



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

diazepamum
we wskazaniu:

drgawki inne niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.14.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.26.2018)

Data ukończenia: 28.07.2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

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

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Drgawki inne niż określone w ChPL.....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Podsumowanie.....	8
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających diazepam finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.26.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 357/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej diazepam we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: drgawki inne niż określone w ChPL. Również w 2016 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 51/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w przedmiotowej sprawie, na podstawie opracowania nr AOTMiT-OT-434-49/2015.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. we wskazaniu pozarejestrycyjnym „drgawki inne niż określone w ChPL” refundowane są obecnie dwa produkty lecznicze zawierające substancję czynną diazepamum: Relsed 2 mg i Relsed 4 mg. Oba produkty mają postać mikrowlewek doodbytniczych. Tym samym przyjęto, że przedmiotem niniejszego raportu będzie diazepam w postaci doodbytniczej.

Produkty lecznicze Relsed 2 mg i Relsed 4 mg objęte są refundacją we wskazaniach: padaczka oraz drgawki inne niż określone w ChPL. Ponadto oba produkty zarejestrowane są we wskazaniach:

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

Biorąc pod uwagę, że zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających diazepam w leczeniu drgawek innych niż określone w ChPL populacji niniejszego raportu nie mogą stanowić pacjenci z drgawkami gorączkowymi, stanem padaczkowym i rzucawką ciężarnych. Ponadto ze względu na to, iż produkty Relsed 2 mg i Relsed 4 mg refundowane są w leczeniu padaczki, populacji docelowej w niniejszym opracowaniu nie mogą stanowić również pacjenci z padaczką. Tym samym w ramach niniejszego raportu poszukiwane będą dowody dotyczące zastosowania diazepamum w postaci doodbytniczej w leczeniu drgawek z przyczyn innych niż przedstawione powyżej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.07.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polska Rada Resuscytacji (<https://www.prc.krakow.pl/>), Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (<https://cukrzyca.info.pl/>), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>), Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<https://psychiatria.org.pl/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *seizures treatment*, *seizures management*, *non-epileptic attack disorder treatment*, *non-epileptic seizures treatment*.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych praktyki klinicznej. Zidentyfikowane wytyczne wskazują, że diazepam podawany doodbytniczo jest zalecany w leczeniu drgawek występujących podczas opieki paliatywnej (SEN 2018). W leczeniu drgawek występujących po zatrzymaniu krążenia – zarówno w populacji dorosłych jak i pediatrycznej – zaleca się stosowanie leków z grupy benzodiazepin, bez wskazywania na konkretne substancje (ERC 2021).

Lewetyracetam i lamotrygina są preferowanymi opcjami pierwszego wyboru w leczeniu drgawek będących powikłaniami nowotworów mózgu. W zaleceniach dotyczących powikłań nowotworów mózgu nie wskazywano na stosowanie diazepam (EANO/ESMO 2020).

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ERC 2021 – sytuacje szczególne (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą zatrzymania krążenia u osób dorosłych w sytuacjach szczególnych.</u></p> <p>W przypadku zatrzymania krążenia na sali operacyjnej z powodu przyczyn odwracalnych – ogólnoustrojowej toksyczności znieczulenia miejscowego, drgawki należy kontrolować za pomocą benzodiazepin, tiopentalu lub propofolu.</p> <p>Stan zagrożenia życia związany z nadciśnieniem może wystąpić podczas ostrego zatrucia agonistami adrenergicznymi, takimi jak kokaina lub amfetamina. Najlepszym leczeniem jest zastosowanie benzodiazepin (w kontroli drgawek), wazodylatorów i leków blokujących receptory alfa.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>
ERC 2021 – populacja pediatryczna (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą zatrzymania krążenia w populacji pediatrycznej.</u></p> <p>W celu powstrzymania drżenia, dreszczy lub drgawek podczas ochładzania organizmu po wystąpieniu udaru cieplnego sugeruje się zastosowanie benzodiazepin. Klasyczne leki przeciwgorączkowe nie są skuteczne.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>
ERC/ESICM 2021 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą opieki poresuscytacyjnej.</u></p> <p>W celu leczenia drgawek po zatrzymaniu krążenia sugeruje się zastosowanie lewetyracetamu lub walproinianu sodu jako leków przeciwpadaczkowych pierwszego wyboru w połączeniu z lekami uspakajającymi (<i>sedative drugs</i>).</p> <p>Rutynowa profilaktyka drgawek nie jest zalecana u pacjentów po zatrzymaniu krążenia.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>
EANO/ESMO 2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą powikłań neurologicznych i naczyniowych pierwotnych i wtórnych nowotworów mózgu.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna profilaktyka przeciwdrgawkowa nie jest wskazana u pacjentów z nowotworem mózgu [EANO: I, D; ESMO: I, D]. • Lewetyracetam i lamotrygina są preferowanymi opcjami pierwszego wyboru ze względu na ich skuteczność i ogólną dobrą tolerancję [EANO: IV, nie dotyczy; ESMO: V, nie dotyczy].

