



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Diazepam
we wskazaniach: 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.422.1.24.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.14.2021)

Data ukończenia: 27 czerwca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz.930) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930).

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

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

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EA	Epilepsy Action
EAANO/ESMO	European Society of Neuro-Oncology/ European Society of Medical Oncology
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERC	Epilepsy Research Connection
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
i.v.	Podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILAE	International League Against Epilepsy
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)
m.c.	Masa ciała
MCD	Zmiana minimalna (ang. <i>minimal change disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute of Health</i>)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
p.o.	Podanie doustne (<i>fac. per os</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLN	Proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (ang. <i>proliferative lupus nephritis</i>)
PO	Poziom odpłatności
PR	Częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWD	Real world data
SEN	Spanish Society of Neurology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Podsumowanie	12
4. Źródła.....	13
5. Załączniki.....	14
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.14.2021, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2021. Rada uznała za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną diazepam, we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. drgawki inne niż określone w ChPL:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych obecnie refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające diazepam:

- Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2mg/ml, opakowanie zawiera 5 mikrowlewek a 2,5 ml, GTIN 05909990751518;
- Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4mg/ml, opakowanie zawiera 5 mikrowlewek a 2,5 ml, GTIN 05909990751617.

Oba produkty mają postać mikrowlewek doodbytnicznych. 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 diazepamu w postaci doodbytniczej w leczeniu drgawek z przyczyn innych niż przedstawione powyżej.

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 22 czerwca 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku (raport nr: OT.4221.14.2021).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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: guidelines, seizures, non-epileptic, convulsions.

Odnaleziono łącznie 5 wytycznych klinicznych: 3 dotyczące drgawek pochodzenia psychogenego ILAE 2022, EA 2022 oraz Huff 2024 oraz 2 dotyczące zespołu odstawienia alkoholowego.

W wytycznych klinicznych dotyczących drgawek pochodzenia psychogenego podkreśla potrzebę rezygnacji z leczenia lekami przeciwdrgawkowymi, chyba że drgawki występują równolegle z atakami padaczkowymi. Nie podano o postępowaniu w razie wystąpienia drgawek, w celu ich osłabienia oraz zatrzymania.

W wytycznych klinicznych dotyczących drgawek występujących podczas zespołu odstawienia alkoholowego wymienia się w ramach postępowania stosowanie benzodiazepin, w tym diazepam, szczególnie w przypadku długotrwałych i nasilonych ataków drgawek. Jako alternatywne schematy leczenia podaje się fenobarbital, którego przewagą jest dłuższy okres półrozdawki biologicznego oraz lorazepam, ze względu na mniejsze obciążenie wątroby. Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych nie wyróżniono omawianej postaci diazepam, tzn. podawanej jako wlew doodbytniczy. Dodatkowo opisano w tabeli brytyjskie wytyczne dotyczące podawania diazepam w postaci doodbytniczej.

