



IGNORANTIA NOCET

Wakix[®] (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 26.01.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

26 stycznia 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.20.2021.ASz.2 z dnia 22 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 grudnia 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Wskazanie kierunków dalszych analiz;
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych; • Opis komparatora.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna [REDAKTOWANE] i opisu komparatorów.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]




Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Wybór populacji docelowej.....	13
3.2. Definicja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.5.1. Monitorowanie postępów choroby	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	26
3.6.1. Obciążenie chorobą	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	28
3.7.2. Rekomendacje finansowe	46
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	52
4. Interwencja – pitolisant	53
5. Komparatory	56
5.1. Metylofenidat.....	57

6. Efekty zdrowotne.....	61
7. Rodzaj i jakość dowodów	63
8. Kierunki analiz	64
8.1. Analiza kliniczna.....	64
8.2. Analiza ekonomiczna	65
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	66
9. Załączniki	68
9.1. 	68
9.1.1. 	68
9.1.2. 	76
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	84
10. Spis tabel	85
11. Bibliografia.....	86

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AASM	ang. <i>American Academy of Sleep Medicine</i> – Amerykańska Akademia Medycyny Snu
ADHD	ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASMR	fr. <i>l'amélioration du service médical rendu</i> – poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Skala Depresji Becka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CPAP	ang. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
DSM-5	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i> – diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych (wersja 5.)
EDS	ang. <i>excessive daytime sleepiness</i> – nadmierna senność w ciągu dnia
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOSQ	ang. <i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire</i> – Kwestionariusz Funkcjonalnych Następstw Snu
GO	liczba pominiętych naciśnięć klawisza w teście SART
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
Hctr-1/-2	ang. <i>hypocretin receptors-1/-2</i> – receptor hipokretynowy typu 1/2
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICSD	ang. <i>International Classification of Sleep Disorders</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu
ISI	ang. <i>Insomnia Severity Index</i> – Skala Nasilenia Bezsenności
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KSS	ang. <i>Karolinska Sleepiness Scale</i> – Karolińska Skala Senności

Skrót	Rozwinięcie
MSLT	ang. <i>Multiple Sleep Latency Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu
MWT	ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania
n/d	nie dotyczy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NO-GO	liczba naciśnień przycisku nieprawidłowo w teście SART
non-REM	ang. <i>non-rapid eye movement</i> – faza snu charakteryzująca się wolnymi ruchami gałek ocznych
PHQ	ang. <i>Patient Health Questionnaire</i> – Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIT	pitolisant
PSG	ang. <i>polysomnography</i> – badanie polisomnograficzne
PVT	ang. <i>Psychomotor Vigilance Test</i> – test sprawności psychomotorycznej
RBD	ang. <i>REM sleep behaviour disorder</i> – zaburzenia zachowania w czasie snu REM
REM	ang. <i>rapid eye movement</i> – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
SART	ang. <i>Sustained Attention to Response Test</i> – test podtrzymania uwagi
SF-12/-36	ang. <i>Short Form questionnaires-12/-36</i> – krótki kwestionariusz oceny jakości życia zawierający odpowiednio 12 lub 36 pozycji
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMR	fr. <i>le service médical rendu</i> – rzeczywista korzyść kliniczna
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SOREMP	ang. <i>sleep onset REM period</i> – występowanie fazy REM na początku snu
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Wakix® (PIT, pitolisant) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

PROBLEM ZDROWOTNY

Narkolepsja jest przewlekłą chorobą neurologiczną, charakteryzującą się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną: nadmierną sennością w ciągu dnia, katapleksją, porażeniem (paraliżem) przysennym i omamami przysennymi. Związana jest z niedoborem hipokretyny w ośrodkowym układzie nerwowym. Za przyczynę utraty komórek

hipokretynowych odpowiada prawdopodobnie reakcja autoimmunologiczna, czego dowodzą prowadzone w ostatnich latach badania.

Narkolepsja zmniejsza znacząco jakość życia chorych. Jej objawy utrudniają funkcjonowanie na polu zawodowym, towarzyskim i społecznym. Stanowi przeciwwskazanie do prowadzenia pojazdów mechanicznych.

POPULACJA

Populację docelową dla produktu leczniczego Wakix® (pitolisant), określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Wakix®, stanowią dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Wakix® jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

[REDACTED]

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Postępowanie terapeutyczne u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez jest zróżnicowane w zależności od występujących objawów.

W wytycznych klinicznych wskazywanych najczęściej kilka opcji pitolisant, modafinil, armodafinil, hydroksymaślan sodu, metylofenidat, dekstroamfetamina, solriamfetol, leki przeciwdepresyjne, których zastosowanie jest zależne od stanu klinicznego chorego. W wytycznych nie precyzuje się jednoznacznie w jakiej kolejności powinny być one stosowane.

[REDACTED]

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie pitolisant stosowany u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Pitolisant jest silnie działającym, czynnym po podaniu doustnym antagonistą receptora histaminowego H3/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę autoreceptorów histaminowych poprawia aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholino, noradrenaliny i dopaminy w mózgu. Nie stwierdzono jednak by pitolisant zwiększał uwalnianie dopaminy w prążkowie, w tym w jądrze półleżącym.

Hamowanie aktywności receptorów H3 jest nową koncepcją leczenia objawowego narkolepsji, a pitolisant – pierwszym lekiem, który tę myśl urzeczywistnia w rutynowej praktyce klinicznej.

