeem A, Naseeb MW. Termination of seizures in the paediatric age group, best benzodiazepine and route of administration: A network meta-analysis. <i>Eur J Neurosci</i> . 2022 Aug;56(3):4234-4245. doi: 10.1111/ejn.15732. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35674673.
6	Jain 2016	Jain, P., S. Sharma, et al., Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsy Research</i> , 2016, 122, 47-55.
7	McMullan 2010	McMullan, J., C. Sasson, et al., Midazolam versus Diazepam for the treatment of status Epilepticus in children and young adults: A meta-analysis." <i>Academic Emergency Medicine</i> , 2010, 17(6): 575-582.
8	McTague 2018	McTague, A., T. Martland, et al., Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2018(1).
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Ashrafi 2010	Ashrafi, M. R., N. Khosroshahi, et al., Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 2010, 14(5): 434-438.
2	Mpimbaza 2008	Mpimbaza, A., G. Ndeezi, et al., Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: A randomized clinical trial, <i>Pediatrics</i> , 2008, 121(1): e58-e64.
3	Scott 1999	Scott, R. C., F. M. Besag, et al., Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. <i>Lancet</i> , 1999, 353(9153): 623-626.
4	Baysun 2005	Baysun, S., O. F. Aydin, et al., A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> , 2005, 44(9): 771-776.
5	Khan 2014	Khan, A., A. Baheerathan, et al., Carers' express positive views on the acceptability, efficacy, and safety of buccal midazolam for paediatric status

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		epilepticus. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, 2014, 103(4): e165-e168.
6	Kutlu 2003	Kutlu, N. O., M. Dogrul, et al., Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. Brain and Development, 2003, 25(4): 275-278.
7	Moretti 2019	Moretti, R., S. Julliand, et al., Buccal midazolam Compared with Rectal Diazepam Reduces Seizure Duration in Children in the Outpatient Setting. Pediatric Emergency Care, 2019, 35(11): 760-764.
8	Yoshinaga 2021	Yoshinaga, H., A. Benitez, et al., 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, 2021, 174

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 57. Spis badań wykluczonych z przeglądu w populacji dorosłych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1-2	Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. Epilepsy Behav. 2015 Aug;49:325-36. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.030. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25817929. Brigo, F., et al. (2015). "Non-intravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis." Epilepsia 56: 182-183	Brak wyników w poszukiwanej populacji chorych.
3	Cruickshank M, Imamura M, Booth C, Aucott L, Counsell C, Manson P, Scotland G, Brazzelli M. Pre-hospital and emergency department treatment of convulsive status epilepticus in adults: an evidence synthesis. Health Technol Assess. 2022 Mar;26(20):1-76. doi: 10.3310/RSVK2062. PMID: 35333156; PMCID: PMC8977974.	Brak analizowanego porównania.
4	McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. Acad Emerg Med. 2010 Jun;17(6):575-82. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00751.x. PMID: 20624136; PMCID: PMC4149412.	Brak wyników w poszukiwanej populacji chorych.
Efektywność praktyczna		
1	Kuki, I., et al. (2023). "Mobile application-based questionnaire survey on the actual use of oral midazolam solution." No To Hattatsu 55(2): 134-136.	Niewłaściwa populacja. Publikacja w języku japońskim.
2	Maegaki Y, Ogura K, Ohno K. [Buccal midazolam for treatment of status epilepticus or repetitive seizures]. No To Hattatsu. 2004 Mar;36(2):155-7. Japanese. PMID: 15031993.	Opis przypadku. Artykuł w języku japońskim.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
3	Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. Arch Dis Child. 2004 Jan;89(1):50-1. doi: 10.1136/adc.2002.019836. PMID: 14709505; PMCID: PMC1755919.	Brak wyników w poszukiwanej populacji chorych.

Tab. 58. Spis badań wykluczonych z przeglądu w populacji dziecięcej.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Doshi, D., Controlling seizures in children: Diazepam or midazolam? Systematic review. Hong Kong Journal of Emergency, Medicine, 2010, 17(2): 196-204.	Brak cech przeglądu systematycznego (jeden autor).
2	Sofou, K., R. Kristjánsdóttir, et al., Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. Journal of child neurology, 2009, 24(8): 918-926.	Brak cech przeglądu systematycznego.
3	Zhang, Y., Y. Liu, et al., Preferential Antiseizure Medications in Pediatric Patients with Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Clinical Drug Investigation, 2021, 41(1).	Brak wyników dla analizowanego porównania
Efektywność praktyczna		
1	Dao, K., E. Giannoni, et al., Midazolam as a first-line treatment for neonatal seizures: Retrospective study. Pediatrics International, 2018, 60(5): 498-500.	Niewłaściwa interwencja
2	Hepsø SW, Lee M, Noszka K, Wollertsen YM, Holmaas G, Kristensen E, Eichele T, Bjork MH, Griffiths ST, Hikmat O. Refractory and super-refractory status epilepticus in children and adolescents: A population-based study. Seizure. 2024 Aug;120:116-123. doi: 10.1016/j.seizure.2024.06.023. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38941802.	Brak wyników dla poszukiwanej interwencji.
3	Kaune, A., P. M. Schumacher, et al., Administration of anticonvulsive rescue medication in children-discrepancies between parents' self-reports and limited practical performance. Eur J Pediatr, 2016, 175(9): 1139-1146.	Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa.
4	Kuki, I., et al. (2023). "Mobile application-based questionnaire survey on the actual use of oral midazolam solution." No To Hattatsu 55(2): 134-136.	Publikacja w języku japońskim.
5	Sairanen J. J., Kantanen A.-M., et al., Status epilepticus: Practice variation and adherence to treatment guideline in a large community hospital, Journal of the Neurological Sciences, 2021, 427: 117542.	Niewłaściwa populacja.
6	Shankar R., Goodwin M., et al., Oro-mucosal midazolam maleate: Use and effectiveness in adults with epilepsy in the UK, Epilepsy Behav, 2021, 123:108242.	Niewłaściwa interwencja

