



# Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam<sup>®</sup>) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci

Uzupełnienie analiz HTA względem  
minimalnych wymagań

Warszawa, 2022

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

Neuraxpharm  
Poleczki 35  
02-822 Warszawa

## Spis treści

<b>1</b>	<b>Uwagi do całości analiz</b> .....	<b>3</b>
1.1.	Uwaga 1.....	3
1.2.	Uwaga 2 .....	3
1.3.	Uwaga 3 .....	4
1.4.	Uwaga 4 .....	5
<b>2</b>	<b>Uwagi do analizy klinicznej</b> .....	<b>7</b>
2.1.	Uwaga 1.....	7
2.2.	Uwaga 2 .....	7
2.3.	Uwaga 3 .....	8
2.4.	Uwaga 4 .....	9
<b>3</b>	<b>Uwagi do analizy ekonomicznej</b> .....	<b>12</b>
3.1.	Uwaga 1.....	12
<b>4</b>	<b>Uwagi do analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>13</b>
4.1.	Uwaga 1.....	13
<b>Aneks</b> .....		<b>15</b>
	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....	15
<b>Spis tabel</b> .....		<b>17</b>
<b>Bibliografia</b> .....		<b>18</b>

# 1 Uwagi do całości analiz

## 1.1. Uwaga 1

„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w analizach: ekonomicznej oraz wpływu na budżet wykorzystano dane z nieaktualnych źródeł:

- uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r, natomiast na dzień złożenia wniosku było dostępne Obwieszczenie MZ z dnia 20.12.2021 r.
- uwzględniono dane z Komunikatu o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2020. Na dzień złożenia wniosku dostępne były dane za okres I-VII 2021.”

### Odpowiedź:

W zaktualizowanym oszacowaniu kosztów diazepamu w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. (Obwieszczenie MZ) oraz aktualnego Komunikatu o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL) za okres styczeń-listopad 2021. Zaktualizowane dane z Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL mają pomijalnie mały (<1%) wpływ na wyniku obu analiz i nie zmieniają wnioskowania.

## 1.2. Uwaga 2

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 1.3. Uwaga 3

„Nie przedstawiono analiz dla części wnioskowanej populacji (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Zgodnie z informacjami umieszczonymi w ChPL Buccolam: „U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji”. W związku z powyższym analizy w populacji pacjentów w wieku 3-6 miesięcy należy przeprowadzić w porównaniu do technologii wykorzystywanych w lecznictwie szpitalnym.”

#### Odpowiedź:

Biorąc pod uwagę liczbę sprzedanych opakowań diazepamu podawanego we wlewkach doodbytniczych (produkt leczniczy Relsed), sprzedaż dwóch prezentacji leku w populacji chorych w wieku poniżej 1 r. ż. stanowiła jedynie 3% wszystkich sprzedanych opakowań u chorych w wieku <18 lat (patrz poniższa tabela). Na tej podstawie można wnioskować, że populacja chorych w wieku 3-6 miesięcy jest pomijalnie mała, a stosowanie leku będzie miało charakter kazuistyczny. W związku z tym nie analizowano dodatkowego komparatora w tej populacji chorych, skupiając się na chorych, którzy będą stanowić ponad 95% populacji docelowej.

Tab. 3. Dane sprzedażowe preparatów Relsed zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu w populacji chorych w wieku &lt;18 lat za okres styczeń-grudzień 2020 (NFZ 2020).

Grupa wiekowa	Liczba opakowań	Liczba wlewek
<b>Relsed 2mg/ml (5 mg/2,5 ml), (5 wlewek 2,5 ml)</b>		
<1	898	4 489
1 do 6	7 238	36 189
7 do 17	4 236	21 180
Łącznie	12 372	61 858
<b>Relsed 4mg/ml (10 mg/2,5 ml), (5 wlewek 2,5 ml)</b>		
<1	30	150
1 do 6	2 566	12 829
7 do 17	12 056	60 278
Łącznie	14 651	73 257

## 1.4. Uwaga 4

„Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów dotyczących porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi oraz wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy zwrócić uwagę, iż w analizach wnioskodawcy jako komparator dla wnioskowanej technologii lekowej, wskazano diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki), finansowany w Polsce ze środków publicznych we wskazaniach: padaczka oraz drgawki inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Niniejszy produkt leczniczy, wg odnalezionego ChPL, wskazany jest w populacji pediatrycznej u dzieci o masie ciała powyżej 15 kg. Zgodnie z siatkami centylowymi opracowanymi przez WHO dla dzieci w wieku 0-5 lat, masa ciała - 15 kg - na poziomie około 50 centyla przypada na około 42 miesiąc życia (zarówno dla dziewczynek jak dla chłopców). W związku z tym w analizach wnioskodawcy nie wskazano komparatora dla populacji pediatrycznej w wieku od 3 miesiąca życia do 42 miesiąca życia.”

