

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BUCCOLAM (MIDAZOLAM)

Tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade).

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/01/2025

Buccolam (midazolam)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 09/01/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Midazolam

Nome do medicamento: Buccolam

Apresentação(ões):

4 Unidades de seringa pré-cheia, Solução bucal, 2,5mg/0,5mL, registo n.º 5688429

4 Unidades de seringa pré-cheia, Solução bucal, 5mg/1mL, registo n.º 5688437

4 Unidades de seringa pré-cheia, Solução bucal, 7,5mg/1,5mL, registo n.º 5688445

4 Unidades de seringa pré-cheia, Solução bucal, 10mg/2mL, registo n.º 5688452

Titular da AIM: Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade), em que a terapêutica retal não é adequada ou possível. Buccolam só deve ser utilizado pelos pais/prestadores de cuidados quando o doente tiver sido diagnosticado como tendo epilepsia, nos lactentes entre os 3-6 meses de idade, o tratamento deve ser feito no enquadramento hospitalar onde é possível haver monitorização e existe equipamento de ressuscitação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Buccolam (midazolam) foi sujeito a avaliação de comparticipação <para tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade; Buccolam só deve ser utilizado pelos pais/prestadores de cuidados quando o doente tiver sido diagnosticado como tendo epilepsia; nos lactentes entre os 3-6 meses de idade, o tratamento deve ser

Buccolam (midazolam)

feito no enquadramento hospitalar onde é possível haver monitorização e existe equipamento de ressuscitação.

Concluiu-se que, na subpopulação 1, a evidência analisada não demonstrou a existência de valor terapêutico acrescentado de midazolam solução bucal em relação a diazepam retal, pelo que recomenda a não participação nesta subpopulação. Na subpopulação 2, concluiu-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face a melhores cuidados de suporte.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade), em que a terapêutica retal não é adequada ou possível.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Buccolam (midazolam), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade e do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A epilepsia é uma doença caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais das mesmas.¹ Uma crise epilética é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devidos a uma actividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro, com duração variável (geralmente entre alguns segundos a vários minutos). Epilepsia, por seu turno, é uma doença que se expressa através de crises epiléticas recorrentes (duas ou mais, separadas por intervalo superior a 24h ou uma crise única associada a um elevado risco avaliado de repetição), súbitas e imprevisíveis, incontroláveis pelo doente (i.e., não provocadas ou reflexas).²

Buccolam (midazolam)

A epilepsia é a disfunção do sistema nervoso mais comum, afectando cerca de 65 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal, cerca de 40.000 a 70.000 pessoas sofrem desta doença. Calcula-se que uma em cada 100 crianças tenha ou venha a desenvolver esta perturbação e representa uma das principais causas de doença crónica na idade pediátrica.¹

Dependendo da idade, tipo de crise(s), presença ou não de alterações no desenvolvimento psicomotor e/ou observação neurológica e das alterações no EEG e RMN-CE, as epilepsias na criança podem classificar-se em vários síndromes epilépticos. Algumas epilepsias autolimitadas características da idade pediátrica (por ex. a epilepsia rolândica) não necessitam de tratamento crónico, desde que as crises não sejam muito frequentes, na medida em que resolvem espontaneamente com a idade.

Nalgumas situações, a crise epiléptica pode prolongar-se ou mesmo não terminar espontaneamente (crise prolongada e estado de mal epiléptico), com possíveis riscos, em especial nas formas convulsivas: “morte súbita em doente epiléptico” (SUDEP), fraturas, traumatismo crânio-encefálico, lesões dentárias e compromisso metabólico e respiratório e lesões cerebrais secundárias. Estas complicações têm uma relação conhecida com a duração da crise convulsiva. A sua forma mais grave – estado de mal – tem uma prevalência de 18 a 40/100.000 casos/ano, sendo muito mais frequente em crianças dos 0 aos 4 anos e em adultos acima dos 80 anos. A sua mortalidade pode chegar aos 20% em doentes de cuidados intensivos, dependendo da etiologia da epilepsia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O midazolam é um benzodiazepínico com propriedades hipnóticas, sedativas e relaxantes, que possui rápida absorção, ação e eliminação. É utilizado para parar crises convulsivas graves em crianças e adolescentes, tendo sido aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2011.

Quando a crise convulsiva não termina espontaneamente nos primeiros 5-10 minutos, deve ser interrompida com uma benzodiazepina de acção rápida. Nos adultos e em contexto médico extra ou intra-hospitalar é utilizado maioritariamente o diazepam e.v. Em crianças existe uma formulação de diazepam rectal que pode ser utilizada pelo cuidador em casos de epilepsia já diagnosticada. O midazolam por via bucal (jugal) é de fácil administração em crianças e mostrou resultados favoráveis em estudos comparativos prévios com diazepam rectal e e.v. em crianças com crises prolongadas (superior a 10 min) na sua eficácia e segurança.