14.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 59. Krytyczna ocena badań włączonych w ramach analizy dla populacji dorosłych.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Nakken 2011					
kliniczne badanie jednoośrodkowe z pseudorandomizacją	1 ośrodek (Røysumtunet Habilitation Centre) w Norwegii	dorośli pacjenci z padaczką trudną w leczeniu (8 miesięcy)	- N=22; E=80 (37 napadów leczono diazepamem, N=18, a 43 midazolamem, N=16); - Dawka leku była dostosowywana indywidualnie – w grupie midazolamu wynosiła średnio 15,5 mg (zakres: 10-20), a w grupie diazepamu 26,0 mg (zakres:10-30)	- Ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 min. przy braku nawrotu napadu w ciągu 2 godzin; - działania niepożądane.	Cochrane*
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- dorośli pacjenci z drgawkowymi lub niedrgawkowymi seryjnymi napadami bądź stanem padaczkowym; - uzyskanie zgody pacjentów (lub krewnych w przypadku, kiedy uzyskanie zgody bezpośrednio od pacjenta jest niemożliwe) na zastosowanie ocenianych leków.				bd.	
Epi2020					
nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie kohortowe	ośrodki leczenia padaczki we Frankfurcie nad Menem, Greifswald, Marburgu i Münster	dorośli ze zdiagnozowaną padaczką (Pacjentów rekrutowano od października 2020 r. do grudnia 2020 r.)	- stosowanie leków ratunkowych (w tym midazolamu) (N=125) - Niestosowanie leków ratunkowych (N=361)	Pierwszorzędowe: - stosowanie leków doraźnych w padaczce; - jakość życia według kwestionariusza QOLIE-31; satysfakcja z zastosowanego leku ratunkowego; Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe: - zdarzenia niepożądane.	NOS: 6/9 pkt.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
	w Niemczech				
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - pacjenci w wieku ≥18 lat ze zdiagnozowaną padaczką.				niejednoznaczna diagnoza padaczki.	
Jindal 2023					
jednoośrodkowe badanie kohortowe	1 szpital kliniczny (University College Hospital) w Londynie	Pacjenci ze stanem padaczkowym (1 stycznia 2019 r. - 22 lutego 2022 r.)	- Stosowanie benzodiazepin, N=116 - Niestosowanie benzodiazepin, N=136	Pierwszorzędowe: - stosowanie leków doraźnych w padaczce; - czas trwania SE (w minutach) - od początku napadu do jego zakończenia; - czas do podania pierwszej benzodiazepiny (w minutach) - od początku napadu do podania pierwszej benzodiazepiny); - rodzaj podanej benzodiazepiny; droga podania i dawka; czy benzodiazepina została podana w środowisku domowym przez opiekunów/rodzinę, czy przez służby ratunkow; czy benzodiazepina została ponownie podana na oddziale ratunkowym (ED); - czas do podania pierwszej dawki benzodiazepiny; - wynik leczenia pierwszego rzutu (zakończenie napadu lub nie); czas do ustąpienia napadu. Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe: - czas do podania leku drugiego rzutu (w minutach)- od początku napadu); rodzaj leku drugiego rzutu i jego dawka; - wynik leczenia drugiego rzutu (zakończenie napadu lub nie);	NOS: 6/9 pkt.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
				- dane dotyczące leczenia trzeciego rzutu tj. czas do podania środka anestetycznego (w minutach) - od początku napadu; rodzaj zastosowanego środka anestetycznego; - występowanie powikłań oddechowych, w tym określenie ich przyczyny; - dane obrazowe tj. TK lub MRI głowy.	
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- pacjenci ze stanem padaczkowym zdefiniowanym jako napad trwający powyżej 5 minut lub napady seryjne z niecałkowitym powrotem do zdrowia pomiędzy napadami; - pacjenci leczeni w szpitalu University College London w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 22 lutego 2022 r.				- brak informacji na temat czasu trwania napadów; - brak obserwacji dotyczących początku napadu; - czas trwania napadu <5 min.	
Kadel 2018					
wieloośrodkowe badanie kohortowe	Przychodnie leczenia padaczki przy szpitalach uniwersyteckich we Frankfurcie nad Menem i Marburgu	Dorośli z padaczką (1 rok (1 stycznia - 31 grudnia 2015 r.))	- Stosowanie leków ratunkowych (w tym midazolamu) (N=134) - Niestosowanie leków ratunkowych (N=347)	Pierwszorzędowe: stosowane leki ratunkowe, aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, sytuacja mieszkaniowa i jakość życia	NOS: 6/9 pkt.
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- kobiety i mężczyźni w wieku >18 roku życia; - chorzy leczeni ambulatoryjnie w wybranych ośrodkach leczenia padaczki w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 r.; - zdiagnozowana padaczka na podstawie najnowszych kryteriów ILAE; - podpisanie pisemnej zgody pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu.				- niejednoznaczna diagnoza padaczki; - niedostarczenie kompletnych danych przez pacjenta.	
Meléndez 2006					
jednoośrodkowe badanie jednoramienne	Ośrodek Consorci Sant	Dorośli z padaczką (1 rok)	BCM, N=10	Pierwszorzędowe:	NICE: 5/8 pkt