### Odpowiedź:

Przedstawiony w Analizie problemu decyzyjnego opis dawkowania dla diazepamu podawanego doodbytniczo przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Relsed 4 mg/ml. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Relsed 5 mg/2,5 ml diazepam może być stosowany również u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg. Dawkowanie diazepam (wlewka 5 mg) jest następujące:

- niemowlęta od 7. miesiąca życia: do 0,5 mg/kg masy ciała;
- dzieci o masie ciała 10-15 kg: 1 mikrowlewka (5 mg diazepam);
- dzieci o masie ciała powyżej 15 kg: 2 mikrowlewki po 5 mg (10 mg diazepam).

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczącymi liczby sprzedanych opakowań produktów leczniczych Relsed w podziale na grupy wiekowe pacjentów (patrz Tab. 3), diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych sprzedawany jest w populacji chorych w wieku <18 lat we wszystkich grupach wiekowych, w tym w grupie wiekowej <1 r. ż. W związku z tym, w Polsce aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu (również w populacji pediatrycznej w wieku od 3 miesiąca życia do 42 miesiąca życia) stanowi diazepam podawany doodbytniczo, który został uwzględniony jako komparator dla midazolamu w całej populacji. Należy zaznaczyć, że diazepam podawany we wlewkach doodbytniczych jest jedynym lekiem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018), aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci.

## 2 Uwagi do analizy klinicznej

### 2.1. Uwaga 1

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wskazanie wynikające z wniosku refundacyjnego obejmuje wszystkich pacjentów pediatrycznych - niemowlęta, małe dzieci i młodzież w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia, doświadczających przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych. Jednakże w badaniu McIntyre 2005, porównującym bezpośrednio midazolam podawany podpoliczkowo z diazepamem podawanym doodbytniczo, populację docelową stanowią pacjenci w wieku  $\geq 6$  mies. z aktywnymi drgawkami bez dostępu dożylnego. Z uwagi na powyższe należy przedstawić dowody uwzględniające badanie, w którym populacja poddana ocenie odpowiada populacji wnioskowanej, dla której zostały opracowane analizy, ponieważ aktualnie populacja badania McIntyre 2005 jest węższa niż populacja wskazana we wniosku.”*

#### **Odpowiedź:**

Biorąc pod uwagę liczbę sprzedanych opakowań diazepam podawanego we wlewkach doodbytniczych (produkt leczniczy Relsed), sprzedaż dwóch prezentacji leku w populacji chorych w wieku poniżej 1 r. ż. stanowiła jedynie 3% wszystkich sprzedanych opakowań u chorych w wieku  $<18$  lat (patrz Tab. 3). Na tej podstawie można wnioskować, że populacja chorych w wieku 3-6 miesięcy jest pomijalnie mała, a stosowanie leku będzie miało charakter kazuistyczny.

Należy jednak zaznaczyć, że populacja chorych w wieku 3-6 miesięcy została uwzględniona w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008), prospektywnym badaniu pseudorandomizowanym (Baysun 2005) oraz w badaniu obserwacyjnym (Kutlu 2003) uwzględnionych w Analizie klinicznej jako dodatkowe dowody naukowe.

### 2.2. Uwaga 2

*„Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Odnaleziono badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu badania rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world): Vitaliti G, Castagno E, Ricceri F, Urbino A, Di Pianella AV, Lubrano R, Caramaschi E, Prota M, Pulvirenti RM, Ajovalasit P, Signorile G, Navone C, La Bianca MR, Villani A, Corsello G, Falsaperla R. *Epidemiology and diagnostic and therapeutic management of febrile seizures in the Italian pediatric emergency departments: a prospective observational study. Epilepsy Research, 2017, 129, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.11.005>.”**



### **Odpowiedź:**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Buccolam ChPL) produkt Buccolam mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. W badaniu Vitaliti 2017 populację stanowili chorzy w wieku 1-60 miesięcy przyjęci na oddział ratunkowy z powodu trwających drgawek gorączkowych lub u których wystąpiły drgawki gorączkowe. Kryteria wykluczenia obejmowały m. in. chorych, u których występowały drgawki inne niż gorączkowe. W związku z tym populacja uwzględniona w badaniu Vitaliti 2017 nie jest spójna z populacją wnioskowaną. Dodatkowo w analizowanym badaniu midazolam podpoliczkowo został podany tylko jednemu choremu. Badanie dotyczyło oceny postępowania w przypadku wystąpienia drgawek i nie przedstawiono w nim wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa.