Lek Wakix® został uznany przez EMA za **sierocy produkt leczniczy w leczeniu narkolepsji** w dniu 10 lipca 2007 r. Decyzja ta została podtrzymana także po dopuszczeniu leku do obrotu w 2016 r.

KOMPARATOR

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest **metylofenidat**. Jest to lek najczęściej stosowany w praktyce klinicznej w Polsce, mimo że nie jest zarejestrowany w naszym kraju w terapii chorych na narkolepsję. Metylofenidat jest refundowany jedynie w zespole nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. r.ż.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi AOTMiT*.

Dodatkowo w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.20.2021.ASz.2 z dnia 22 listopada 2021 r. analizę uzupełniono o wyniki porównania z modafinilem i hydroksymaślanem sodu – wyniki te przedstawiono w Aneksie do analiz.

EFEKTY ZDROWOTNE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia związanej z chorobą, nadmiernej senności w ciągu dnia, oceny katapleksji – w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją, czujności i uwagi, oceny pozostałych objawów narkolepsji (jak halucynacje, czy paraliż przysenny), a także analizy profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa pitolisantu względem wybranych komparatorów.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Wakix® (pitolisant) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Wakix® (pitolisant) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Wakix® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [Wytyczne AOTMiT], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Wakix® (PIT, pitolisant) stosowanego w leczeniu dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

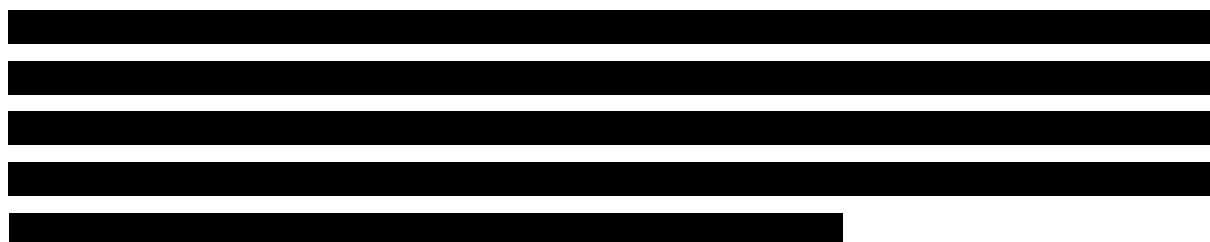
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Wakix®, pitolisant wskazany jest do stosowania u dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez [ChPL Wakix®].

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Wakix® (pitolisant) jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.



Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

3.2. Definicja

Narkolepsja (ICD-10¹: G47.4 – narkolepsja z katapleksją [ICD-10 2018]) jest przewlekłą chorobą neurologiczną, należąca do hipersomni pochodzenia ośrodkowego. Charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną:

- nadmierną sennością w ciągu dnia (EDS, ang. *excessive daytime sleepiness*);
- katapleksją (występowanie krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości);

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- porażeniem (paraliżem) przysennym (porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się);
- omamami (halucynacjami) przysennymi [Jakubiak 2017, Zawilska 2012].

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Pozostałe dwa objawy z tetrady narkoleptycznej mogą się pojawiać także w innych zaburzeniach snu [Zawilska 2012].

Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu (ICSD, ang. *International Classification of Sleep Disorders*) rozróżniała w przeszłości dwa rodzaje narkolepsji – z katapleksją lub bez. Podział ten brał pod uwagę różnicę w występujących objawach, co było zasadne przed identyfikacją ostatecznej przyczyny choroby. Jednakże ustalenie związku między narkolepsją a spadkiem stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wymusiło konieczność zmiany terminologii. Bowiem część chorych z wyraźnie niskim stężeniem hipokretyny nie wykazuje katapleksji w momencie rozpoznania (choć może ona wystąpić w późniejszym okresie choroby). Z tego powodu terminologia narkolepsji została zmieniona w 2014 r. (ICSD wydanie 3.), uwzględniając 2 typy choroby:

- typ I (narkolepsja z katapleksją lub narkolepsja bez katapleksji, ale z obniżonym stężeniem hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym);
- typ II (narkolepsja bez katapleksji z prawidłowym lub niepotwierdzonym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego stężeniem hipokretyny) [Sateia 2014, Wierzbicka 2014].

Oprócz narkolepsji samoistnej (idiopatycznej), która w większości przypadków przebiega z katapleksją i jest związana z niedoborem hipokretyn, występuje narkolepsja wtórna (symptomatyczna), z katapleksją lub bez (EDS bez katapleksji). U podłoża narkolepsji wtórnej najczęściej leżą zaburzenia wrodzone, nowotwory (zwykle zlokalizowane w podwzgórzu) i urazy głowy, rzadziej stwardnienie rozsiane, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, czy zmiany naczyniowe w mózgu [Zawilska 2012].

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyny narkolepsji nie zostały w pełni wyjaśnione. W patogenezie choroby prawdopodobnie mają udział czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. Dotychczasowe dane wskazują, że u podłoża narkolepsji leży zanik neuronów podwzgórza

wytwarzających hipokretyny (hipokretyna 1 i 2 (lub oreksyna A i B), powstały prawdopodobnie w wyniku procesu autoimmunizacyjnego [Zawilska 2012].