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
	Gregori w Hiszpanii			- ustąpienie napadów w ciągu 2 minut od podania leku. Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe: - Odsetki pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie 2 bądź 3 dawki leku/leków	
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
Dorośli pacjenci (kobiety i mężczyźni) z padaczką z przedłużonymi napadami drgawkowymi				bd	
Shankar 2021					
wiełośrodkowe, przekrojowe, jednoramienne badanie obserwacyjne	4 przychodnie opieki specjalistycznej NHS w Wielkiej Brytanii	dorośli pacjenci, doświadczający napadów drgawkowych, wymagających stosowania leków ratunkowych (lata 2016-2017)	BCM, N=146	Pierwszorzędowe: zastosowanie, skuteczność i dawkowanie maleinianu midazolamu podawanego na błonę śluzową jamy ustnej w nagłym leczeniu napadów padaczkowych.	NICE: 7/8 pkt.
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- pacjenci, którzy w chwili wystąpienia ostatniego napadu drgawkowego, wymagającego zastosowania leczenia ratunkowego, byli w wieku ≥ 18 lat; - posiadanie pisemnego planu opieki z uwzględnieniem podawania maleinianu midazolamu, do jamy ustnej i śluzówki (Epistatus), jako leku ratunkowego.				bd	
Komentarz:					
* Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest wysokie w zakresie domen dotyczących randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów; w zakresie pozostałych domen -niskie.					

Tab. 60. Krytyczna ocena badania McIntyre 2005 (populacja pediatryczna).

McIntyre 2005					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy*)	Interwencje	Punkty końcowe^	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	4 ośrodki w Wielkiej Brytanii	dzieci (w wieku ≥6 mies.) przyjęte do szpitala z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego	• midazolam: ok. 0,5 mg/kg**, N=92 chorych, 109 napadów drgawkowych; • diazepam: ok. 0,5 mg/kg**, N=85 chorych, 110 napadów drgawkowych	• odpowiedź na leczenie*** (sukces terapeutyczny, ang. <i>therapeutic success</i>), • czas podania leków, wystąpienia i ustania napadów drgawkowych, • depresja oddechowa	Jadad: 2 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• dzieci w wieku ≥6 miesięcy, • przyjęcie do jednego z 4 ośrodków z aktywnym napadem drgawkowym, • brak ustalonego dostępu dożylnego			• dzieci z przewlekłą epilepsją (padaczką), • dzieci, które otrzymały pomoc przedszpitalną lub leczenie ratunkowe^, • napady drgawkowego częściowe lub napady niedrgawkowe		
Komentarz:					
*brak dokładnych informacji dotyczących czasu obserwacji; rekrutacja do badania trwała około 172 tygodni; **2,5 mg (3/6-12 mies.), 5 mg (1-4 lat), 7,5 mg (5-9 lat), 10 mg (≥10 lat.); ***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; ^ wykluczono chorych, którzy uzyskali m. in. lorazepam dożylnie lub paraldehyd doodbytniczo.					

OPRACOWANIA WTORNE

Tab. 61. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Haut 2016 (populacja dorosłych oraz pediatryczna).