Buccolam (midazolam)

Existem disponíveis vários fármacos antiepilépticos (FAEs) usados para o tratamento da epilepsia seleccionados em função do tipo de crise/epilepsia e de factores individuais de cada doente. Até 70% dos indivíduos com epilepsia podem ter a sua epilepsia controlada mediante a utilização de FAEs adequados. Por vezes, são necessárias várias tentativas para encontrar o(s) medicamento(s) certos para o controlo das crises. O objetivo do tratamento deve ser a utilização do menor número possível de fármacos e na dose mais baixa com eficácia, com vista a conseguir o melhor controlo das crises com o mínimo de efeitos secundários. Nos restantes casos, em que a medicação não permite um controlo adequado das crises (chamadas “epilepsias refractárias”) pode estar indicado um tratamento cirúrgico (ressectivo ou paliativo) ou de neuromodulação (neuroestimulador do vago ou estimulação cerebral profunda se idade superior ou igual a 16 anos).

Adequação das apresentações à posologia

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro, as embalagens propostas (solução bucal em diferentes dosagens) para avaliação prévia cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos, não se prevendo desperdícios.

3. Indicações e comparadores seleccionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) seleccionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do midazolam oral na indicação “tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade). BUCCOLAM só deve ser utilizado pelos pais/prestadores de cuidados quando o doente tiver sido diagnosticado como tendo epilepsia. Nos lactentes entre os 3-6 meses de idade, o tratamento deve ser feito no enquadramento hospitalar onde é possível haver monitorização e existe equipamento de ressuscitação”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores seleccionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	<i>Tratamento de convulsão aguda e prolongada em lactentes, crianças e adolescentes (3 meses a 18 anos) elegíveis para terapêutica retal</i>	Midazolam bucal	Diazepam rectal

Buccolam (midazolam)

2	<i>Tratamento de convulsão aguda e prolongada em lactentes, crianças e adolescentes (3 meses a 18 anos) em que a terapêutica rectal não é adequada ou possível</i>	Midazolam bucal	Melhores cuidados de suporte
----------	--	-----------------	------------------------------

Termos de comparação

Tabela 2 - Termos de Comparação

Medicamento em avaliação	Midazolam Administração por via bucal de acordo com as doses padrão: 3 a 6 meses Enquadramento hospitalar - 2,5 mg; >6 meses a <1 ano - 2,5 mg; 1 ano a <5 anos - 5 mg; 5 anos a <10 anos - 7,5 mg; 10 anos a <18 anos - 10 mg Toda a quantidade de solução deve ser introduzida lentamente no espaço entre a gengiva e a bochecha.
Medicamento comparador	Diazepam Administração por via rectal na dose de 0,25 -0,50 mg/kg Se ao fim de 10 minutos não for observado nenhum efeito, a administração pode ser repetida.
Medicamento em avaliação	NA
Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3 - Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Interrupção de crise prolongada	9	Crítico
Tempo até interrupção de crise prolongada pós administração	7	Crítico
Não recorrência de crises até 1h pós administração	7	Crítico
Eficácia de administração pelo cuidador	6	Importante
Melhoria da qualidade de vida	9	Crítico
Recurso não programado serviços saúde (urgência, internamento, consulta)	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade	9	Crítico
Depressão respiratória	8	Crítico
Depressão cardíaca	8	Crítico
Reacções adversas globais	6	Importante
Descontinuação por eventos adversos	7	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Foi submetida pelo titular de AIM uma revisão³ que identificou 9 estudos com midazolam solução bucal:

- Quatro estudos vs. diazepam retal (Mpimbaza et al. 2008, McIntyre et al. 2005, Scott et al. 1999, Baysun et al. 2005), dos quais foi realizada uma meta-análise;

Buccolam (midazolam)

- Um ensaio vs. diazepam EV;
- Quatro estudos de braço único, não controlados.

Foi avaliada a revisão submetida pela empresa, focando os ensaios que comparam midazolam bucal com diazepam retal e respetiva meta-análise.

Lista de estudos identificados:

Revisão sistemática e meta-análise⁴ da Cochrane (2018) que avaliou a eficácia e segurança dos fármacos anti-convulsivantes no tratamento das convulsões tónico-clónicas de qualquer duração, incluindo status epilepticus, de crianças que se apresentam num hospital ou departamento médico.

Estudos excluídos na avaliação:

Nenhum.

Revisão e meta-análise submetida pelo titular de AIM³

Desenho do estudo

A empresa submeteu uma revisão e duas meta-análises, que teve por objetivo demonstrar a eficácia e segurança do midazolam solução oral.

Foram considerados todos os estudos entre janeiro de 1950 e julho de 2009, em inglês, nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Knowledge, Embase, Cochrane Library, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects, American College of Physicians Journal Club, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e International Pharmaceutical Abstracts. Adicionalmente, foi conduzida uma pesquisa manual de bibliografia de artigos-chave e resumos de conferências científicas de 2006 a 2008, incluindo de reuniões anuais de várias associações

Buccolam (midazolam)

(American College of Emergency Physicians, American Neurological Association, the National Association of EMS Physicians, and the Society for Academic Emergency Medicine).