W ramach poprzedniego raportu, z 2021 roku, odnaleziono i opisano wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania diazepam podawanego doodbytniczo w ramach opieki paliatywnej (SEN 2018) oraz ogólnie substancji z grupy benzodiazepin po zatrzymaniu krążenia (populacja dorosła i pediatryczna) (ERC 2021). Dodatkowo odnaleziono informację w wytycznych EANO/ESMO 2020, iż preferowanymi opcjami pierwszego wyboru w leczeniu drgawek będących powikłaniami nowotworów mózgu są substancje lewetyracetamu i lamotrygina. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Drgawki psychogenne - nieepileptyczne	
ILAE 2022 (Międzynarodowe)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania z dziećmi z psychogennymi drgawkami nieepileptycznymi.</u></p> <p>W przypadku występowania wyłącznie psychogennych drgawek nieepileptycznych stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie jest wskazane. Stosowanie ich jest wskazane wyłącznie w sytuacji, gdzie pacjent doświadcza również drgawek padaczkowych</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów: Nie podano</i></p>
EA 2022 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania z dziećmi z psychogennymi drgawkami nieepileptycznymi.</u></p> <p>W przypadku stwierdzenia u pacjenta, iż wszystkie drgawki są pochodzenia psychogenne, należy stopniowo redukować dawkowanie leków przeciwpadaczkowych, aż do całkowitego zaprzestania ich stosowania.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów: Nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Huff 2024	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania z dziećmi z psychogennymi drgawkami nieepileptycznymi.</u></p> <p>Pierwszym i prawdopodobnie najważniejszym krokiem w leczeniu PNES jest przedstawienie pacjentowi diagnozy. Istotne empatyczne podejście, podkreślające, że skuteczne leczenie jest dostępne. Jeśli nie występują współistniejące ataki padaczkowe, nie ma potrzeby stosowania leków przeciwpadaczkowych i należy o tym uświadomić pacjenta w momencie diagnozy. Jeżeli rozpoznanie PNES jest pewne, należy wycofać leki przeciwdrgawkowe.</p> <p>Najlepsze leczenie PNES nie jest znane, a podejście często wymaga indywidualizacji. Współistniejące schorzenia psychiczne, takie jak zespół stresu pourazowego (PTSD) i zaburzenia nastroju, wymagają oddzielnego leczenia.</p> <p>Opiekę wspomagającą należy rozpocząć natychmiast po diagnozie. Należy podkreślić, że regularne wizyty kontrolne mogą korzystnie wpływać na wyniki opieki długoterminowej. Neurolog stawiający diagnozę powinien nadal angażować się w dalszą opiekę, aby zminimalizować poczucie opuszczenia, które może podważyć ogólne zaangażowanie w leczenie.</p> <p>Terapia poznawczo-behawioralna (CBT) jest najskuteczniejszą metodą leczenia PNES. W wielośrodowym randomizowanym badaniu klinicznym wykazano zmniejszenie częstości napadów o ponad 50% w przypadku samej terapii poznawczo-behawioralnej i prawie 60% w przypadku terapii poznawczo-behawioralnej w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym (sertralina). W badaniu odnotowano również znaczną poprawę ogólnej jakości życia, nastroju i ogólnego funkcjonowania.</p> <p><i>Sila zaleceń i poziom dowodów: Nie podano</i></p>
Drgawki związane z zespołami odstawienia	
Medscape 2022 (Świat)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowaniem w zespole odstawienia (w tym alkoholowego)</u></p> <p>Podobnie jak w warunkach przedszpitalnych, w pierwszej kolejności należy leczyć stany bezpośrednio zagrażające życiu. Cele leczenia odstawienia etanolu lub środków uspokajająco-nasennych są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabilizacja stanu pacjenta i zapobieganie progresji zespołu • Leczenie odstawienia poprzez zastąpienie leków uspokajających • Określenie podstawowych problemów zdrowotnych i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia • Odpowiednia dyspozycja do dalszej opieki i leczenia uzależnień <p>Jeżeli przyłózkowe badanie glukozy wykaże hipoglikemię, wskazana jest glukoza podana w postaci 50% glukozy w wodzie (D50W) 25–50 ml. Wskazane jest również jednoczesne podanie tiaminy w dawce 100 mg dożylnie.</p> <p><u>Zespół odstawienia alkoholowego</u></p> <p>Napady związane z odstawieniem alkoholu są zazwyczaj krótkie i po nich następuje krótki okres ponapadowy. Wystąpienie więcej niż trzech napadów lub stanu padaczkowego jest rzadkie i wymaga dalszych badań.</p> <p>Większość napadów związanych z odstawieniem alkoholu ustępuje samoistnie; jednakże, jeśli są długotrwałe, zwykle szybko kończą się poprzez podanie benzodiazepin (np. diazepamu, lorazepamu). Preferowany jest lorazepam, ponieważ ma długi czas redystrybucji, który zapewnia przedłużoną skuteczność, chroniąc pacjenta przed nawracającymi napadami. Lorazepam charakteryzuje się mniejszym obciążeniem wątroby niż inne benzodiazepiny, co jest istotne u pacjentów z przewlekłym alkoholizmem, u których czynność wątroby może być zaburzona.</p> <p>Fenobarbital jest czasami stosowany jako leczenie wspomagające lub alternatywne w leczeniu zespołu odstawienia alkoholu. Zaletą fenobarbitalu jako leku pierwszego rzutu jest to, że jego dłuższy okres półtrwania może wyeliminować potrzebę stosowania dodatkowych leków przy wypisie.</p> <p>W niniejszym dokumencie, postępowania w razie wystąpienia drgawek w zespole odstawienia leków nasennych/uspokajających oraz w zespole odstawienia opioidów u pacjentów pediatrycznych, nie przedstawiono.</p> <p><i>Sila zaleceń i poziom dowodów: Nie podano</i></p>