Neurony produkujące hipokretyny zlokalizowane są głównie w bocznej i tylnej części podwzgórza, unerwiają liczne obszary mózgu, w tym odpowiedzialne za utrzymanie stanu czuwania i snu oraz rytmu okołodobowego. Rola hipokretyn polega na utrzymaniu stanu czuwania oraz regulacji przechodzenia ze stanu czuwania w sen i odwrotnie. Wzrost stężenia hipokretyn pozwala objąć przewagę czuwaniu, natomiast spadek – przewagę snu. Wzbudzenie stanu czuwania jest wzmacniane przez nadmiarowe układy neuroprzekaźników, które obejmują pobudzające działanie acetylocholino, glutaminianu, noradrenaliny, serotoniny, dopaminy i histaminy. Kilka z tych neuroprzekaźników uczestniczy w funkcjonowaniu układu wstępującego siatkowatego, zlokalizowanego w pniu mózgu. Histamina ogranicza działanie do ciał komórkowych w obrębie podwzgórza. Z kolei, główną rolę w promocji snu w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywa kwas gamma-aminomasłowy. Ponadto wysunięto hipotezę, zgodnie z którą adenozyzna odgrywa ważną funkcję homeostatyczną, związaną z akumulacją senności w okresie przedłużającego się czuwania [Neubauer 2009, Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Poza regulacją stanu snu i czuwania, układ hipokretynowy odgrywa również istotną rolę w regulacji apetytu, utrzymaniu homeostazy neurohormonalnej oraz regulacji układu autonomicznego [Wierzbicka 2014].

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego i mózgu wykazano niedobór oreksyny u większości osób chorych na narkolepsję i katapleksję. Patologicznie niskie stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się u około 90% chorych z narkolepsją i katapleksją oraz u mniej niż 25% chorych z narkolepsją bez katapleksji. Nie do końca poznana jest patogeneza narkolepsji z katapleksją u osób z prawidłowym stężeniem hipokretyny oraz przyczyny narkolepsji bez katapleksji. Obecność katapleksji u chorych bez obniżonego stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym można tłumaczyć nieprawidłowym funkcjonowaniem receptorów hipokretynowych Hcrtr-1 i Hcrtr-2 (ang. *hypocretin receptors-1/-2* – receptor hipokretynowy typu 1/2). Jedną z teorii na temat narkolepsji bez katapleksji mówi, że ta postać choroby jest związana z mniejszą utratą komórek (neuronów) hipokretynowych, powodującą tylko senność w ciągu dnia, bez towarzyszącego istotnego spadku stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Teorię tę w pewnym stopniu popierają badania wskazujące, że nieznaczne lub umiarkowane uszkodzenie komórek hipokretynowych w chorobie Parkinsona oraz pourazowym

uszkodzeniu mózgu związane jest z częstym występowaniem w obu tych stanach chorobowych nadmiernej senności w ciągu dnia, natomiast nie jest obserwowana katapleksja [Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Przyczyny zaniku neuronów hipokretynowych, które prowadzą do powstania narkolepsji idiopatycznej, a zwłaszcza narkolepsji z katapleksją, nadal pozostają w sferze hipotez. Jedną z nich zakłada, że narkolepsja może być chorobą autoimmunologiczną, a w jej rozwoju istotną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne (głównie różnice genotypów na poziomie genów kodujących białka zgodności tkankowej odpowiedzialne za prezentację antygenów leukocytom, HLA, ang. *human leukocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny), hormony i czynniki środowiska zewnętrznego. Wykazano silny związek narkolepsji z antygenami zgodności tkankowej HLA. Ponad 90% chorych z narkolepsją i katapleksją posiada gen kodujący białko DQB1*0602, a jego obecność u osoby zdrowej zwiększa ryzyko zachorowania na narkolepsję 200-krotnie, przy czym w populacji ogólnej nosicielami allelu DQB1*0602 jest około 20% ludzi. Odkryty niedawno związek pomiędzy narkolepsją a polimorfizmem receptorów na limfocytach T i wykazanie podwyższonego miana przeciwciał przeciwko paciorkowcom u osób ze świeżo rozpoznaną narkolepsją przemawiają za traktowaniem narkolepsji jako uwarunkowanej genetycznie choroby autoimmunizacyjnej wywoływanej zakażeniem [Quinnet 2011, Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Z drugiej strony, hipoteza autoimmunologiczna narkolepsji posiada nadal pewne słabe punkty. Przede wszystkim nie zidentyfikowano dotychczas specyficznej reakcji humoralnej ani komórkowej, która niszczyłaby selektywnie neurony hipokretynowe. W badaniach neuroobrazowych, jak również w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego czy badaniach autopsyjnych nie stwierdzono dowodów na reakcję zapalną mózgu. Początkowo obiecujące podawanie immunoglobulin we wczesnej fazie choroby, w dalszych seriach przypadków często okazywało się nieskuteczne [Wierzbicka 2014].