Não são fornecidos mais detalhes sobre a pesquisa ou seleção de artigos.

Os estudos elegíveis foram avaliados por dois autores independentemente, seguindo os critérios propostos pela Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), tendo sido estabelecido para inclusão na meta-análise apenas os ensaios clínicos com uma pontuação de pelo menos 20 (num total de 30 pontos). Os critérios CONSORT reflectem os seis domínios: geração de sequência, ocultação da alocação, ocultação de participantes e investigadores, dados incompletos de medidas de resultado, reporte seletivo de medidas de resultado e outras fontes de viés.

Critérios de inclusão e exclusão

Não são especificados os critérios de inclusão ou exclusão dos estudos a incluir na revisão e posteriores meta-análises.

Outcomes

Não são especificados os *outcomes* selecionados para a realização de meta-análise.

Análise estatística

Os dados foram estratificados em dois subgrupos, um comparando diazepam EV versus midazolam não EV, e o outro comparando diazepam não EV com midazolam não EV.

A concordância entre os investigadores sobre a inclusão dos estudos foi avaliada pelo coeficiente kappa (para um valor de 0.95). As razões de risco foram determinadas usando os modelos de efeitos fixos de Mantel-Haenszel e DerSimonian e o modelo de efeitos aleatórios Laird. A heterogeneidade dentro do

grupo foi avaliada usando o teste Q de Cochran e I^2 . O Teste de Begg e uma inspeção visual do gráfico de funil foram conduzidos para avaliar o viés de publicação. Todos os testes estatísticos foram bilaterais

Resultados

Foi solicitado ao titular de AIM o relatório completo da revisão sistemática e meta-análise em questão de forma a permitir análise adequada da mesma. O requerente, perante solicitação do referido estudo, respondeu que o documento não está disponível para consulta, uma vez que a meta-análise foi elaborada pela EMA e não está publicada.

Dado os dados em falta e a data da revisão submetida, optou-se por não analisar os resultados das meta-análises realizadas, por não ter sido considerada adequada para a tomada de decisão neste contexto.

Revisão e meta-análise da Cochrane⁴

Desenho de estudo

Revisão sistemática e meta-análise⁴ da Cochrane (2018) que avaliou a eficácia e segurança dos fármacos anti-convulsivantes no tratamento das convulsões tónico-clónicas de qualquer duração, incluindo *status epilepticus*, de crianças que se apresentam num hospital ou departamento médico.

Métodos

Esta revisão teve como objetivo avaliar o impacto de diferentes fármacos anticonvulsivantes administrados por diferentes vias de administração no tempo até à resolução de crises convulsivas tónico clónicas agudas, bem como a frequência de efeitos adversos.

Foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados, sem restrições linguísticas: Cochrane Epilepsy Group Specialised Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Foram incluídos ensaios aleatorizados ou quasi-aleatorizados, com ou sem ocultação, realizados em crianças de 1 mês a 16 anos, que se apresentaram num hospital ou departamento médico (oriundos da

Buccolam (midazolam)

comunidade), em crise convulsiva aguda e que receberam tratamento com um anti-convulsivante (incluindo crianças com primeiro episódio de epilepsia ou diagnóstico já estabelecido). Foram incluídos estudos em que 70% ou mais da população apresentava convulsões tônico-clônicas generalizadas.

A pesquisa e seleção de estudos foi realizada por dois autores de forma independente, resolvendo as discordâncias por discussão. A extração dos dados foi realizada por três autores de forma independente.

Os *outcomes* primários foram: 1) Proporção de crianças com paragem do episódio convulsivo; 2) Tempo desde administração do fármaco até à paragem da convulsão; 3) incidência de efeitos adversos

Buccolam (midazolam)

específicos (depressão respiratória, arritmias, hipotensão e extravasamento de anticonvulsivante quando administrado EV).

Os *outcomes* secundários foram: 1) necessidade de usar anticonvulsivantes adicionais; 2) recorrência das convulsões dentro de 24h; 3) incidência de admissões nos Cuidados Intensivos.

Os *outcomes* dicotômicos foram expressos em Risk Ratios (RR) com intervalos de confiança (IC) de 95%.

Os *outcomes* contínuos foram expressos em diferenças médias com ICs de 95%.

Foi feita uma avaliação dos risco de viés dos estudos selecionados por dois autores independentemente, utilizando a *Cochrane Collaboration's risk of bias tool*.

Resultados

Foram encontrados 18 estudos que cumpriam os critérios de inclusão (Arya 2011; Ashrafi 2010; Baysun 2005; Chamberlain 1997; Chamberlain 2014; Fi gin 2002; Gathwala 2012; Javadzadeh 2012; Mahmoudian 2004; Momen 2015; Mpimbaza 2008; Shah 2005; Sreenath 2010; Talukdar 2009).

Relativamente à comparação midazolam bucal vs. diazepam retal, foram encontrados 4 estudos, com 648 participantes (Ashrafi 2010; Baysun 2005; McIntyre 2005; Mpimbaza 2008).