WHO 2021	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowaniem w zespole odstawienia alkoholowego</u></p> <p><u>Leczenie w zespole odstawienia alkoholowego</u></p> <p>Farmakologiczne leczenie odstawienia alkoholu było obiektem przeglądu systematycznego na zlecenie brytyjskiej organizacji NICE, współpracy Cochrane i Brytyjskiego Stowarzyszenia Psychofarmakologii. Baza dowodowa jest najsilniejsza w przypadku długo działających benzodiazepin, takich jak chlordiazepoksyd. Diazepam może być preferowany u pacjentów z mączaniem drżennym w wywiadzie, napadami powtarzającymi się lub napadami padaczkowymi w poprzednim epizodzie odstawienia wspomagane medycznie oraz u pacjentów wymagających dodatkowej detoksykacji z benzodiazepin. Krócej działające benzodiazepiny o innym szlaku metabolizmu (np. oksazepam lub lorazepam) mogą być preferowane u osób ze stwierdzonym lub podejrzewanym zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p>Napady padaczkowe typu grand mal (duży napad) mogą wystąpić od 12 do 48 godzin po zaprzestaniu lub znacznym zmniejszeniu spożycia alkoholowego. Są bardziej prawdopodobne u osób, które w przeszłości miały napady odstawienne lub epilepsję, a także mogą wystąpić u osób z ciężkim uzależnieniem, nawet jeśli odczyt z alkomatu nie osiągnął zera. Należy rozważyć skorygowanie niskiego poziomu magnezu i innych zaburzeń elektrolitowych.</p> <p>Benzodiazepiny zapobiegają napadom de novo i chociaż leki przeciwdrgawkowe są równie skuteczne, łączenie ich nie przynosi korzyści. Jeśli ryzyko wystąpienia drgawek jest wysokie, lekiem pierwszego wyboru może być diazepam w dawkach sięgających 40 mg co 6 godzin. Jeśli pacjent przyjmuje już lek przeciwdrgawkowy, należy go kontynuować i monitorować jego stężenie we krwi. Wykazano, że lorazepam (1–4 mg domięśniowo) zapobiega drugiemu napadom padaczkowemu w tym samym epizodzie odstawienia i należy go stosować zamiast rozpoczynać stosowanie leków przeciwdrgawkowych.</p> <p><i>Sila zaleceń i poziom dowodów: Nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Drgawki różnego pochodzenia	
RCPCH 2023	<p>Wytyczne dotyczą podawania diazepam u doodbytniczo u niemowląt w celu leczenia drgawek przed przyjęciem do szpitala</p> <p>Diazepam doodbytniczy jest dostarczany w wielu ambulansach w Wielkiej Brytanii do transportu przedszpitalnego leczenia długotrwałych napadów.</p> <p>Aktualne wytyczne opublikowane przez Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee (JRCALC) zalecają podawanie doodbytniczego diazepam u dawce 1,25 mg lub 2,5 mg noworodkom i niemowlętom z przedłużającym się napadem padaczkowym.</p> <p>Nie jest możliwe dokładne podanie dawki 1,25 mg lub 2,5 mg bezpośrednio z rurki doodbytniczej 5 mg. W rezultacie zalecamy zdekantowanie wymaganej dawki w sposób przedstawiony poniżej (uwaga: zalecany sprzęt przeznaczony jest do podawania dojelitowego, tj. ENFit, aby zmniejszyć ryzyko przypadkowego podania dożylnego).</p> <p>W leczeniu długotrwałych napadów rutynowo stosuje się benzodiazepiny, w tym diazepam doodbytniczy. Diazepam jest dostępny w postaci rurek doodbytniczych, zaprojektowanych tak, aby umożliwić łatwe podanie tą drogą. Rurki doodbytnicze zawierające 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg były od dawna dostępne są w Wielkiej Brytanii. Jednak pod koniec 2021 r. jedyny producent zaprzestał dostarczania dawki 2,5 mg; postacie 5 mg i 10 mg pozostają dostępne.</p> <p>Szereg wytycznych dotyczących postępowania w przypadku napadów padaczkowych, w tym te opublikowane przez brytyjski Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee (JRCALC), zaleca podawanie noworodkom i niemowlętom doodbytniczo dawki diazepam u wynoszącej 1,25 mg lub 2,5 mg. Personel pogotowia ratunkowego w Wielkiej Brytanii, w tym ratownicy medyczni powinni postępować zgodnie z wytycznymi JRCALC podczas leczenia długotrwałych napadów w warunkach przedszpitalnych, podawania diazepam u pod kierunkiem grupy pacjentów lub władz grupy.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko podania roztworu doodbytniczego diazepam u drogą dożylną, zaleca się, aby używane strzykawki i związane z nimi sprzęt były przeznaczone do podawania dojelitowego (ENFit). Nieumyślne podanie drogą dożylną leku przeznaczonego do podawania dojelitowego (w tym doodbytniczego) jest definiowane przez NHS England jako zdarzenie nigdy nie występujące.</p> <p>Diazepam doodbytniczy jest jednym z kilku leków stosowanych w leczeniu długotrwałych napadów u noworodków i niemowląt. Midazolam dopoliczkowy jest jedną z takich alternatyw. Badania sugerują, że midazolam podawany dopoliczkowo jest tak samo skuteczny jak diazepam doodbytniczy w leczeniu napadów padaczkowych, jeśli nie bardziej skuteczny, oraz że midazolam podawany dopoliczkowo jest prawdopodobnie preferowaną opcją dla wielu pacjentów. Stosowanie dopoliczkowo Midazolamu jest trudniejsze niż podanie doodbytnicze. Midazolam podawany dopoliczkowo i diazepam doodbytniczy są zalecanymi opcjami leczenia w aktualnych wytycznych NICE. Wytyczne JRCALC zalecają jednak podawanie przez pacjenta midazolamu dopoliczkowo, jeśli jest to możliwe w ramach indywidualnego planu leczenia napadów padaczkowych. Chociaż fenobarbital podawany dożylnie jest zalecany i fenobarbital uznano za leczenie z wyboru w przypadku napadów noworodkowych, nie jest on aktualnie dostępny.</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 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 12 czerwca 2024 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.07.2021 roku, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.14.2021. 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: nie ograniczono.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne badań pierwotnych z metaanalizą lub bez, randomizowane badania kliniczne, RWD.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