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nowotworem mózgu, którzy przeszli napady padaczkowe i nie są kandydatami do operacji, powinni otrzymać profilaktykę wtórną aż do uzyskania kontroli miejscowej [EANO: IV, n/a; ESMO: V, nie dotyczy]. U pacjentów z guzami mózgu należy unikać leków przeciwdrgawkowych zawierających enzymy [EANO: III, D; ESMO: III, D]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, ekspertyzy</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, na ogół niezalecane</p> <p><i>Część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>
<p>ILCOR 2020 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Międzynarodowy konsensus w sprawie resuscytacji krążeniowo-oddechowej i opieki w nagłych wypadkach sercowo-naczyniowych.</u></p> <p>Sugerujemy, aby nie stosować profilaktyki drgawek u dorosłych, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia [<i>ślabe zalecenie, dowody naukowe o bardzo niskiej pewności</i>].</p> <p>Sugerujemy leczenie napadów padaczkowych u dorosłych, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia [<i>ślabe zalecenie, dowody naukowe o bardzo niskiej pewności</i>]. Na podstawie zebranych dowodów naukowych sugeruje się zastosowanie walproinianu i lewetyracetamu jako leczenia pierwszej linii.</p> <p><i>Nie odnaleziono wyjaśnienia przyjętej siły rekomendacji i sposobu klasyfikacji dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>
<p>EBP 2020 (Belgia)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia drgawek (konwulsji) w nagłych wypadkach</u></p> <p>1. Przedłużające się (powyżej 5 minut) lub powtarzające się napady drgawkowe z niewystarczającym czasem powrotu do zdrowia między epizodami wymagają natychmiastowej pomocy ze wsparciem funkcji życiowych i podawania leków w oczekiwaniu na profesjonalną pomoc [<i>GRADE 1C: silne zalecenie, niska jakość dowodów</i>].</p> <p>2. Podawać benzodiazepiny dzieciom lub dorosłym z przedłużającymi się (> 5 minut) lub powtarzającymi się napadami drgawkowymi [<i>GRADE 1B: silne zalecenie, umiarkowana pewność dowodów</i>].</p> <p>3. Zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych midazolam podawany domięśniowo powinien być traktowany jako lek pierwszego wyboru [<i>GRADE 2C: zalecenie słabe, pewność dowodów niska</i>].</p> <p><i>W publikacji nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów publikacji.</i></p>
<p>SEN 2018 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne SEN 2018 dotyczą postępowania w napadach (w tym napadach drgawkowych) występujących podczas opieki paliatywnej.</p> <p>Biorąc pod uwagę profil pacjentów objętych opieką paliatywną, zaleca się wybór leków przeciwpadaczkowych o niskim potencjale interakcji, które można podać drogą pozajelitową, najlepiej dożylnie. Na podstawie dowodów klinicznych zebranych w wyniku systematycznego przeglądu bazy Medline (via PubMed) diazepam i midazolam wydają się być najodpowiedniejszymi lekami przeciwpadaczkowymi w fazie ostrej, podczas gdy lewetyracetam, kwas walproinowy i lakozamid są zalecane w przypadkach opornych na leczenie i długotrwałej terapii.</p> <p>Jako leki przeciwpadaczkowe pierwszego wyboru wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> benzodiazepiny podawane dożylnie – lorazepam i diazepam stanowią leki pierwszego wyboru biorąc pod uwagę wysoki poziom dowodów (1) oraz poziom zaleceń; alternatywne sposoby podawania benzodiazepin: <ul style="list-style-type: none"> midazolam stanowi lek z wyboru w przypadku użycia domięśniowego wykazując podobną skuteczność do dożylnego lorazepamu (poziom dowodów: 2). Inny niż dożylny midazolam (przezśluzówkowy, domięśniowy, doodbytniczy) jest tak samo skuteczny jak dożylny diazepam; przezśluzówkowy midazolam wykazał wyższość w stosunku do doodbytniczego diazepamu (poziom dowodów: 2). Doodbytniczy diazepam stanowi opcję alternatywną dla niedożylnego midazolamu. Opublikowanych zostało wiele dowodów naukowych dotyczących zastosowania doodbytniczego diazepamu u dzieci i dorosłych. Podskórny klonazepam stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną w leczeniu paliatywnym. Również lorazepam podawany dojelitowo może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną dla leczenia paliatywnego; opcje alternatywne dla benzodiazepin: w przypadku niedożylności oddechowej lub utrudnienia oddychania z powodu sedacji lub gdy nie jest wskazana intubacja, można rozpocząć leczenie kwasem walproinowym lub lidokainą podawaną dożylnie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• poziom 1 – kontrolowane, prospektywne badania kliniczne z zaślepioną oceną wyników przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, przeglądy systematyczne kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji. W obu kategoriach wymagane są: a) randomizacja, b) jasno zdefiniowane cele, c) jasno zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, d) liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, e) zbliżona charakterystyka pacjentów w grupach lub dostosowanie odnośnie różnic;• poziom 2 – prospektywne badania kohortowe dla reprezentatywnej populacji z zaślepioną oceną wyników spełniające powyższe kryteria a-e lub prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem oceny wyników dla reprezentatywnej populacji niespełniające jednego z kryteriów a-e; <p>Autorzy rekomendacji nie zadeklarowali konfliktu interesów.</p>