3.4. Rozpoznawanie

W przypadku każdego chorego zgłaszającego nadmierną senność w ciągu dnia należy zebrać dokładny wywiad dotyczący snu. Ważna jest umiejętność odróżnienia wzmożonej skłonności do zapadania w sen od innych objawów określanych przez chorych jako znużenie, a zwłaszcza stanów zmęczenia fizycznego i emocjonalnego. Przydatna w tym celu może być Skala Senności Epworth (ESS, ang. *Epworth Sleepiness Scale*; jest to skala samooceny, w której osoba badana jest proszona o ocenienie, w skali 0-3, prawdopodobieństwa zaśnięcia przez

nią w ośmiu typowych sytuacjach z życia codziennego. Skala uwzględnia przy tym zarówno sytuacje bierne, promujące sen, jak np. leżenie i odpoczywanie po południu, jeśli okoliczności na to pozwalają jak również sytuacje aktywne, nie sprzyjające zasypianiu, jak np. w czasie rozmowy, siedząc. Z tego powodu stosując skalę ESS można łatwo wstępnie różnicować pomiędzy prawidłową, a zwiększoną sennością. Liczba punktów poniżej 10 świadczy o braku nadmiernej senności, liczba punktów powyżej 14 świadczy o senności patologicznej, która powinna być oceniona przez lekarza). Ponadto należy rozważyć różne możliwe przyczyny senności, w tym tryb życia, zaburzenia nastroju, inne stany wymagające leczenia i stosowane leki [ESS 2018, Quinnell 2011].

Nadmierna senność w ciągu dnia jest często pierwszym pojawiającym objawem choroby i dla niektórych chorych, jedynym objawem narkolepsji. Nadmierna senność może jednak być objawem wielu innych chorób. Katapleksja natomiast występuje prawie wyłącznie w narkolepsji. Współistnienie obu tych objawów pozwala postawić rozpoznanie kliniczne narkolepsji z bardzo dużym prawdopodobieństwem. Obecność katapleksji nie jest jednak koniecznym wymaganym dla postawienia tego rozpoznania [Rozpoznanie narkolepsji 2018].

Katapleksję należy brać pod uwagę, gdy u chorego wystąpiły napady nieświadomości, upadki o niewyjaśnionej przyczynie lub niezdarność. Jeśli stany te przedłużają się lub chory nie reaguje na leczenie (stan kataplektyczny, opisany szczegółowo w rozdziale poniżej), mogą być błędnie uznane za napady padaczkowe, śpiączkę lub symulację. Osłabienie napięcia mięśni w katapleksji jest zazwyczaj obustronne i może dotyczyć mięśni kończyn dolnych (niemożność ustania na nogach – „nogi jak z waty”) lub górnych, twarzy, szyi oraz karku lub obręczy barkowej. Częstość występowania objawów katapleksji jest zróżnicowana, od napadów sporadycznych do występujących nawet kilka razy dziennie. Opadanie powiek w trakcie napadu może sprawiać wrażenie, że chory jest nieprzytomny i utrudniać ustalenie prawidłowego rozpoznania, jednak w rzeczywistości, z wyłączeniem niezbyt częstych przypadków przejścia napadu w sen, świadomość w takich przypadkach jest zachowana. W diagnostyce różnicowej katapleksji należy uwzględnić porażenie okresowe, miastenię, atoniczne napady padaczkowe i niewydolność krążenia kręgowo-podstawnego [Quinnell 2011].

W przypadku występowania nadmiernej senności w ciągu dnia, bez towarzyszącej katapleksji należy początkowo wykluczyć najczęstsze przyczyny nadmiernej senności (przewlekły niedobór snu, choroby metaboliczne, np. cukrzycę, endokrynologiczne, np. niedoczynność tarczycy, choroby neurologiczne, np. stwardnienie rozsiane, chorobę Parkinsona, w których

przewlekłe zmęczenie i senność często są objawami towarzyszącymi, a także zaburzenia psychiczne, głównie afektywne). Przyczyną mogą być również pierwotne zaburzenia snu, np. zaburzenia oddychania w czasie snu lub okresowe ruchy kończyn w czasie snu, które, skracając czas i zaburzając jakość snu nocnego, wtórnie powodują nadmierną senność w ciągu dnia [*Wierzbicka 2014*].

Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICSD (wydanie 3.), zaproponowanej w marcu 2014 r. rozpoznanie narkolepsji opiera się na obrazie klinicznym oraz badaniach dodatkowych, spośród których ważną rolę odgrywają badania neurofizjologiczne, takie jak badanie polisomnograficzne (PSG, ang. *polysomnography*) i Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (MSLT, ang. *Multiple Sleep Latency Test*) oraz badanie stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym [*Wierzbicka 2014*].

Według zaleceń ICSD-3, u chorego z podejrzeniem narkolepsji należy wykonać badanie PSG, które polega na jednoczesnej rejestracji w czasie snu szeregu parametrów fizjologicznych. Na jego podstawie ocenia się długość snu nocnego, jego strukturę oraz obecność zaburzeń, mogących powodować hipersomnię (np. bezdechu sennego). W dniu następującym po badaniu PSG zaleca się wykonanie testu MSLT, w czasie którego chory otrzymuje co 2 godziny, pięciokrotnie w ciągu dnia możliwość położenia się do łóżka i odbycia 20 minutowej drzemki. Wykorzystując technikę badania polisomnograficznego podczas każdej drzemki oznacza się czas do zaśnięcia (latencję snu) oraz występowanie zaśnięcia stadium REM (SOREMP, ang. *sleep onset REM period*; REM, ang. *rapid eye movement* – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych). Kryteria diagnostyczne narkolepsji są spełnione, gdy średnia latencja snu jest krótsza niż 8 min, a w co najmniej dwóch testach wystąpi SOREMP [*MSLT 2018, PSG 2018, Wierzbicka 2014*].