Haut 2016					
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe	
przegląd systematyczny	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	dzieci lub dorośli leczeni benzodiazepinami (bez względu na drogę podania)	diazepam, lorazepam, midazolam, klobazam, klonazepam	• niepowodzenie leczenia, • czas od przyjęcia do szpitala do podania leku, • czas do przerwania napadu drgawkowego,	

Haut 2016				
		w odpowiedzi na nagłe napady drgawkowe		- wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu, - zdarzenia niepożądane, - satysfakcja pacjenta/opiekuna z leczenia
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE i PubMed z datą odcięcia do 21 kwietnia 2015 r.			75 badań, w tym badanie Nakken 2011 oraz McIntyre 2005	
Wyniki - populacja dorosłych			Wyniki - populacja pediatryczna	
			Autorzy badania Haut 2016 wskazują, że w ponad połowie badań uwzględnionych w przeglądzie, porównujących czas do przerwania napadu drgawkowego, wykazano szybsze działanie m. in. leków podawanych podjęzykowo niż leków podawanych dożylnie lub doodbytniczo. Dodatkowo w badaniu Ashrafi 2010) 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%).	

Tab. 62. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Jain 2016 (populacja dorosłych oraz pediatryczna).

Jain 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	dorośli i dzieci z ostrymi napadami drgawkowymi bez ustalonego dostępu dożylnego	midazolam, diazepam, lorazepam, paraldehyd	- przerwanie napadu drgawkowego, - czas od podania leku/przyjęcia do szpitala do ustania napadu, - poważne zdarzenia niepożądane (depresja oddechowa, spowolnienie oddechu, niedociśnienie)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane i Google Scholar z datą odcięcia do maja 2015 r.			19 badań RCT, w tym badania Nakken 2011 i McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie	
Wyniki - populacja dorosłych			Wyniki - populacja pediatryczna	
Wyniki badania Nakken 2011 uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w badaniu Jain 2016 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz.5.1).			Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie przeprowadzonej w badaniu Jain 2016 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz.8.3).	

Tab. 63. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Appleton 2008 (populacja pediatryczna).

Appleton 2008				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	dzieci lub dorośli przyjęci do szpitala lub oddziału ratunkowego z ostrymi drgawkami klonicznymi o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonym stanie padaczkowym (SE, ang. <i>status epilepticus</i>)	leki przeciwdrgawkowe: midazolam, diazepam, lorazepam, paraldehyd	- 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 od ustania napadu od przyjazdu do szpitala, - depresja oddechowa,
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
the Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINEz data odcięcia lipiec 2007			4 badania RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie	
Wyniki – populacja pediatryczna				
Wyniki badania McIntyre 2005 przedstawione w opracowaniu wtórnym Appleton 2008 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy - patrz rozdz. 8.3.				

Tab. 64. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015a (populacja pediatryczna).

Brigo 2015a				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	chorzy ze stanem padaczkowym	midazolam, diazepam	- przerwanie napadu drgawkowego, - depresja oddechowa
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	

Brigo 2015a	
MEDLINE, the <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), EMBASE oraz strony internetowe: ClinicalTrials.gov i LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/en/) z data odcięcia do 21 lipca 2015 r.,	15 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie
Wyniki - populacja pediatryczna	
Do analizy włączono 15 badań, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie. Dla porównania midazolamu podawanego podjęzykowo z diazepamem podawanym doodbytniczo włączono 5 badań, w których analizowano łącznie 769 napadów drgawkowych. Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w przerywaniu napadów drgawkowych w przypadku zastosowania midazolamu niż diazepam (OR 1,78 [95%CI: 1,11; 2,85]).	

Tab. 65. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015b (populacja pediatryczna).

Brigo 2015b				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną	chorzy (bez względu na wiek) z wczesnym stanem padaczkowym, zdefiniowanym jako napad drgawkowy trwający >5 minut lub drgawki w momencie przyjęcie w szpitalnym oddziale ratunkowym	midazolam, diazepam	- 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)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestr ClinicalTrials.gov z data odcięcia styczeń 2015		19 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie		
Wyniki - populacja pediatryczna				
Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w analizie ilościowej przeprowadzonej w badaniu Brigo 2015b są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy - patrz rozdz. 8.3.				

Tab. 66. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McMullan 2010 (populacja pediatryczna).

McMullan 2010				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane i quasi-eksperymentalne badania kliniczne	dzieci i dorośli ze stanem padaczkowym	midazolam, diazepam	- przerwanie napadu drgawkowego, - depresja oddechowa wymagająca intubacji
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
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 z datą odcięcia od 1 stycznia 1950 r. do 4 lipca 2009 r.				6 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie
Wyniki - populacja pediatryczna				
Wyniki badania McIntyre 2005 uwzględnione w metaanalizie McMullan 2010 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 8.3.				

Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McTague 2018 (populacja pediatryczna).

McTague 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	dzieci przyjęte do szpitala lub oddziału ratunkowego z ostrymi drgawkami toniczno-klonicznymi o dowolnym czasie trwania, w tym ustalonym stanie padaczkowym	leki przeciwdrgawkowe: midazolam, diazepam, lorazepam, paraldehyd	- 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,
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	

McTague 2018	
the <i>Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register</i> , the <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL) i MEDLINE oraz rejestry: <i>ClinicalTrials.gov</i> i <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> z data odcięcia do 23 maja 2017 r.	18 badań RCT, w tym badanie McIntyre 2005 uwzględnione w niniejszym przeglądzie
Wyniki - populacja pediatryczna	
Wyniki badania McIntyre 2005 przedstawione w opracowaniu wtórnym McTague 2018 są zgodnie z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdz. 8.3).	