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

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Zankl 2021 spełniający kryteria włączenia do przeglądu. W przeglądzie nie określono postaci diazepamu stosowanego w odnalezionych badaniach, jednak ze względu na charakterystykę populacji (populacja niemowlęca) można założyć, iż diazepam podawany był doodbytniczo.

3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 2. Opis i wyniki badań dla wskazania drgawki inne niż określone w ChPL

Badanie	Metodyka	Kryteria Selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Zankl 2021 Źródło finansowania: brak</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środków uspokajających w porównaniu z grupą kontrolną (placebo, standardowe leczenie lub leczenie niefarmakologiczne) w leczeniu NAS z powodu odstawienia opioidów oraz określenie, który rodzaj środka uspokajającego jest najskuteczniejszy i najbezpieczniejszy.</p> <p>Typ badania: przegląd Cochrane badań porównujących substancje czynne stosowane u noworodków z NAS.</p>	<p>Populacja: Noworodki z zespołem abstynencyjnym (ang. neonatal abstinence syndrome, NAS) urodzone przez matki uzależnione od opioidów.</p> <p>Interwencja: I. Fenobarbital II. Diazepam III. Chlorpromazyna IV. Klonidyna</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niepowodzenie leczenia Liczba dni hospitalizacji Liczba dni leczenia farmakologicznego 	<p>Wyniki: Ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia było większe w grupie noworodków otrzymujących diazepam (389/1000), w porównaniu do grupy otrzymującej fenobarbital [152/1000; (95%CI: 93/1000; 241/1000)], RR=0,39; (95%CI: 0,24; 0,62) – wyniki dotyczą populacji z dwóch badań, równej 139 pacjentów. Średnia liczba dni hospitalizacji wynosiła 16,8 dnia (95%CI:14,2; 19,4) w grupie diazepamu, a w grupie fenobarbitalu średni czas hospitalizacji był o 3,89 dnia dłuższy. Różnica nie była istotna statystycznie – wyniki dotyczą populacji z jednego badania, równej 32 pacjentów. Średnia liczba dni leczenia farmakologicznego wynosiła 10,2 dnia (95%CI: 7,8; 12,6) w grupie diazepamu, a w grupie fenobarbitalu, średni czas leczenia farmakologicznego był o 4,3 dnia dłuższy. Różnica nie jest istotna statystycznie – wyniki dotyczą populacji z jednego badania, równej 31 pacjentów. W badaniach nie raportowano drgawek, śmiertelności, niepełnosprawności rozwojowej ani zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wnioski: Istnieją dowody o niskiej jakości, że fenobarbital zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia w porównaniu do diazepamu.</p>