W przypadku narkolepsji z katapleksją test MSLT może być zastąpiony badaniem stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w przypadkach narkolepsji bez katapleksji oznaczenie stężenia hipokretyny jest traktowane jako różnicujące typ I narkolepsji od typu II. Ponadto, powszechnie w diagnostyce wykorzystuje się oznaczenie antygenu zgodności tkankowej HLA-DQB1*0602, mimo że wynik pozytywny badania nie jest uznawany za kryterium diagnostyczne [*Wierzbicka 2014*].

Opublikowany przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne DSM-5 (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* – diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wersja 5.), mimo że dotyczy i jest dostosowany przede wszystkim do sytuacji

i potrzeb psychiatrii w Stanach Zjednoczonych, tak jego wysoka jakość sprawiła, że zyskał on międzynarodowe znaczenie, chociaż głównie w kontekście badań naukowych [Möller 2018].

Podczas gdy kryteria ICSD-3 odzwierciedlają patofizjologię narkolepsji, kryteria DSM-5 mają większą praktyczność kliniczną, jednak w dużej mierze opierają się na zdolności klinicysty do postawienia odpowiedniej diagnozy. DSM-5 służy głównie lekarzom ogólnym i specjalistom psychiatrom, którzy nie są ekspertami w dziedzinie medycyny snu, natomiast ICSD-3 odzwierciedla aktualny stan wiedzy i opinię środowiska specjalistów medycyny snu i jest przeznaczony do stosowania przez specjalistów tej dziedziny. Podsumowanie kryteriów diagnostycznych narkolepsji według ICSD-3 oraz DSM-5 przedstawiono w poniższej tabeli [Ruoff 2016, Skalski 2017].

Tabela 1.
Kryteria diagnostyczne narkolepsji według ICSD-3 oraz DSM-5

ICSD-3	DSM-5
Narkolepsja typu 1	Narkolepsja
<p>Oba kryteria A i B muszą być spełnione.</p> <p>A. Codzienna, niepohamowana potrzeba snu lub zapadania w sen od co najmniej 3 miesięcy.</p> <p>B. Obecność co najmniej jednego spośród wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> epizod katapleksji zdefiniowany jako więcej niż jeden epizod zazwyczaj krótkiej (trwającej <2 minuty), zwykle obustronnej, symetrycznej utraty napięcia mięśni z zachowaną świadomością, wywołane przez emocje, zazwyczaj pozytywne (głównie związane ze śmiechem). Stwierdzenie przejściowej, odwracalnej utraty głębokich odruchów ścięgowych podczas ataku, ma silne znaczenie diagnostyczne <p><u>oraz</u></p> <p>w teście MSLT średnia latencja snu wynosi 8 minut lub mniej oraz występują dwa lub więcej SOREMP (w czasie 15 min. od zaśnięcia). Stwierdzenie SOREMP w wykonanej poprzedniej nocy PSG może zastąpić jeden z SOREMP w teście MSLT;</p> <ul style="list-style-type: none"> niedobór hipokretyny oceniany na podstawie wartości immunoreaktywności hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (jedna trzecia wartości uzyskanych w badaniach na osobach zdrowych lub mniej z użyciem tej samej metody badawczej albo 110 pg/ml lub mniej). 	<p>Oba kryteria A i B muszą być spełnione.</p> <p>A. Nawracające okresy niepohamowanej potrzeby snu, zapadania w sen lub robienia drzemek, występujące w ciągu tego samego dnia. Muszą występować co najmniej 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące.</p> <p>B. Obecność co najmniej jednego spośród wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> epizod katapleksji zdefiniowany albo jako (a), albo jako (b), występujący co najmniej kilka razy w miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku osób z chorobą utrzymującą się od długiego czasu, krótkie (sekundy/minuty) epizody naglej, obustronnej utraty napięcia mięśniowego, bez utraty przytomności, które są wywołane śmiechem lub żartami; u dzieci lub u osób dorosłych w ciągu 6 miesięcy od początku choroby samoistne grymasy lub epizody opadania żuchwy z wysunięciem języka lub uogólniona hipotonia bez jakichkolwiek emocjonalnych czynników wyzwalających; niedobór hipokretyny oceniany na podstawie wartości immunoreaktywności hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (jedna trzecia wartości uzyskanych w badaniach na osobach zdrowych lub mniej z użyciem tej samej metody badawczej albo 110 pg/ml lub mniej). Niskie stężenie hipokretyny 1 nie może występować w przebiegu urazu mózgu, chorób zapalnych lub zakażenia; badanie PSG przeprowadzane podczas snu nocnego wskazuje na latencję snu REM wynoszącą 15 minut lub mniej albo test MSLT wskazuje na średnią latencję snu wynoszącą
Narkolepsja typu 2	
<p>Kryteria A-E muszą być spełnione.</p> <p>A. Codzienna, niepohamowana potrzeba snu lub zapadania w sen od co najmniej 3 miesięcy.</p> <p>B. W teście MSLT średnia latencja snu wynosi 8 minut lub mniej oraz występują dwa lub więcej SOREMP (w czasie 15 min. od zaśnięcia).</p>	