## **2.3. Uwaga 3**

*„Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia pełnego wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W tabeli nr. 38 jako punkty końcowe oceniane w badaniu McIntyre 2005 wyszczególniono: odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, ang. *therapeutic success*) - zdefiniowany jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godz. oraz czas podania leków, wystąpienia i ustania napadów drgawkowych oraz depresja oddechowa. Jednakże w populacji źródłowej jako oceniane wskaźniki przedstawiono: sukces terapeutyczny (%), czas (w minutach) do zaprzestania napadów po leczeniu (mediana, IQR), ustanie aktywności napadowej w ciągu 10 minut, podanie dożylnie lorazepamu (%), występowanie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego, czy depresja oddechowa (%). Zgodnie z przyjętymi zasadami, istnieje konieczność uzupełnienia analizę kliniczną o szczegółową charakterystykę każdego z włączonego do analizy badań.”

### **Odpowiedź:**

W badaniu McIntyre 2005 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła odpowiedź na leczenie, tj. sukces terapeutyczny (ang. *therapeutic success*) zdefiniowany 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. Zgodnie z opisem przedstawionym w publikacji parametry te odzwierciedlają kontekst, w którym podejmowane są decyzje na izbie przyjęć.

W przypadku napadów drgawkowych trwających ponad 10 minut i ustalenia dostępu dożylnego podawano lorazepam dożylnie (100 g/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.

W badaniu raportowano również czas przyjęcia leków oraz moment rozpoczęcia i zakończenia napadu drgawkowego. Na podstawie tych danych możliwe było określenie czas

od podaniu leku do ustania napadu drgawkowego oraz odsetek chorych, u których doszło do zatrzymania napadu drgawkowego w ciągu 10 minut.

Tab. 4. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
McIntyre 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie* (sukces terapeutyczny, ang. <i>therapeutic success</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepowodzenie leczenia - podanie lorazepamu dożylnie,</li> <li>• ustanie napadu drgawkowego w ciągu 10 minut**,</li> <li>• czas od podania leku do ustania napadu drgawkowego**,</li> <li>• wystąpienie kolejnych drgawek po ustaniu napadu drgawkowego,</li> <li>• bezpieczeństwo - depresja oddechowa</li> </ul>

\*zdefiniowana jako ustanie widocznych oznak aktywności napadowej w ciągu 10 minut od podania leku bez wystąpienia depresji oddechowej i bez kolejnych drgawek w ciągu 1 godziny; punkty końcowe określone na podstawie raportowanego czasu przyjęcia leków oraz momentu rozpoczęcia i zakończenia napadu drgawkowego

## 2.4. Uwaga 4

„Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono szczegółowej oceny jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako dodatkowe dowody naukowe. Przedstawiono jedynie ocenę jakości badania głównego McIntyre 2005 oraz badań wtórnych.”

### Odpowiedź:

W ramach *Analizy klinicznej* jako dodatkowe dowody naukowe uwzględniono 8 badań: Ashrafi 2010, Mpimbaza 2008, Scott 1999, Baysun 2005, Khan 2014, Kutlu 2003, Moretti 2019 i Yoshinaga 2021. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration<sup>1</sup> dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*)<sup>2</sup>, natomiast badania jednoramienne w skali NICE. W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego jako dodatkowe dowody naukowe.

Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Ashrafi 2010	Mpimbaza 2008	Scott 1999	Baysun 2005
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	wysokie <sup>^</sup>

<sup>1</sup> Arkusz oceny badań wg skali Cochrane został przedstawiony w *Analizie klinicznej*.

<sup>2</sup> Arkusz oceny badań obserwacyjnych wg skali NOS przedstawiono w Aneksie.

Badanie	Ashrafi 2010	Mpimbaza 2008	Scott 1999	Baysun 2005
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane*	nieznane	nieznane***	nieznane***
Zaślepienie oceny efektów	nieznane*	nieznane**	nieznane***	nieznane***
Niekompletność wyników	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie	niskie	niskie

\*badanie pojedynczo zaślepione, brak dokładnych informacji dotyczących zaślepienia; \*\*zespół badawczy nie był świadomy jakie leczenie otrzymuje pacjent, ale znali kod leczenia do którego został przypisany pacjent, co mogło być źródłem błędu, w związku z tym badanie zostało uznane jako pojedynczo zaślepione; \*\*\*brak informacji dotyczących zaślepienia; ^pseudorandomizacja - podawanie jednego leku w dni parzyste, a drugiego w dni nieparzyste.