Skróty: EANO - European Association of Neuro-Oncology, EBP – EbPracticeNet Working Group development of primary care guidelines, ESMO - European Society for Medical Oncology, ERC - European Resuscitation Council, ESICM – European Society of Intensive Care Medicine, ILCOR - International Liaison Committee on Resuscitation, SEN – Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne (Sociedad Española de Neurología)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Drgawki inne niż określone w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających diazepam w leczeniu drgawek innych niż określone w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22 lipca 2021 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.11.2018 roku, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.26.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z drgawkami innymi niż określone w ChPL (czyli innymi niż drgawki gorączkowe, stan padaczkowy, rzucawka ciężarnych, drgawki padaczkowe).

Interwencja: diazepam (podanie doodbytnicze).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diazepamu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

3.2. Podsumowanie

W ramach poprzedniego opracowania Agencji (OT.4321.26.2018) do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne, z czego w dwóch przeprowadzono metaanalizę zebranych danych (McTague 2018 i Jain 2016). Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wskazali, że jakość badań pierwotnych oceniających skuteczność stosowania benzodiazepin w leczeniu drgawek jest ogólnie niska i że nowe dowody mogą zmienić wyniki przeprowadzonych analiz.

W przeglądzie McTague 2018 uwzględniono 6 badań RCT, w których oceniano skuteczność midazolamu podawanego na trzy sposoby (podpoliczkowo, donosowo, domięśniowo) w porównaniu z diazepamem podawanym doodbytniczo. Jedynie w przypadku porównania domięśniowego midazolamu z doodbytniczym diazepamem jakość dowodów oceniono na umiarkowaną (1 badanie z udziałem 100 pacjentów). W ramach porównania powyższych terapii wykazano brak różnicy między grupami pod względem częstości występowania ustąpienia drgawek. W badaniu w grupie midazolamu drgawki ustąpiły u 48 z 50 pacjentów, a w grupie diazepamu u 47 z 50 pacjentów. Wykazano natomiast IS różnicę pod względem czasu od podania leczenia do ustania drgawek na niekorzyść diazepamu (mediana 66 sek. vs mediana 130 sek., $p < 0,001$).

Podobnie w przeglądzie Jain 2016 wyłącznie dla jednego porównania jakość dowodów uznano za umiarkowaną. W ramach porównania midazolonu stosowanego podpoliczkowo z diazepamem stosowanym doodbytniczo wykazano IS różnicę na korzyść midazolamu w zakresie ustania napadu w ciągu 10 min od podania leku (RR=1,14; 95% CI: 1,06; 1,24, $p=0,0008$ dla porównania midazolam vs diazepam; 7 badań RCT).

W zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego Haut 2016 badaniach w przypadku wszystkich analizowanych interwencji (diazepam doodbytniczo, dożylnie i domięśniowo, lorazepam dożylnie i donosowo, midazolam dożylnie, podpoliczkowo/podjęzykowo, domięśniowo i donosowo oraz klonazepam dożylnie) odsetki niepowodzeń leczenia w ciągu 10 minut mieściły się w zakresie od 0 do 67% (dla doodbytniczego diazepam 0–59%), odsetki niepowodzeń w ciągu 20 minut mieściły się w zakresie od 0 do 71% (dla doodbytniczego diazepam 0–19%), a odsetek niepowodzeń w okresie dla którego nie wskazano przedziału czasowego mieścił się w zakresie od 0 do 89% (dla doodbytniczego diazepam 3–89%). Odsetek pacjentów doświadczających nawrotów napadów drgawkowych w ciągu 24 godzin we wszystkich badanych grupach benzodiazepin wyniósł od 0 do 70%. Terapia żadnym z analizowanych leków nie zapobiegła całkowicie nawrotom napadów drgawkowych w ciągu 1 godziny, 12 godzin oraz 24 godzin po podaniu terapii. W grupie pacjentów leczonych diazepamem doodbytniczym odsetek pacjentów z nawrotem napadów drgawkowych w ciągu 1 godziny od podania terapii wyniósł 0–31%, w ciągu 12 godzin od podania leczenia wyniósł 2-70%, a w ciągu 24 godzin od podania leczenia wyniósł 37–39%.

Dodatkowym ograniczeniem opracowania Agencji (OT.4321.26.2018) była niepełna zgodność populacji w odnalezionych badaniach wtórnych z populacją docelową przeglądu Agencji, a także prawdopodobieństwo, że populacja w odnalezionych badaniach nie pokrywa w 100% wszystkich typów napadów innych niż określone w ChPL oraz innych niż napady padaczkowe, które mogą być leczone refundowanymi produktami leczniczymi zawierającymi diazepam doodbytniczy (Relsed 2 mg, Relsed 4 mg).

W trakcie wyszukiwania na potrzeby niniejszego raportu nie odnaleziono nowszych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- EANO/ESMO 2020** P. Roth, et al., Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.003>
- EBP 2020** Cloetens H, Laermans J, Borra V, Calle P, De Paepe P, De Sutter A, Merckx M, Van der Mullen J, Van de Voorde P, Vandeput O, Goossens M, Van Royen P., Guidelines for the treatment of emergency conditions in primary care (part 1)
- ERC 2021 sytuacje szczególne** – C. Lott, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.01>
- ERC 2021 populacja pediatryczna** – P. Van de Voorde, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.015>
- ERC/ESICM 2021** J.P. Nolan, et al., European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.012>
- ILCOR 2020** Soar J, Berg KM, Andersen LW, et al. Adult advanced life support: 2020 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2020;156:A80–A119, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.012>
- SEN 2018** M. León Ruiz, et al., Guidelines for seizure management in palliative care: proposal for an updated clinical practice model based on a systematic literature review, *Neurología*. 2019;34(3):165–197

Pozostałe publikacje

- ChPL Relsed 2mg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Relsed (data dostępu: 21.07.2021)
- ChPL Relsed 4mg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Relsed (data dostępu: 21.07.2021)
- OT.4321.26.2018** Diazepamum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających diazepam finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2021