ICSD-3	DSM-5
<p>Stwierdzenie SOREMP w wykonanej poprzedniej nocy PSG może zastąpić jeden z SOREMP w teście MSLT.</p> <p>C. Nie stwierdza się katapleksji.</p> <p>D. Pomiar stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym nie został wykonany lub stwierdzono niedobór hipokretyny na podstawie wartości immunoreaktywności hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (jedna trzecia wartości uzyskanych w badaniach na osobach zdrowych lub mniej z użyciem tej samej metody badawczej albo 110 pg/ml lub mniej).</p> <p>E. Nadmierna senność i/lub wyniki testu MSLT, których wystąpienia nie tłumaczą inne przyczyny, takie jak: niewystarczająca ilość snu, obturacyjny bezdech senny, opóźnione zaburzenie fazy snu lub skutek działania leków/substancji albo ich odstawienie.</p>	<p>8 minut lub mniej oraz co najmniej dwa SOREMP.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie: [Ruoff 2016, Skalski 2017]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy narkolepsji często pojawiają się w dzieciństwie, w okresie dojrzewania lub w młodości (w wieku od 7 do 25 lat), ale mogą wystąpić w dowolnym momencie życia. Narkolepsja jest chorobą trwającą całe życie, ale zwykle nie pogarsza się wraz z wiekiem. Objawy mogą częściowo ulec poprawie w miarę upływu czasu, ale nigdy nie znikną całkowicie. Przy prawidłowym postępowaniu i leczeniu chorzy z narkolepsją zazwyczaj prowadzą normalne i produktywne życie osobiste i zawodowe. Nieleczona narkolepsja może stanowić duże obciążenie psychiczne dla chorego [Douglas 1998, NINDS 2018].

Jak wspomniano w rozdziale 3.2, narkolepsja charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną. Objawy narkolepsji można podzielić na dwie kategorie:

- niemożność konsolidacji czuwania i snu – nadmierna senność w ciągu dnia, epizody snu w ciągu dnia, fragmentacja snu nocnego;
- zaburzenia snu REM – wystąpienie fazy REM na początku snu (SOREMP), katapleksja, omamy przysenne, porażenie przysenne [Zawilska 2012].

Objawami najbardziej charakterystycznymi dla narkolepsji są nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja, przy czym katapleksję obserwuje się zazwyczaj tylko w przebiegu narkolepsji. Porażenie i omamy przysenne mogą się pojawiać także w innych zaburzeniach snu. Porażenie przysenne, jako odrębna jednostka chorobowa, występuje u 5-40% populacji ogólnej.

Pojedyncze epizody porażenia przysennego występują przede wszystkim u dzieci i młodzieży oraz w wyniku deprywacji snu. Wszystkie objawy tetrady narkoleptycznej występują u około 15% chorych [Zawilska 2012].

W okresie początkowym choroba rozwija się powoli i zwykle od pierwszych objawów do wystąpienia pełnego obrazu klinicznego narkolepsji upływa długi okres. W przebiegu narkolepsji jako pierwsza najczęściej pojawia się nadmierna senność w ciągu dnia, następnie katapleksja, a później porażenia przysenne i omamy przysenne [Zawilska 2012].

Nadmierna senność i epizody snu w ciągu dnia to najbardziej dokuczliwe objawy narkolepsji. Chorzy opisują je jako stałe, przytłaczające odczucie senności w ciągu dnia oraz nieodpartą konieczność drzemki (sen przymusowy), która pojawia się nie tylko w sprzyjających warunkach (np. podczas wykonywania monotonnych czynności, jazdy samochodem czy oglądania telewizji), ale także w okresach wzmożonej aktywności, np. w czasie jazdy rowerem, konwersacji, czy spożywania posiłku. Epizody snu mogą poprzedzić objawy prodromalne: senność, pieczenie oczu, mroczenia przed oczyma, podwójne widzenie. Epizody snu trwają zazwyczaj od kilku minut do pół godziny, a po przebudzeniu wrażenie wypoczynku i regeneracji organizmu szybko zanika. Często towarzyszą im trwające do 30 s mikroepizody snu, podczas których chorzy nie odbierają bodźców ze środowiska i nieświadomie, automatycznie kontynuują wykonywaną czynność, np. pisanie lub mówienie. W badaniach PSG pojawiają się zmiany charakterystyczne dla snu. Nadmierna senność w ciągu dnia znacznie obniża jakość życia chorych. Powoduje zmniejszenie koncentracji, osłabienie pamięci (przede wszystkim krótkotrwałej), co prowadzi do pogorszenia wyników uzyskiwanych w nauce i pracy, Sprzyja także wystąpieniu zachowań automatycznych, takim jak np. nieświadome prowadzenie samochodu. Chorzy skarżą się także na zaburzenia widzenia – zamazane lub podwójne widzenie [Zawilska 2012].

Katapleksja polega na nagłym obniżeniu napięcia mięśniowego mięśni posturalnych, wywołanym niespodziewaną sytuacją emocjonalną (np. śmiechem, zaskoczeniem, przestraszeniem się). Zazwyczaj katapleksja objawia się opadnięciem głowy, żuchwy, ugięciem kolan, rzadziej upadkiem. Epizody katapleksji trwają do kilku minut, mogą występować z różną częstością, od kilku w ciągu całego życia, do kilkunastu-kilkudziesięciu w ciągu dnia. Ważną cechą pozwalającą na różnicowanie katapleksji od omdleń i napadów pochodzenia padaczkowego jest w pełni zachowana świadomość podczas ataków kataplektycznych. W przypadku całkowitego napadu katapleksji, chory może upaść i doznać urazów. Oprócz najczęściej występujących siniaków i otarć skóry na kończynach, może dojść

