



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Diazepam we wskazaniu drgawki inne niż określone w ChPL

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-49/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL – Analiza kliniczna leczenia

b.d. – brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

EMA – European Medicines Agency

FDA – U. S. Food and Drug Administration

IS – istotny statystycznie

ITT – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

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

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych	8
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna	8
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	9
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	9
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	9
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	9
7. Podsumowanie	9
8. Załączniki	11
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	11
9. Piśmiennictwo	12

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2015-12-29 PLA.4600.512.2015.2.ISU
---	---------------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: diazepamum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną diazepamum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Diazepamum			
Relsed Diazepamum 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5909990751518	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Ul. Karo kowa 22/24 01-207 Warszawa
Relsed Diazepamum 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5909990751617	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Ul. Karo kowa 22/24 01-207 Warszawa
Madopar 62,5 mg Levodopum + Benserazidum 50+12,5 mg	100 szt.	5909990748624	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39 B 02-672 Warszawa

Madopar HBS Levodopum + Benserazidum 100+25 mg	100 szt.	5909990377510	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39 B 02-672 Warszawa
---	----------	---------------	--

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
13.	Diazepamum	doodbytnicza	drgawki inne niż określone w ChPL

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne diazepamum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM/RK/434/5/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM/RK/434/5/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dodatkowo jeden dokument zawierający wytyczne kliniczne (NHFT 2013). Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM/RK/434/5/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM/RK/434/5/2013.

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Opinia nr 313/2013 z dnia 18.11.2013

Treść opinii:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie:

Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

Opinia nr 33/2014 z dnia 28.01.2014

Treść opinii:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – choroba Cushinga i zespół Cushinga, fenoksymetylopenicylina we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka, zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności – profilaktyka, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku – leczenie.

Uzasadnienie:

Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Northamptonshire Healthcare NHS Foundation Trust (NHFT) 2013

Dokument zawiera wytyczne dotyczące ratunkowego postępowania w leczeniu długotrwałych drgawek oraz napadów padaczkowych u dzieci i dorosłych. Z treści rekomendacji wynika, że diazepam stosowany w przypadkach zwalczania długotrwałych lub nagłych napadów drgawek jest terapią skuteczną i ratującą życie, która powinna być łatwodostępna.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Informacje o skuteczności praktycznej i klinicznej zostały opisane w raporcie: AOTM/RK/434/5/2013

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL dla diazepamu przedstawiono w raporcie: AOTM/RK/434/5/2013

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

Na podstawie raportu nr: AOTM/RK/434/5/2013

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ~1%.

Oceniana technologia medyczna i efektywność kliniczna

Analizie poddano dwa przeglądy systematyczne: Offringa 2012 oraz Appleton 2008. W procesie wyszukiwania zidentyfikowano ponadto jedno badanie stanowiące opis serii przypadków (Lee 1986) nieuwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych, oceniające efektywność kliniczną diazepamem we wskazaniu leczenia doraźnych drgawek i napadów padaczkowych u dzieci (również w grupie poniżej 14 mies. życia).

Wyniki przeglądu Offringa 2012 wskazują, iż diazepam stosowany doodbytniczo vs brak leczenia/placebo prowadził do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości drgawek na 6 miesięcy (RR 0,60, [95% CI] 0,41-0,86), na 12 miesięcy (RR 0,65, [95%CI] 0,49- 0,87); na 18 miesięcy (RR 0,2, [95%CI] 0,1-0,39); na 36 miesięcy (RR 0,36, [95%CI]: 0,18-0,71), bez znamiennej relacji statystycznej po 24 miesięcznym okresie obserwacji. W grupie benzodiazepin działania niepożądane dotyczyły ogółem do 36% pacjentów. W badaniu Daugbjerg 1990 (włączonym do przeglądu), u 47% (42/169) pacjentów odnotowano występowanie następujących działań niepożądanych: sedacja 33 (37%), ataksja 42 (47%), hiperkineza 21 (24%), biegunka, parcie na stolec 1 (1%), depresja (1 1 %). Garcia 1984 AE 5 (10%); w badaniu Pavlidou 2006: łagodne i przemijające - senność i drażliwość; Knudsen 1985a - brak poważnych działań niepożądanych, łagodne przemijające: 36% uspokojenie, 15% euforia, 8% ataksja, 2% agresja. Odnotowano brak istotnych korzyści pomiędzy doraźnie stosowanym doodbytniczo diazepamem a fenobarbitem, jak również kwasem walproinowym w porównaniu z diazepamem.

Ocena skuteczności w badaniu Lee 1986 była przedstawiona w ograniczony sposób. Można jedynie wskazać, że w grupie kwasu walproinowego nawrót napadów drgawkowych nastąpił u 25% (13 z 50 pacjentów), natomiast wśród pacjentów, u których zastosowano diazepam u 20% (9 spośród 44 chorych), a różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa dla analizowanego wskazania.

Z danych FDA wynika, że AE zgłaszanymi najczęściej są objawy ze strony układu wzrokowego (oczopląs i zmniejszenie ostrości widzenia) oraz opóźnienie rozwoju dziecka. Należy mieć na uwadze, iż odsetek zgłoszonych działań nie przekraczał 0.2%.

W oparciu o CHPL działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i występują rzadko. U niemowląt (do 6 mies. życia) stosowanie diazepamem dopuszcza się w stanach zagrażających życiu. U dzieci mogą wystąpić reakcje paradoksalne, które prowadzą do zaprzestania podawania leku.

Rekomendacje kliniczne

SIGN 2005 – pozytywna z ograniczeniami – w postaci doodbytniczej i dożylniej jest lekiem skutecznym w leczeniu nagłych napadów padaczkowych u dzieci (SIGN 2005).

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM/RK/434/5/2013

Leki stosowane w padaczce: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

9. Piśmiennictwo

NHFT 2013	Guidelines for emergency Rescue medication in the Treatment of prolonged Seizures and convulsive Status epilepticus for Adults and children, Northamptonshire Healthcare NHS Foundation Trust (NHFT), 2013 http://www.nht.nhs.uk/mediaFiles/downloads/2784409/MMG002%20%20Emergency%20Rescue%20Meds%20in%20Treatment%20July13-July15_final%20_2_.pdf
CHPL Relsed	Charakterystyka Produktu Leczniczego Relsed