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
181.1, Leki przeciwlękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)								
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	05909990751518	16,09	16,89	20,32	12,45	ryczałt	11,07
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	05909990751617	18,58	19,51	24,90	24,90	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"diazepam"[MeSH Terms]	17 879
#2	"Diazepam"[Title/Abstract] OR "Diazemuls"[Title/Abstract] OR "Faustan"[Title/Abstract] OR "Valium"[Title/Abstract] OR "Seduxen"[Title/Abstract] OR "Sibazon"[Title/Abstract] OR "Stesolid"[Title/Abstract] OR "Apaudin"[Title/Abstract] OR "Relanium"[Title/Abstract]	20 716
#3	"Diazepam"[MeSH Terms] OR "Diazepam"[Title/Abstract] OR "Diazemuls"[Title/Abstract] OR "Faustan"[Title/Abstract] OR "Valium"[Title/Abstract] OR "Seduxen"[Title/Abstract] OR "Sibazon"[Title/Abstract] OR "Stesolid"[Title/Abstract] OR "Apaudin"[Title/Abstract] OR "Relanium"[Title/Abstract]	26 209
#4	"administration, rectal"[MeSH Terms]	2 573
#5	"Rectal"[Title/Abstract] OR "Anal"[Title/Abstract] OR "Rectally"[Title/Abstract] OR "Infusion"[Title/Abstract]	352 082
#6	"administration, rectal"[MeSH Terms] OR "Rectal"[Title/Abstract] OR "Anal"[Title/Abstract] OR "Rectally"[Title/Abstract] OR "Infusion"[Title/Abstract]	352 703
#7	("Diazepam"[MeSH Terms] OR ("Diazepam"[Title/Abstract] OR "Diazemuls"[Title/Abstract] OR "Faustan"[Title/Abstract] OR "Valium"[Title/Abstract] OR "Seduxen"[Title/Abstract] OR "Sibazon"[Title/Abstract] OR "Stesolid"[Title/Abstract] OR "Apaudin"[Title/Abstract] OR "Relanium"[Title/Abstract])) AND ("administration, rectal"[MeSH Terms] OR ("Rectal"[Title/Abstract] OR "Anal"[Title/Abstract] OR "Rectally"[Title/Abstract] OR "Infusion"[Title/Abstract]))	1 192
#8	"seizures"[MeSH Terms]	66 446
#9	"Seizure"[Title/Abstract] OR "Seizures"[Title/Abstract] OR "Convulsion"[Title/Abstract]	132 131
#10	"Seizures"[MeSH Terms] OR "Seizure"[Title/Abstract] OR "Seizures"[Title/Abstract] OR "Convulsion"[Title/Abstract]	155 234
#11	("Diazepam"[MeSH Terms] OR ("Diazepam"[Title/Abstract] OR "Diazemuls"[Title/Abstract] OR "Faustan"[Title/Abstract] OR "Valium"[Title/Abstract] OR "Seduxen"[Title/Abstract] OR "Sibazon"[Title/Abstract] OR "Stesolid"[Title/Abstract] OR "Apaudin"[Title/Abstract] OR "Relanium"[Title/Abstract])) AND ("administration, rectal"[MeSH Terms] OR ("Rectal"[Title/Abstract] OR "Anal"[Title/Abstract] OR "Rectally"[Title/Abstract] OR "Infusion"[Title/Abstract])) AND ("Seizures"[MeSH Terms] OR ("Seizure"[Title/Abstract] OR "Seizures"[Title/Abstract] OR "Convulsion"[Title/Abstract]))	488
#12	((("Diazepam"[MeSH Terms] OR ("Diazepam"[Title/Abstract] OR "Diazemuls"[Title/Abstract] OR "Faustan"[Title/Abstract] OR "Valium"[Title/Abstract] OR "Seduxen"[Title/Abstract] OR "Sibazon"[Title/Abstract] OR "Stesolid"[Title/Abstract] OR "Apaudin"[Title/Abstract] OR "Relanium"[Title/Abstract])) AND ("administration, rectal"[MeSH Terms] OR ("Rectal"[Title/Abstract] OR "Anal"[Title/Abstract] OR "Rectally"[Title/Abstract] OR "Infusion"[Title/Abstract])) AND ("Seizures"[MeSH Terms] OR ("Seizure"[Title/Abstract] OR "Seizures"[Title/Abstract] OR "Convulsion"[Title/Abstract]))) AND (2018/11/27:2021/7/20[pdat]))	37

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp diazepam/	49848
#2	(diazepam or diazemuls or faustan or valium or relanium or seduxen or sibazon or stesolid or apaurin).ab,kw,ti.	18298
#3	1 or 2	52245
#4	(rectal or anal or rectally).ab,kw,ti.	169972
#5	3 and 4	745
#6	(seizures or seizure or convulsion or convulsions).ab,kw,ti.	191605
#7	exp seizure/	144099
#8	6 or 7	234762
#9	5 and 8	458
#10	filter 27.11.2018 - 21.07.2021	64

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1954
#2	diazepam or diazemuls or faustan or valium or relanium or seduxen or sibazon or stesolid or apaurin	4385
#3	#1 or #2	4395
#4	rectal or anal or rectally	17112
#5	#3 and #4	196
#6	seizures or seizure or convulsion or convulsions	10555
#7	#5 and #6	105
#8	filter 27.11.2018 - 21.07.2021	18