do powierzchownych ran głowy, wybicia zębów, a nawet do wstrząśnienia mózgu. Chorzy mogą także doświadczać tzw. stanu kataplektycznego. W tej rzadko występującej postaci katapleksji subdromalne objawy utrzymują się przez kilka godzin dziennie zmuszając chorego do pozostania w łóżku. Stan kataplektyczny głównie pojawia się po odstawieniu leków przeciwkataplektycznych. U części chorych katapleksja pojawia się na początku choroby, u innych po kilku miesiącach, a nawet po wielu latach od wystąpienia nadmiernej senności. U ok. 1/3 chorych ten objaw nie pojawi się nigdy [Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Porażenia przysenne (przysenne porażenia mięśni, paraliż przysenny) występują u 20-50% chorych na narkolepsję. Jest to stan, w którym atonia mięśniowa, w warunkach prawidłowych obecna tylko w czasie snu REM, występuje w okresie zasypiania lub budzenia się. Paraliż przysenny może być częściowy lub całkowity, często towarzyszy halucynacjom hipnagogicznym (żywe marzenia sennie, które występują w czasie zasypiania). Epizody takie trwają krótko, do kilku minut, ale powodują silny lęk u osoby nimi dotkniętej, zwłaszcza, gdy podczas epizodu występuje uczucie duszenia się lub obecne są halucynacje o przerażającym charakterze. Paraliż przysenny może być przerwany przez bodziec zewnętrzny, np. hałas lub dotyk [Jakubiak 2017, Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Omamy (halucynacje) przysenne występują u ponad połowy chorych z narkolepsją i katapleksją i prawie u 30% chorych z narkolepsją bez katapleksji, co sugeruje istotną rolę deficytu hipokretyny 1 w tym zaburzeniu. Pojawiają się podczas zasypiania (około 55% przypadków) – tzw. omamy hipnagogiczne, budzenia się (<5%) – omamy hipnopompiczne oraz zasypiania/budzenia się (około 40% przypadków). Są to krótkotrwałe nieprzyjemne omamy, głównie wzrokowe i słuchowe, znacznie rzadziej dotykowe, którym towarzyszy lęk i poczucie zagrożenia [Zawilska 2012].

Objawami często towarzyszącymi narkolepsji są inne zaburzenia snu. Są to między innymi parasomnie, tj. grupa różnorodnych, nietypowych zaburzeń, które pojawiają się w trakcie snu lub podczas wybudzania się. Do parasomnii non-REM (ang. *non-rapid eye movement* – faza snu charakteryzująca się wolnymi ruchami gałek ocznych), które obserwowane są u chorych z narkolepsją zalicza się m.in. sennowłóctwo, zaburzenia odżywiania związane ze snem, czy moczenie nocne. Na szczególną uwagę zasługują zaburzenia zachowania w czasie snu REM (RBD, ang. *REM sleep behaviour disorder*), które występują aż u ok. 30-40% chorych. RBD jest zaburzeniem snu, polegającym na zniesieniu atonii mięśniowej w czasie snu REM, która prawidłowo występuje u zdrowego człowieka. W czasie epizodów RBD chory wykonuje gwałtowne, silne ruchy rzekomocelowe, często z towarzyszącymi wokalizacjami, krzykiem.

Ruchy te odzwierciedlają treść marzeń sennych, które u chorych z narkolepsją są często bardzo żywe, a często koszmarne. Epizody RBD są niekiedy na tyle gwałtowne, że przybierają charakter zagrażający zdrowiu chorego lub osoby śpiącej z nim w jednym łóżku. Nierzadko epizody takie kończą się poważnym urazem, złamaniem kończyny, upadkiem z łóżka. Ponadto, u chorych na narkolepsję często występują także zaburzenia oddychania w czasie snu, okresowe ruchy kończyn w czasie snu, czy obturacyjny bezdech senny [Irfan 2017, Thorpy 2015, Wierzbicka 2014].

Ponadto, u osób z narkolepsją obserwuje się przytłaczające uczucie zmęczenia, dystymię, depresję, zaburzenia lękowe (głównie pod postacią napadów lęku i fobii społecznej) i zaburzenia węchowe (głównie słabsze rozpoznawanie zapachów). U chorych tych częściej występują zaburzenia metaboliczne, przejawiające się otyłością, cukrzycą, zaburzenia hormonalne, np. niedoczynność tarczycy oraz zaburzenia funkcji poznawczych związane głównie z sennością [Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

3.5.1. Monitorowanie postępów choroby

Narkolepsja to choroba, która trwa całe życie, wymaga ciągłego monitorowania i oceny, ponieważ reakcja na stosowane leki może z czasem zanikać, a katapleksja może rozwinąć się wiele lat po wystąpieniu innych objawów. Po postawieniu odpowiedniej diagnozy, chory powinien uzyskać jak najwięcej informacji o jego stanie (rodzaju zaburzenia, implikacjach genetycznych, dostępnych lekach i ich potencjalnych działaniach niepożądanych), aby pomóc im poradzić sobie z chorobą. Regularna obserwacja chorych jest niezbędna do monitorowania odpowiedzi na terapię, dostosowania leczenia w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych, a przede wszystkim zachęcenia chorego do przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Ponowne badanie PSG należy rozważyć w przypadku nasilenia obecnych lub rozwoju innych objawów, jednak nie w celu ogólnej oceny leczenia [AASM 2007, EFNS 2011].