Tab. 6. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Kutlu 2003	Yoshinaga 2021
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	nie	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie	tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	nie	tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	4/8	7/8

Tab. 7. 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
Khan 2014	wyselekcjonowana grupa osób, tj. opiekunowie dzieci, u których wystąpiły napady drgawkowe	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (dokumentacja medyczna potwierdzająca wystąpienie napadu, przyjęcie do szpitala i podanie leków, a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem występujących napadów drgawkowych (a*), grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (b*)	zgłoszenia opiekunów, opinie opiekunów (c)	tak (ocena po wystąpieniu napadu i podaniu leków, a*)	tak (a*)	6/9
Moretti 2017	wyselekcjonowana grupa osób, tj. opiekunowie i dzieci, u których wystąpiły napady drgawkowe	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (dokumentacja medyczna potwierdzająca wystąpienie napadu, przyjęcie do szpitala i podanie leków, a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem historii występujących wcześniej napadów drgawkowych (a*)	zgłoszenia opiekunów, opinie opiekunów (c)	tak (ocena po wystąpieniu napadu i podaniu leków, a*)	tak (a*)	5/9

## 3 Uwagi do analizy ekonomicznej

### 3.1. Uwaga 1

*„Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wskazanie wynikające z wniosku refundacyjnego obejmuje wszystkich pacjentów pediatrycznych - niemowlęta, małe dzieci i młodzież w wieku od 3 miesiąca do 18 roku życia, doświadczających przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych. Do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia włączono m.in. badania Lee 2013 oraz Lee 2014, w których dane dotyczące skuteczności terapii pochodziły z badania RCT McIntyre 2005, będącego podstawą wnioskowania w analizie klinicznej. Jak wspomniano powyżej, badanie McIntyre 2005 obejmuje populację węższą niż wnioskowana (kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów powyżej 6 miesiąca życia). Z uwagi na powyższe należy przedstawić dowody uwzględniające badanie, w którym populacja poddana ocenie odpowiada populacji wnioskowanej, dla której zostały opracowane analizy, ponieważ aktualnie populacja badania McIntyre 2005 jest węższa niż populacja wskazana we wniosku.”*

**Odpowiedź:**

Biorąc pod uwagę liczbę sprzedanych opakowań diazepam podawanego we wlewkach doodbytniczych (produkt leczniczy Relsed), sprzedaż dwóch prezentacji leku w populacji chorych w wieku poniżej 1 r. ż. stanowiła jedynie 3% wszystkich sprzedanych opakowań u chorych w wieku <18 lat (patrz Tab. 3). Na tej podstawie można wnioskować, że populacja chorych w wieku 3-6 miesięcy jest pomijalnie mała. W związku z tym nie wybrano dodatkowego komparatora i nie przeprowadzono oddzielnych analiz, w tym analizy ekonomicznej, w tej populacji chorych.

## 4 Uwagi do analizy wpływu na budżet

### 4.1. Uwaga 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## Aneks

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

#### 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 nie poddanej 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

## Spis tabel

[REDACTED]	4
[REDACTED]	4
Tab. 3. Dane sprzedażowe preparatów Relsed zawierających wlewki doodbytnicze diazepamu w populacji chorych w wieku <18 lat za okres styczeń-grudzień 2020 (NFZ 2020). ....	5
Tab. 4. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. ....	9
Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	9
Tab. 6. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. ....	10
Tab. 7. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS). ....	11
[REDACTED]	13

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niewada M., Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Midazolam podawany podpoliczkowo (Buccolam®) w leczeniu napadów drgawkowych u dzieci. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- Buccolam ChPL** Buccolam, Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 01.02.2022r.]
- 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](http://www.handbook.cochrane.org).
- Komunikat DGL** Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-listopad 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8136.html> [dostęp: 01.02.2022 r.]
- Lee 2014** Lee 2014: Lee D. C., A comparison of the cost-effectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across Europe, Health Economics Review, 2014, 4:6.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp:01.02.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 01.02.2022 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.
- Vitaliti 2017** Vitaliti G, Castagno E, Ricceri F, Urbino A, Di Pianella AV, Lubrano R, Caramaschi E, Prota M, Pulvirenti RM, Ajovalasit P, Signorile G, Navone C, La Bianca MR, Villani A, Corsello G, Falsaperla R. Epidemiology and diagnostic and therapeutic management of febrile seizures in the Italian pediatric emergency departments: a prospective observational study. *Epilepsy Research*, 2017, 129, 79-85.