3.2. Podsumowanie

W odnalezionym przeglądzie Cochrane Zankl 2021 wykazano, że fenobarbital zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia w porównaniu do diazepam. W grupie pacjentów stosujących diazepam wykazano wyższe ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz średnia liczba dni hospitalizacji i średnia liczba dni leczenia farmakologicznego były nominalnie większe niż w grupie fenobarbitalu.

W ramach raportu o nr OT.4221.14.2021 nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

W ramach opracowania Agencji z 2018 roku (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 diazepam u 47 z 50 pacjentów. Wykazano natomiast IS różnicę pod względem czasu od podania leczenia do ustania drgawek na niekorzyść diazepam (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).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Jain 2016** Jain P., Sharma S., 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, *Epilepsy Res.* 2016 May;122:47-55. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.02.006
- Zankl 2021** Zankl A, Martin J, et al., Sedatives for opioid withdrawal in newborn infants (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD002053. DOI: 10.1002/14651858.CD002053.pub4.

Wytyczne kliniczne

- EA 2022** *Epilepsy Action, Paediatric Epilepsy, Volume Sixteen | Number Two | July 2022, ISSN 2631-7400*
- Huff 2024** Huff S., Lui F., et al., Psychogenic Nonepileptic Seizures, *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441871/?report=printable>
- ILAE 2022** Reilly C., Jette N., et al., Scoping Review and Expert-Based Consensus Recommendations for Assessment and Management of Psychogenic Non-Epileptic (Functional) Seizures (PNES) in Children: A Report from the Psychiatric Pediatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy, 2022
- McKeown 2022** McKeown N. J., Vearrier D., et al., Withdrawal Syndromes Treatment & Management, *Withdrawal Syndromes Treatment & Management: Approach Considerations, Prehospital Care, Emergency Department Care, Medscape*
- RCPCH 2023** Royal College of Paediatrics and Child Health, Administration of rectal diazepam to neonates and infants to treat seizures prior to hospital admission - position statement, 2023

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające diazepam, refundowane w ocenianym wskazaniu (wg Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751518	20,92	22,17	26,84	16,97	ryczałt	11,76
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 mikrowlewek a 2,5 ml	05909990751617	25,09	26,59	33,93	33,93	ryczałt	2,88