O estudo de McIntyre 2005 incluiu mais do que uma crise convulsiva por criança, o que pode resultar em intervalos de confiança demasiado otimistas na meta-análise global destes estudos.

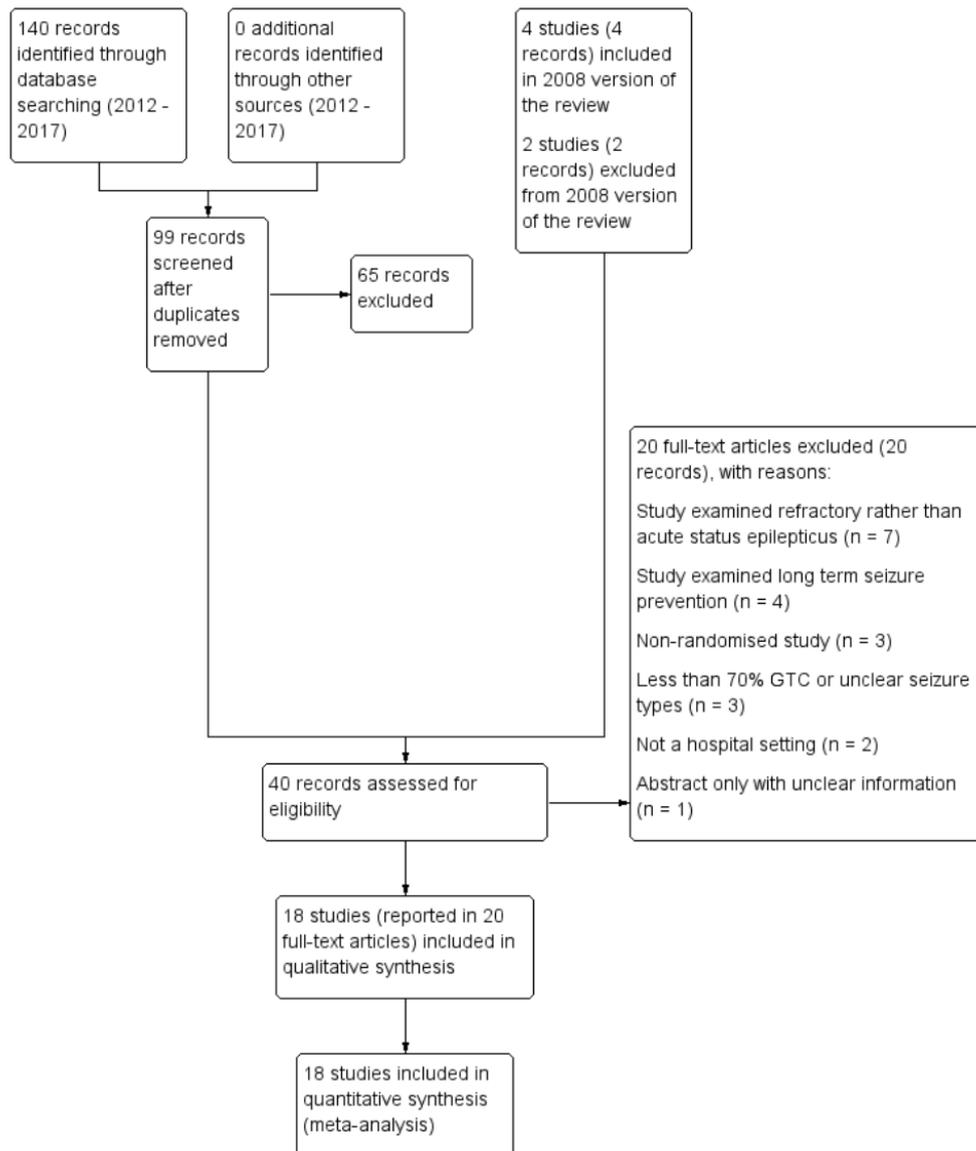


Figura 1 - Fluxograma da revisão (fonte: referência 9).

As características dos ensaios incluídos encontram-se na tabela 4.

As características dos ensaios incluídos encontram-se na tabela 4.

Ashraf 2010

Methods	Randomised controlled trial, not blinded and no placebo
Participants	98 children of both sexes and aged 3 months to 12 years attending the emergency department of two large paediatric hospitals in Tehran, Iran between April 2007 and April 2008. Children who already had intravenous access or who were younger than 3 months were excluded
Interventions	Buccal midazolam versus rectal diazepam
Outcomes	Cessation of all motor activity within 5 minutes, without respiratory depression and without seizure recurrence Treatment initiation time (time spent preparing the drug) and drug effect time (time from drug administration to seizure cessation) also recorded Parental satisfaction assessed
Notes	Buccal midazolam associated with 100% seizure cessation rate, which is higher than expected

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "A random number table was used for randomisation"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to assess this
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	The study was unblinded; blinding would have been difficult due to the different routes used, but this is unlikely to have had a significant impact on the results
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All recruited participants were included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All pre-specified outcomes were reported in the Results section
Other bias	Unclear risk	Buccal midazolam associated with 100% seizure cessation rate, which is higher than expected. Unclear whether this high success rate was due to a particular element of the trial design