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 68. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie braku refundowanych technologii opcjonalnych,	2.2, 3.1.1, 4.2, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz	4.2	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,		
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Zapadalność na padaczkę w Europie w zależności od wieku (WHO 2021).	18
Ryc. 2. Roczna zapadalność na stan padaczkowy na 100 000 osób według wieku w hrabstwie Olmsted, Minnesota, w latach 1965-1984 (Johnson 2020).	19
Ryc. 3. A) Standaryzowany wiekiem; B) niestandaryzowany wiekiem - odsetek chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2014 i 2019 (NFZ 2024).	20
Ryc. 4. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (2000-2019) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci (NFZ 2024).	22
Ryc. 5. Wyniki badania Nakken 2011 uwzględnione w przeglądzie Haut 2016. Średni czas do podania leku ratunkowego.	33
Ryc. 6. Wyniki badania Nakken 2011, raportowane w przeglądzie Jain 2016, dotyczące przerywania napadów w ciągu 10 minut.	33
Ryc. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji (diagram QUOROM/PRISMA).	37
Ryc. 8. Rozkład początkowej dawki BCM podanej podczas ostatniego napadu w badaniu Shankar 2021.	41
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Niepowodzenie leczenia (OR).	61
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Niepowodzenie leczenia (RD).	62
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Brak działań niepożądanych (OR).	63
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Brak działań niepożądanych (RD).	63
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu Epi2020: BCM vs PRD (OR).	69
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu Epi2020: BCM vs PRD (RD).	69
Ryc. 15. Częstość podawania poszczególnych benzodiazepin przez ratowników pogotowia i personel oddziału ratunkowego w szpitalu UCLH.	70
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii (OR).	72
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii (RD).	72
Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Problemy związane z sedacją (OR).	73
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Problemy związane z sedacją (RD).	73

Ryc. 20. Miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych w badaniu Shankar 2021 (N=146).	75
Ryc. 21. Arytmetyczne średnie stężenia midazolamu (po lewej) i 1-hydroksymidazolamu (po prawej) w osoczu w funkcji czasu po podaniu preparatu Buccolam® (tj. test) i Hypnovel® (tj. reference) (N=22).	79
Ryc. 22. Zasympulowanych dane z oryginalnego zestawu danych (n=22).	81
Ryc. 23. Symulacja stężenia w osoczu w funkcji czasu dla preparatu Buccolam® 15 mg, stosowanego u dorosłych w zależności od BMI (BMI<29 i BMI>29).	83
Ryc. 24. Symulacja stężenia w osoczu w funkcji czasu dla preparatu Buccolam® 15 mg, stosowanego u dorosłych w zależności od wieku (<65 i ≥65).	83
Ryc. 25. Symulacja krzywych AUC i C _{max} dla populacji dorosłych i dzieci.	84
Ryc. 26 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla midazolamu podawanego podjęzykowo w populacji pediatrycznej (diagram QUOROM/PRISMA).	101

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	16
Tab. 2. Liczba pacjentów i wartość refundacji* świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (G40, G41 wg ICD-10) wg OW NFZ w 2023 r. (NFZ 2024).	22
Tab. 3. Wartość refundacji, liczba pacjentów, odsetek pacjentów realizujących recepty na leki przeciwpadaczkowe, którzy mieli udzielone świadczenie z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego (2014-2023) (NFZ 2024).	23
Tab. 4. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	24
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.02.2025 r.	28
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 20.02.2025 r.	28
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 20.02.2025 r.	29
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa midazolamu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 20.02.2025 r.	29
Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	34
Tab. 10. Informacje dotyczące dawkowania BCM w badaniu Shankar 2021.	41
Tab. 11. Charakterystyka badań włączonych do opracowania, cz.1.	43
Tab. 12. Charakterystyka badań włączonych do opracowania, cz.2.	44
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	47
Tab. 14. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.	47
Tab. 15. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).	48
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	49
Tab. 17. Charakterystyka chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszej analizy.	51
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.	56
Tab. 19. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD.	59
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Napady padaczkowe.	60
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Niepowodzenie leczenia.	61
Tab. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Działania niepożądane.	62
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu Nakken 2011: BCM vs PRD. Brak działań niepożądanych.	63