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 4. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 12.06.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Diazepam"[Mesh]	18,267
2	(((((Diazepam[Title/Abstract]) OR (Diazepam[Title/Abstract])) OR (Faustan[Title/Abstract])) OR (Valium[Title/Abstract])) OR (Seduxen[Title/Abstract])) OR (Sibazon[Title/Abstract])) OR (Stesolid[Title/Abstract])) OR (Apaurin[Title/Abstract])) OR (Relanium[Title/Abstract]))	21,667
3	("Diazepam"[Mesh]) OR ((((((Diazepam[Title/Abstract]) OR (Diazepam[Title/Abstract])) OR (Faustan[Title/Abstract])) OR (Valium[Title/Abstract])) OR (Seduxen[Title/Abstract])) OR (Sibazon[Title/Abstract])) OR (Stesolid[Title/Abstract])) OR (Apaurin[Title/Abstract])) OR (Relanium[Title/Abstract]))	27,187
4	"Administration, Rectal"[Mesh]	2,643
5	((Rectal[Title/Abstract]) OR (Anal[Title/Abstract])) OR (Rectally[Title/Abstract]) OR (Infusion[Title/Abstract])	388,087
6	((Rectal[Title/Abstract]) OR (Anal[Title/Abstract])) OR (Rectally[Title/Abstract]) OR (Infusion[Title/Abstract]) OR ("Administration, Rectal"[Mesh])	388,714
7	((("Diazepam"[Mesh]) OR ((((((Diazepam[Title/Abstract]) OR (Diazepam[Title/Abstract])) OR (Faustan[Title/Abstract])) OR (Valium[Title/Abstract])) OR (Seduxen[Title/Abstract])) OR (Sibazon[Title/Abstract])) OR (Stesolid[Title/Abstract])) OR (Apaurin[Title/Abstract])) OR (Relanium[Title/Abstract])) AND (((Rectal[Title/Abstract]) OR (Anal[Title/Abstract])) OR (Rectally[Title/Abstract]) OR (Infusion[Title/Abstract]) OR ("Administration, Rectal"[Mesh]))	1,273
8	"Seizures"[Mesh]	76,339
9	((Seizure[Title/Abstract]) OR (Seizures[Title/Abstract])) OR (Convulsion[Title/Abstract])	153,639
10	((Seizure[Title/Abstract]) OR (Seizures[Title/Abstract])) OR (Convulsion[Title/Abstract]) OR ("Seizures"[Mesh])	177,584
11	((("Diazepam"[Mesh]) OR ((((((Diazepam[Title/Abstract]) OR (Diazepam[Title/Abstract])) OR (Faustan[Title/Abstract])) OR (Valium[Title/Abstract])) OR (Seduxen[Title/Abstract])) OR (Sibazon[Title/Abstract])) OR (Stesolid[Title/Abstract])) OR (Apaurin[Title/Abstract])) OR (Relanium[Title/Abstract])) AND (((Rectal[Title/Abstract]) OR (Anal[Title/Abstract])) OR (Rectally[Title/Abstract]) OR (Infusion[Title/Abstract]) OR ("Administration, Rectal"[Mesh])) AND (((Seizure[Title/Abstract]) OR (Seizures[Title/Abstract])) OR (Convulsion[Title/Abstract]) OR ("Seizures"[Mesh]))	534
12	((("Diazepam"[Mesh]) OR ((((((Diazepam[Title/Abstract]) OR (Diazepam[Title/Abstract])) OR (Faustan[Title/Abstract])) OR (Valium[Title/Abstract])) OR (Seduxen[Title/Abstract])) OR (Sibazon[Title/Abstract])) OR (Stesolid[Title/Abstract])) OR (Apaurin[Title/Abstract])) OR (Relanium[Title/Abstract])) AND (((Rectal[Title/Abstract]) OR (Anal[Title/Abstract])) OR (Rectally[Title/Abstract]) OR (Infusion[Title/Abstract]) OR ("Administration, Rectal"[Mesh])) AND (((Seizure[Title/Abstract]) OR (Seizures[Title/Abstract])) OR (Convulsion[Title/Abstract]) OR ("Seizures"[Mesh]))	62

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 12.06.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diazepam/	55755
2	(diazepam or diazemuls or faustan or valium or relanium or seduxen or sibazon or stesolid or apaurin).ab,kw,ti.	19841
3	1 or 2	58283
4	(rectal or anal or rectally).ab,kw,ti.	198223
5	3 and 4	843
6	(seizures or seizure or convulsion or convulsions).ab,kw,ti.	226042
7	exp seizure/	214936
8	6 or 7	295313
9	5 and 8	523
10	limit 9 to yr="2021 -Current"	75

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 12.06.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	2234
#2	(diazepam or diazemuls or faustan or valium or relanium or seduxen or sibazon or stesolid or apaurin)	4501
#3	(#1 or #2)	4515
#4	(rectal or anal or rectally)	20877
#5	(#3 and #4)	208
#6	(seizures or seizure or convulsion or convulsions)	12370
#7	(#5 and #6) with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Jun 2024, in Trials	7