Baysun 2005

Methods	Prospective quasi-randomised trial (odd and even days randomisation of the 2 drugs) in 1 centre
Participants	43 children of both sexes aged 2 months to 12 years who presented with a seizure to the emergency room, regardless of seizure type, aetiology or duration No exclusion criteria were stated
Interventions	Buccal midazolam versus rectal diazepam
Outcomes	Cessation of convulsive seizure activity within 10 minutes Time to seizure cessation Need for a second drug to control seizures Presence of adverse events
Notes	Children who were seizing on arrival were included, on the assumption that the seizure was prolonged. This is different from most of the other studies, which require a period of seizure activity lasting 5 - 10 minutes before inclusion and randomisation. However, this should not have introduced bias, as these children should have been equally distributed between the 2 groups

<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Quote: "Diazepam was given on odd days of the month and midazolam on the even days" Comment: inadequate randomisation
Allocation concealment (selection bias)	High risk	See above; no concealment of allocation
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Study unblinded, but blinding would not have been possible, due to the different routes of administration of the 2 study drugs, so this is not likely to have affected outcome
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All recruited participants were included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported in the Results section
Other bias	Low risk	None identified

McIntyre 2005

Methods	Multicentre randomised controlled trial over 3 years 4 months. Randomisation of 2 drugs in weekly blocks
Participants	177 children of both sexes aged 6 months to 16 years presenting to a children's accident and emergency department with active generalised tonic-clonic seizures including established convulsive status epilepticus Children with partial seizures or non-convulsive status epilepticus were excluded
Interventions	Buccal midazolam versus rectal diazepam
Outcomes	Seizure cessation without recurrence within 1 hour and without respiratory depression
Notes	219 convulsive episodes were recorded in the 177 children. Some results are reported only as the number of episodes

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "weekly blocks of treatment were randomly selected for each of the four centres. The randomisation sequence was generated ...from a table of random numbers" Comment: probably done
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Quote: "Allocation was not concealed from attending staff"
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Study unblinded, but blinding would not have been possible, due to the different routes of administration of the 2 study drugs
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: "46 episodes were excluded". 46 episodes were screened for eligibility but did not meet criteria; all participants were included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported in the Results section
Other bias	Unclear risk	None identified

Mpimbaza 2008

Methods	Placebo-controlled single-blinded randomised study in 1 centre
Participants	330 children of both sexes and aged 3 months to 12 years who presented while convulsing or experienced a seizure lasting > 5 minutes to an emergency department in Uganda. Note 67.3% of children had malaria and 13.7% had cerebral malaria Children aged less than 3 months or more than 12 years, who had evidence of prior treatment or whose convulsion stopped prior to treatment were excluded

Interventions	Buccal midazolam versus rectal diazepam	
Outcomes	Cessation of visible seizure activity within 10 minutes, without recurrence in the subsequent hour Convulsion lasting > 10 minutes or recurring within 1 hour, defined as treatment failures Time to cessation of convulsions Seizure recurrence in first hour or within subsequent 24 hours, time to seizure recurrence Presence of respiratory depression	
Notes	Study conducted in Africa with a high proportion of children with either cerebral malaria or meningitis. Consequently, not readily generalisable to western populations	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "a computer was used to generate a list of sequential random treatment codes" Comment: probably done
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "each treatment code ... placed in a opaque envelope, sealed. Investigators were not aware of a patient's treatment allocation" Comment: probably done
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Study drugs and placebo were pre-packaged by a pharmacist not involved with patient care." Comment: probably done Quote: "Although the study team were not aware which treatment a patient received they were aware of the treatment code, therefore we considered this single-blinded" Comment: blinding probably adequate as each participant received placebo and study drug
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Data analysed on an intention to treat basis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported in the Results section
Other bias	High risk	A high proportion of the children recruited had either cerebral malaria or meningitis. These co-morbidities may have impacted

Tabela 4II - Características dos estudos incluídos na comparação midazolam bucal vs diazepam retal (fonte: referência 9).

Relativamente ao risco de viés, os 4 estudos relativos à comparação de interesse parecem apresentar moderado risco de viés, sendo o viés mais frequente (3/4) a ocultação da aleatorização.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmad 2006	+	+	+	+	+	-
Appleton 1995	-	-	+	-	+	-
Arya 2011	+	+	+	+	+	+
Ashrafi 2010	+	?	+	+	+	?
Baysun 2005	-	-	+	+	+	+
Chamberlain 1997	+	?	+	?	+	-
Chamberlain 2014	+	+	+	+	+	+
Figgin 2002	-	-	+	+	?	?
Gathwala 2012	+	+	+	?	+	-
Javadzadeh 2012	+	+	+	+	-	+
Lahat 2000	+	+	+	+	?	+
Mahmoudian 2004	+	+	+	+	-	?
McIntyre 2005	+	-	+	+	+	?
Momen 2015	+	-	+	+	+	?
Mpimbaza 2008	+	+	+	+	+	-
Shah 2005	-	-	+	+	+	+
Sreenath 2010	+	+	+	+	+	?
Talukdar 2009	+	?	+	+	+	+

Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na RS (fonte: referência 9).