Tab. 24. Analiza efektywności praktycznej dla porównania BCM vs PRD lub - na podstawie badań jednoramiennych - dla BCM.	66
Tab. 25. Informacje dotyczące dawkowania BCM i PRD w badaniu Epi2020.....	68
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Epi2020: BCM vs PRD.	68
Tab. 27. Informacje dotyczące dawkowania BCM i PRD w badaniu Kadel 2018.	71
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii.	72
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kadel 2018: BCM vs PRD. Problemy związane z sedacją.	73
Tab. 30. Rozkład dawek OMM w zależności od czasu trwania i częstotliwości napadów w roku poprzedzającym zbieranie danych (zgodnie z indywidualnymi planami opieki pacjentów). 74	
Tab. 31. Napady wymagające wezwania ambulansu i przyjęcia do szpitala po podaniu OMM.	75
Tab. 32. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla midazolamu, średnia arytmetyczna (SD).	79
Tab. 33. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla midazolamu, średnia arytmetyczna (SD) (N=21).	79
Tab. 34. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla 1-hydroksymidazolamu, średnia arytmetyczna (SD).	79
Tab. 35. Parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu LESVIBUCCO dla 1-hydroksymidazolamu, średnia arytmetyczna (SD) (N=21).	80
Tab. 36. Symulacja PopPK przeprowadzona na podstawie wyników badania LESVIBUCCO w odniesieniu do poszczególnych parametrów farmakokinetycznych, dawki oraz wieku chorych.....	80
Tab. 37. Parametry farmakokinetyczne dla zalecanego dawkowania u dzieci w wieku od 3 miesięcy do poniżej 18 lat (badanie MID001).	82
Tab. 38. Charakterystyka chorych w badaniu Fraga 2014.	84
Tab. 39. Wyniki ankiety skierowanej do kierowników domów opieki w badaniu Mukhopadhyay 2013.	87
Tab. 40. Wyniki ankiety skierowanej do opiekunów chorych w badaniu Mukhopadhyay 2013.	87
Tab. 41. Opinie opiekunów na temat leków ratunkowych u osób, które stosowały wyłącznie midazolam podpoliczkowy lub wyłącznie diazepam doodbytniczy w badaniu Mukhopadhyay 2013.	88
Tab. 42. Porównanie leków ratunkowych przez opiekunów: midazolam podpoliczkowy vs diazepam doodbytniczy w badaniu Mukhopadhyay 2013.	88
Tab. 43. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	97
Tab. 44. Proces rekrutacji do badania McIntyre 2005.	102
Tab. 45. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	104

Tab. 46. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.	104
Tab. 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	105
Tab. 48. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....	105
Tab. 49. Charakterystyka chorych w badaniu McIntyre 2005.	107
Tab. 50. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.	107
Tab. 51. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam).	111
Tab. 52. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących midazolam podawany podjęzykowo.	112
Tab. 53. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	142
Tab. 54. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	147
Tab. 55. Spis badań włączonych do przeglądu w populacji dorosłych.....	150
Tab. 56. Spis badań włączonych do przeglądu w populacji dziecięcej.....	151
Tab. 57. Spis badań wykluczonych z przeglądu w populacji dorosłych.	153
Tab. 58. Spis badań wykluczonych z przeglądu w populacji dziecięcej.....	154
Tab. 59. Krytyczna ocena badań włączonych w ramach analizy dla populacji dorosłych. .	155
Tab. 60. Krytyczna ocena badania McIntyre 2005 (populacja pediatryczna).....	159
Tab. 61. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Haut 2016 (populacja dorosłych oraz pediatryczna).....	159
Tab. 62. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Jain 2016 (populacja dorosłych oraz pediatryczna).....	160
Tab. 63. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Appleton 2008 (populacja pediatryczna).	161
Tab. 64. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015a (populacja pediatryczna). .	161
Tab. 65. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Brigo 2015b (populacja pediatryczna). .	162
Tab. 66. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McMullan 2010 (populacja pediatryczna).	163
Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego McTague 2018 (populacja pediatryczna).	163
Tab. 68. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	165

Bibliografia

- AES 2016** Glause T., et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016, 16, 1, 48-61.;
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie 4/2022. Midazolam podawany podjęzykowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc>
- APD Buccolam** ██████████ Midazolam (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- Armijo 2004** Armijo JA, Herranz JL, Pena Pardo MA, Adín J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas [Intranasal and buccal midazolam in the treatment of acute seizures]. *Rev Neurol*. 2004 Mar 1-15;38(5):458-68. Spanish. PMID: 15029526.
- Ashrafi 2010** Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(5):434-8.
- Aziz 1997** Aziz H et al. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia*, 1997; 38:716-722.
- Becker 2023** Becker DA, Wheless JW, Sirven J, Tatum WO, Rabinowicz AL, Carrazana E. Treatment of seizure clusters in epilepsy: a narrative review on rescue therapies. *Neurol Ther* 2023;12:1439-55.
- Beghi 2002** Beghi E et al. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia*, 2002; 43:1076-1083.
- Brigo 2015** Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2015;49:325-36. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.030>.
- Buccolam ChPL** Buccolam® (midazolam). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.11.2024 r.]
- Chattopadhyay 1999** Chattopadhyay A., Morris B., Blackburn L., Wassmer E., Whitehouse W., Buccal midazolam, and rectal diazepam for epilepsy. *Lancet*, 1999, 353, 1798.
- Chin 2006** Chin R. F., Neville B. G. R., et al., Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study, *Lancet*, 2006, 368, 222-29.
- ChPL Buccolam** Buccolam, Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 15.11.2024 r.]
- ChPL Buccolam** Buccolam, Charakterystyka Produktu Leczniczego.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 15.11.2024 r.]