Eficácia

Relativamente ao *outcome* proporção de crianças com paragem da crise convulsiva, o midazolam bucal foi estatisticamente mais efetivo que o diazepam retal na paragem das crises convulsivas (RR 1.25, 95% CI 1.13 a 1.38, P < 0.001, evidência de muito baixa qualidade) na meta-análise de efeitos fixos. No

Buccolam (midazolam)

entanto, havia heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2=81\%$). Quando repetida a meta-análise com um modelo de efeitos aleatórios, não havia diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (RR 1.23, 95% CI 0.98 a 1.54, $P = 0.08$). Esta heterogeneidade parece derivar da análise da paragem da crise em diferentes pontos temporais nos quatro ensaios.

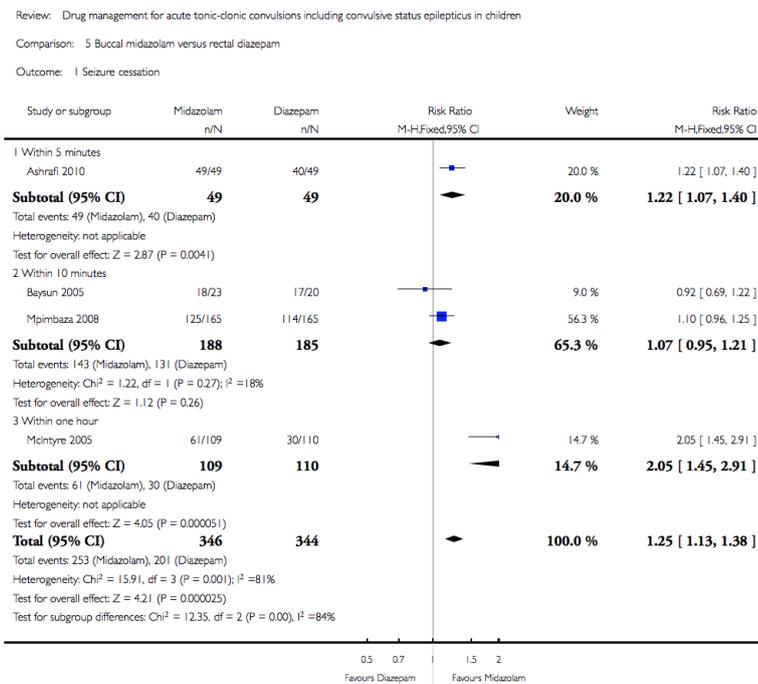


Figura 3 - Outcome paragem das convulsões (fonte: referência 9).

Relativamente ao *outcome* tempo desde a administração do fármaco até à paragem da crise, apenas 2 estudos reportaram este *outcome*. O estudo de Baysun 2005 reportou que não havia diferenças significativas entre os grupos e o estudo de Ashrafi 2010 reportou que o tempo até à paragem era mais curto no grupo sob midazolam bucal.

Quanto à necessidade de anticonvulsivantes adicionais, o estudo de McIntyre 2005 reportou que menos crianças no grupo do midazolam bucal necessitaram de lorazepam EV para parar a crise em comparação com o grupo diazepam retal (RR 0.58, 95% CI 0.42 a 0.79, $P < 0.001$, evidência de baixa qualidade). O estudo de Baysun reportou que não havia diferenças entre grupos neste *outcome*. Os outros 2 estudos não reportaram este *outcome*.

Buccolam (midazolam)

Review: Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children

Comparison: 5 Buccal midazolam versus rectal diazepam

Outcome: 3 Additional drugs required to stop seizures

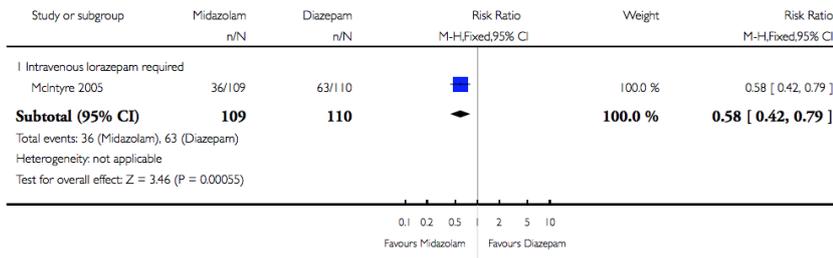


Figura 4 - Outcome necessidade de anticonvulsivante adicional (fonte: referência 9).

Nenhum estudo reportou a recorrência das convulsões nas primeiras 24h.

Segurança

Relativamente à incidência de efeitos adversos específicos, os 4 estudos reportaram incidência de depressão respiratória. No global dos 4 estudos, 25/346 crianças no grupo midazolam bucal apresentaram depressão respiratória e 26/344 no grupo diazepam retal, diferença que não foi estatisticamente significativa RR 0.88, 95% 0.61 a 1.25, P = 0.47, evidência de baixa qualidade).

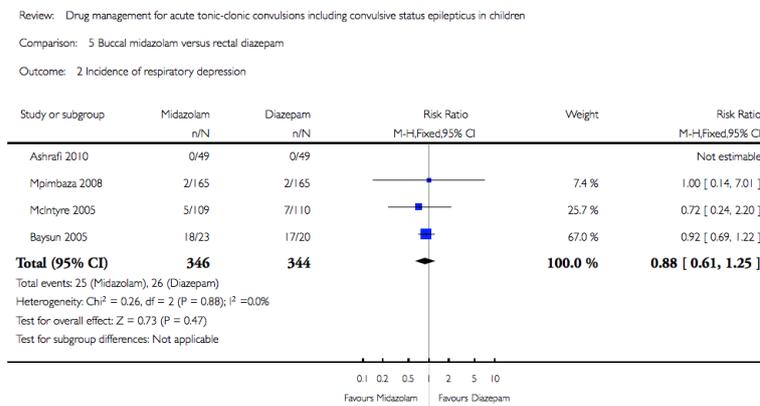


Figura 5 - Outcome incidência de depressão respiratória (fonte: referência 9).

Nenhum estudo reportou incidência de admissões nos Cuidados Intensivos.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Tempo até cessação da convulsão

Relativamente ao *outcome* tempo desde a administração do fármaco até à paragem da crise, apenas 2 estudos reportaram este *outcome*. O estudo de Baysun 2005 reportou que não havia diferenças significativas entre os grupos e o estudo de Ashrafi 2010 reportou que o tempo até à paragem era mais curto no grupo sob midazolam bucal.

Relativamente ao *outcome* proporção de crianças com paragem da crise convulsiva, o midazolam bucal foi estatisticamente mais efetivo que o diazepam retal na paragem das crises convulsivas (RR 1.25, 95% CI 1.13 a 1.38, $P < 0.001$, evidência de muito baixa qualidade) na meta-análise de efeitos fixos. No entanto, havia heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2=81\%$). Quando repetida a meta-análise com um modelo de efeitos aleatórios, não havia diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (RR 1.23, 95% CI 0.98 a 1.54, $P = 0.08$).

Necessidade de readministração de anticonvulsivante

Quanto à necessidade de anticonvulsivantes adicionais, o estudo de McIntyre 2005 reportou que menos crianças no grupo do midazolam bucal necessitaram de lorazepam EV para parar a crise em comparação com o grupo diazepam retal (RR 0.58, 95% CI 0.42 a 0.79, $P < 0.001$, evidência de baixa qualidade). O estudo de Baysun reportou que não havia diferenças entre grupos neste *outcome*. Os outros 2 estudos não reportaram este *outcome*.

Reações adversas cardiorrespiratórias graves

Relativamente à incidência de efeitos adversos específicos, os 4 estudos reportaram incidência de depressão respiratória. No global dos 4 estudos, 25/346 crianças no grupo midazolam bucal apresentaram depressão respiratória e 26/344 no grupo diazepam retal, diferença que não foi estatisticamente significativa (RR 0.88, 95% CI 0.61 a 1.25, $P = 0.47$, evidência de baixa qualidade).

Outros *outcomes* definidos

Não foi submetida evidência comparativa em relação aos restantes *outcomes* definidos na proposta de avaliação inicial.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Foram considerados os métodos da revisão sistemática adequados, de um modo geral, realçando apenas a ausência de menção a pesquisa em listas de referências dos artigos encontrados e na literatura cinzenta. No entanto, foram pesquisados ensaios registados em *sites* de registo de estudos a decorrer, minimizando assim a probabilidade de não se encontrar um estudo ainda não publicado.

Os autores da revisão sistemática realizaram uma tabela sumária de efeitos que inclui a avaliação da qualidade de evidência pela metodologia GRADE para cada *outcome*. No global, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa a baixa.

Buccal midazolam compared with rectal diazepam for children with acute tonic-clonic seizures						
Patient or population: Children with acute tonic-clonic seizures						
Settings: Hospital inpatients						
Intervention: Buccal midazolam						
Comparison: Rectal diazepam						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Rectal diazepam	Buccal midazolam				
Seizure cessation: within 5 minutes to 1 hour Follow-up: up to 24 hours	584 per 1000	730 per 1000 (660 to 806)	RR 1.25 (1.13 to 1.38)	648 (4 trials) 690 seizure episodes	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	The measurement time of seizure cessation was examined in a subgroup analysis 5 minutes: RR 1.22 (95% CI 1.07 to 1.40, P = 0.004); 10 minutes: RR 1.07 (95% CI 0.95 to 1.21, P = 0.28); 1 hour: RR 2.05 (95% CI 1.45 to 2.91, P < 0.001) There was a significant difference between the subgroups (P = 0.002)
Time from drug administration to of seizures Follow-up: up to 24 hours	One trial found no difference between groups in the time from drug administration to seizure cessation One trial reported that both the median treatment initiation time and drug effect time were significantly shorter in the buccal midazolam group	NA	NA	141 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	No numerical data presented for either trial
	than the rectal diazepam group					
Incidence of respiratory depression Follow-up: up to 24 hours	78 per 1000	67 per 1000 (46 to 94)	RR 0.88 (0.61 to 1.25)	648 (4 trials) 690 seizure episodes	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,3}	-
Additional drugs required to stop the seizure: intravenous lorazepam required Follow-up: up to 24 hours	573 per 1000	332 per 1000 (241 to 452)	RR 0.58 (0.42 to 0.79)	177 (1 trial) 219 seizure episodes	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,5}	A second trial reported that there was no difference between groups in the need for a second drug
Seizure recurrence within 24 hours Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	-
Incidence of admissions to the ICU Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	-