ChPL Relsed Relsed. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7954/characteristic>, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7955/characteristic> [dostęp 19.11.2024 r.]

ChPL Relsed Relsed. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7954/characteristic>, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7955/characteristic> [dostęp 19.11.2024 r.]

de Haan 2010 de Haan G-J, van Der Geest P, Doelman G et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 2010;51:478-82.

Devinsky 2015 Devinsky O, Asato M, Camfield P, Geller E, Kanner AM, Keller S, et al. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. *Neurology* 2015;85(17):1512-21.

Dickson 2016 Dickson JM, Taylor LH, Shewan J, Baldwin T, Grünewald RA, Reuber M. Crosssectional study of the prehospital management of adult patients with a suspected seizure (EPIC1). *BMJ Open* 2016;6(2):e010573. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010573>.

Dickson 2017 Dickson JM, Dudhill H, Shewan J, Mason S, Grünewald RA, Reuber M. Crosssectional study of the hospital management of adult patients with a suspected seizure (EPIC2). *BMJ Open* 2017;7(7):e015696. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015696>.

Dieckmann 1994 Dieckmann R. A., Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med*, 1994, 23, 216-24.

EMA 2024 European Medicines Agency (EMA). Buccolam. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/buccolam-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 13.01.2025 r.]

EMA 2024 assessment report European Medicines Agency (EMA). Buccolam. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/buccolam-h-c-002267-ii-0061-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 20.02.2025 r.]

Fiest 2016 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. doi: 10.1212/WNL.0000000000004317. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.

Filipska 2016 Filipska K. Padaczka- choroba społeczna XXI wieku. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 3(1)/2016. ISSN 2451-1846. DOI: <http://dx.doi.org/10.21784/lwP.2016.018>.

Forsgren 2005 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. doi: 10.1212/WNL.0000000000004317. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.

- Gaínza-Lein 2017** Gaínza-Lein M, Benjamin R, Stredny C, Mcgurl M, Kapur K, Loddenkemper T. Rescue medications in epilepsy patients: a family perspective. *Seizure* 2017;52: 188-94.
- Guekht 1999** Guekht (Gekht) AB et al. An epidemiological study of epilepsy in Moscow (article in Russian). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S S Korsakova*, 1999; 99:51-54.
- Guekht 2004** Guekht (Gekht) AB et al. Epilepsy in eastern Siberia (article in Russian). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S S Korsakova*, 2004; 104:45-47.
- Guekht 2005** Guekht (Gekht) AB. Epidemiology and economic aspects of epilepsy (article in Russian). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imni S S Korsakova*, 2005; 105:63-65.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Ivaturi 2009** Ivaturi VD, Riss JR, Kriel RL et al. Pharmacokinetic and tolerability of intranasal diazepam and midazolam in healthy adult volunteers. *Acta Neurol Scand* 2009;120:353-7.
- Jallon 2003** Jallon P., Landry JS., Long term prognosis of first epileptic seizures: EPIGEN study in Prognosis of epilepsies, ed. P. Jallon, John Libbey Eurotext, 2003
- Johnson 2020** Johnson EL, Kaplan PW. Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):647-651. doi: 10.1055/s-0040-1718722. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33176371.
- Kadel 2018** Kadel J, Bauer S, Hermsen AM, Immisch I, Kay L, Klein KM, et al. Use of emergency medication in adult patients with epilepsy: a multicentre cohort study from Germany. *CNS Drugs* 2018;32:771-81.
- Kanto 1985** Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy.* 1985 May-Jun;5(3):138-55. doi: 10.1002/j.1875-9114.1985.tb03411.x. PMID: 3161005.
- Kay 2015** Kay L, Reif PS, Belke M, Bauer S, Frund D, Knake S, et al. Intranasal midazolam during presurgical epilepsy monitoring is well tolerated, delays seizure recurrence, and protects from generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2015;56:1408-14.
- Kay 2019** Kay L, Merkel N, Von Blomberg A, Willems LM, Bauer S, Reif PS, et al. Intranasal midazolam as first-line in-hospital treatment for status epilepticus: a pharmaco-EEG cohort study. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:2413-25.
- Kienitz 2022** Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, Von Brauchitsch S, Mann C, et al. Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS Drugs* 2022; 36:951-75.
- Knudsen 1979** Knudsen F. U. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child*, 1979, 54, 855-57.
- Kutlu 2003** Kutlu, N. O., M. Dogrul, et al., Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. *Brain and Development*, 2003, 25(4): 275-278.
- Lee 2014** Lee DC, Gladwell D, Hatswell AJ, Porter J, Brereton N, Tate E, et al. A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe. *Health Econ Rev.* 2014;4:6
- McIntyre 2005** McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety, and efficacy of

- buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.
- McIntyre 2005** McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66909-7. PMID: 16023510.
- McMullan 2010** McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: a Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010;17:575-82. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00751.x>.
- Moran 2004** Moran NF, Poole K, Bell G, Solomon J, Kendall S, McCarthy M, McCormick D, Nashef L, Sander J, Shorvon SD. Epilepsy in the United Kingdom: seizure frequency and severity, anti-epileptic drug utilization and impact on life in 1652 people with epilepsy. *Seizure*. 2004 Sep;13(6):425-33. doi: 10.1016/j.seizure.2003.10.002. PMID: 15276147.
- NFZ 2024** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) NFZ o zdrowiu. Padaczka. aktualizacja 2024. <https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/11476> [dostęp: 23.12.2024 r.]
- NHS 2024** National Health Service (NHS). Jennifer Murphy. Management of generalised convulsive status epilepticus in adults. Marzec 2024.
- NICE 2025** National Institute for Health and Care Excellence „Epilepsies: diagnosis and management” Clinical guideline: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [dostęp 27.02.2025 r.].
- Noble 2012** Noble AJ, Goldstein LH, Seed P, Glucksman E, Ridsdale L. Characteristics of people with epilepsy who attend emergency departments: prospective study of metropolitan hospital attendees. *Epilepsia* 2012;53(10):1820-8.
- Noble 2016** Noble AJ, Snape D, Goodacre S, Jackson M, Sherratt FC, Pearson M, et al. Qualitative study of paramedics' experiences of managing seizures: a national perspective from England. *BMJ Open* [Internet] 2016;6(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5128771/>
- Nunley 2019** Nunley S, Glynn P, Rust S, Vidaurre J, Albert DVF, Patel AD A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy: intranasal midazolam versus rectal diazepam. *Epilepsy Behav* 2019; 92:53-6.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 18.03.2025 r.]
- Oun 2003** Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Research*, 2003; 52:233-242.
- Penovich 2017** Penovich PE, Buelow J, Steinberg K, Sirven J, Wheless J. Burden of seizure clusters on patients with epilepsy and caregivers: survey of patient, caregiver, and clinician perspectives. *Neurologist* 2017;22:207-14.
- PRISMA** PRISMA 2020 Flow Diagram. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [dostęp: 21.11.2024 r.]
- PSUR 2023** European Medicines Agency (EMA). PSUSA/00002057/202209 - periodic safety update report single assessment <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00002057-202209> [dostęp: 19.12.2024 r.]

- PTE 2018** Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Betdzińska M, Szmuda M, Majkowska-Zwolińska B, Steinborn B, Ryglewicz D, Owczuk R, Bartkowska-Śniatkowska A, Widera E, Rejdak K, Siemiński M, Nagańska E. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology. *Neurol Neurochir Pol.* 2018 Aug;52(4):419-426.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. *Dz.U.* 2023 poz. 2345.
- Scott 1999** Scott, R. C., F. M. Besag, et al., Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9153): 623-626.
- Scott 2002** Scott R, Besag F, Neville B. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 2002; 17: 123-62.
- Serdaroglu 2004** Serdaroglu A et al. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *Journal of Childhood Neurology*, 2004; 19:271-274.
- Sharma 2022** Sharma S, Detyniecki K. Rescue therapies in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2022;35: 155-60.
- Sykes 1988** Sykes R. M., Okonofua J. A., Rectal diazepam solution in the treatment of convulsions in the children's emergency room. *Ann Trop Paediatr*, 1988; 8, 259-61.
- van den Broek 2004a** van den Broek M et al. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances and complications: a European cohort study. *Epilepsia*, 2004a; 45:667-672.
- van den Broek 2004b** van den Broek M et al. Morbidity in patients with epilepsy: type and complications: a European cohort study. *Epilepsia*, 2004b; 45:71-76.
- Von Blomberg 2020** Von Blomberg A, Kay L, Knake S, Fuest S, Zollner JP, Reif PS, et al. Efficacy, tolerability, and safety of concentrated intranasal midazolam spray as emergency medication in epilepsy patients during video-EEG monitoring. *CNS Drugs* 2020;34: 545-53.
- Wallace 2019** Wallace A, Wirrell E, Payne E. Seizure rescue medication use among US pediatric epilepsy providers: a survey of the pediatric epilepsy research consortium. *J Pediatr* 2019;212:111-6.
- WHO 2021** World Health Organization (WHO). EPILEPSY IN THE WHO EUROPEAN REGION: Fostering Epilepsy Care in Europe 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/epilepsy-in-the-who-european-region> [dostęp: 23.12.2024 r.]
- WHO 2024** World Health Organization (WHO). Epilepsy. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> [dostęp: 23.12.2024 r.]
- Wilson 2004** Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child.* 2004 Jan;89(1):50-1. doi: 10.1136/ad.2002.019836. PMID: 14709505; PMCID: PMC1755919.