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; ICU: Intensive Care Unit; NA: Not applicable; RR: Risk Ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹Downgraded once due to risk of bias: one included study was quasi-randomised and one study did not conceal allocation.
Both of these studies were at risk of selection bias.
²Downgraded once due to inconsistency: a high proportion of heterogeneity was present in analysis, probably due to differences in the measurement times of the outcome and potentially also the doses of the drugs across the studies and comorbidities of participants recruited.

Tabela 5 - Avaliação da qualidade da evidência para a comparação midazolam bucal vs diazepam retal para cada outcome (fonte: referência 9).

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do midazolam solução bucal na indicação “*tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade); Buccolam só deve ser utilizado pelos pais/prestadores de cuidados quando o doente tiver sido diagnosticado como tendo epilepsia; nos lactentes entre os 3-6 meses de idade, o tratamento deve ser feito no enquadramento hospitalar onde é possível haver monitorização e existe equipamento de ressuscitação*”.

A avaliação da evidência teve por base a revisão sistemática da Cochrane (nomeadamente a comparação midazolam bucal vs diazepam retal). Dado os dados em falta e a data da revisão submetida pelo titular de AIM, optou-se por não analisar os resultados das meta-análises realizadas, por não ter sido considerada adequada para a tomada de decisão neste contexto.

Conclui-se que, na subpopulação 1, a evidência analisada não demonstra superioridade do midazolam solução bucal e diazepam retal, nos *outcomes* tempo até à paragem de convulsões, proporção de crianças com paragem da convulsão e necessidade de anticonvulsivante adicional, bem como no *outcome* de segurança incidência de depressão respiratória. Relativamente aos restantes *outcomes* de eficácia e segurança, não foi submetida evidência que permitisse a avaliação comparativa com o diazepam retal.

Na subpopulação 2, uma vez que não existe alternativa disponível em Portugal, conclui-se sobre superioridade face a melhores cuidados de suporte.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do midazolam solução bucal na indicação “*tratamento de convulsões agudas e prolongadas em lactentes, crianças e adolescentes (desde os 3 meses até menos de 18 anos de idade); Buccolam só deve ser utilizado pelos pais/prestadores de cuidados quando o doente tiver sido diagnosticado como tendo epilepsia; nos lactentes entre os 3-6 meses de idade, o tratamento deve ser*

feito no enquadramento hospitalar onde é possível haver monitorização e existe equipamento de ressuscitação”.

A avaliação da evidência teve por base uma revisão sistemática da Cochrane (nomeadamente a comparação midazolam bucal vs. diazepam retal). Tendo em conta os dados em falta e a data da revisão submetida pelo titular de AIM, optou-se por não analisar os resultados das meta-análises submetidas, por terem sido consideradas inadequadas para a tomada de decisão neste contexto.

Conclui-se que, na subpopulação 1, a evidência analisada não demonstrou a existência de valor terapêutico acrescentado de midazolam solução bucal em relação a diazepam retal, pelo que recomenda a não participação nesta subpopulação. Na subpopulação 2, conclui-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face a melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Uma revisão sistemática da Cochrane, que avaliou a eficácia e segurança dos fármacos anti-convulsivantes no tratamento das convulsões tónico-clónicas de qualquer duração, incluindo *status epilepticus*, de crianças que se apresentam num hospital ou departamento médico, sugere que não existem diferenças significativas na proporção de crianças com paragem da convulsão ou necessidade de anticonvulsivante adicional na comparação midazolam solução bucal vs. diazepam retal.
- Em relação às medidas de segurança, esta revisão sugere que a incidência de depressão respiratória é semelhante com os dois fármacos.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Buccolam (midazolam), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. A Epilepsia. Sociedade Portuguesa de Neuropediatria. <https://neuropediatria.pt/>
2. DynaMed. Epilepsy in Children. EBSCO Information Services. Accessed October 4, 2021. <https://www.dynamed.com/condition/epilepsy-in-children>
3. Exxigo. DOSSIER DE AVALIAÇÃO DO VALOR TERAPÊUTICO DE BUCCOLAM® (MIDAZOLAM) NO TRATAMENTO DE CONVULSÕES AGUDAS E PROLONGADAS EM LACTENTES, CRIANÇAS E ADOLESCENTES, DIAGNOSTICADOS COM EPILEPSIA.
4. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 19];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001905.pub3/full>