Ocena efektów terapii stanowi ważny element monitorowania i optymalizacji leczenia każdej choroby. W przypadku narkolepsji regularna ocena po rozpoczęciu leczenia stanowi użyteczne narzędzie umożliwiające wprowadzenie odpowiednich zmian w terapii, tj. jak zmiana leków, czy modyfikacja ich dawek. Jest to szczególnie istotne, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że poziom poprawy po wprowadzeniu danej terapii może nie być możliwy do przewidzenia [Thorpy 2015].

Ocena powinna opierać się na zgłaszanych przez chorego objawach czy dolegliwościach i mieć na uwadze cele chorego odnośnie leczenia. Ważną cechą każdego narzędzia pomiarowego, na które należy zwrócić uwagę w ocenie odpowiedzi na leczenie, jest wykazanie wrażliwości na zmiany. Obiektywne pomiary, z wykorzystaniem testów MSLT, MWT (ang. *Maintenance of Wakefulness Test* – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania), SART (ang. *Sustained Attention to Response Test* – test podtrzymania uwagi), czy PVT (ang. *Psychomotor Vigilance Test* – test sprawności psychomotorycznej) mogą być przydatne do ilościowej oceny wyników klinicznych [Thorpy 2015]:

- test MWT jest stosowany w medycynie snu do pomiaru jakości czuwania w ciągu dnia. Badanie umożliwia ocenę, czy osoba badana jest w stanie utrzymać czuwanie, mimo przebywania w monotonicznych i sprzyjających zasypianiu warunkach. Badanie składa się z czterech 40-minutowych testów, które osoba badana spędza w wygodnym fotelu, znajdującym się w cichym i słabo oświetlonym pomieszczeniu. Podczas każdego testu rejestrowana jest czynność bioelektryczna mózgu. Wykonanie testu utrzymania czuwania wskazane jest u osób, które skarżą się na nadmierną senność, a wykonują pracę wymagającą pozostawania czujnym [MWT 2018];
- test SART ocenia uwagę u chorych z narkolepsją. Polega na naciśnięciu klawisza, gdy na ekranie pojawia się liczba (1-9), z wyjątkiem sytuacji, gdy liczba ta wynosi 3. Głównym wynikiem testu SART jest całkowita liczba błędów, na którą składają się naciśnięcia klawisza, gdy nie należy go naciskać (tj. po wystąpieniu liczby 3, tzw. błędy NO-GO) oraz nieobecności naciśnień, gdy klawisz powinien być wciśnięty (tj. po liczbach innych niż 3, tzw. błędy GO) [Van Schie 2012];
- PVT ma na celu ocenę czasu reakcji chorych. Badanych instruuje się, aby nacisnęli przycisk tak szybko, jak to możliwe, gdy na małym ekranie pojawi się czerwony licznik milisekund. Po naciśnięciu przycisku ekran wyświetla czas reakcji przez jedną sekundę, dając w ten sposób natychmiastową informację zwrotną na temat działania chorego [Thomann 2014].

Wyniki wymienionych powyżej obiektywnych metody pomiaru senności lub czujności nie zawsze muszą korelować z funkcjonowaniem chorego lub obserwowanymi objawami. Ponadto, ich wykonanie wymaga czasu i jest dość skomplikowane. Testy te są zatem rzadko stosowane jako rutynowa miara skuteczności leczenia w przypadku narkolepsji, jednakże test MWT można zastosować w praktyce w celu oceny chorych, którzy mają być zatrudnieni jako kierowcy [Thorpy 2015].

Bardziej istotne z punktu widzenia chorego są subiektywne metody pomiaru, skupiające się na dolegliwościach chorego i indywidualnych celach leczenia. Przykładem mogą być skale oceniające odczuwanie senności, tj. skala ESS, często wykorzystywana do badań przesiewowych narkolepsji oraz Karolińska Skala Senności (KSS, ang. *Karolinska Sleepiness Scale*). Podczas gdy skale ESS i KSS mierzą stopień senności w różnych okresach w ciągu dnia, Kwestionariusz Funkcjonalnych Następstw Snu (FOSQ, ang. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*) ocenia wpływ nadmiernej senności na czynności życia codziennego. Rzadko stosowana w praktyce klinicznej u chorych z narkolepsją Skala Nasilenia Bezsenności (ISI, ang. *Insomnia Severity Index*) także może stanowić opcję potencjalnie przydatną u niektórych chorych w początkowej i późniejszej ocenie choroby, w zależności od występujących objawów. ISI to krótki kwestionariusz wypełniany samodzielnie przez chorego, który ocenia nocne i dzienne dolegliwości związane z bezsennością. Biorąc pod uwagę brak specyficznej miary problemów ze snem w nocy, ISI może służyć jako ocena obecności i wpływu tych problemów u chorych z narkolepsją [Thorpy 2015].

Inne metody oceny odpowiedzi chorych na leczenie koncentrują się na ocenie jakości życia, z wykorzystaniem kwestionariuszy takich jak SF-36 lub SF-12 (ang. *Short Form questionnaires-12/-36* – krótki kwestionariusz oceny jakości życia zawierający odpowiednio 12 lub 36 pozycji), czy EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire* – europejski kwestionariusz oceny jakości życia). Stosowane są także kwestionariusze dotyczące oceny konkretnych problemów, jak na przykład depresja, którą ocenia się przy użyciu Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta (PHQ, ang. *Patient Health Questionnaire*) lub Skali Depresji Becka (BDI, ang. *Beck Depression Inventory*) [Thorpy 2015].

Pożądanym jest, aby ocena objawów związanych z sennością oraz ocena jakości życia związanej ze zdrowiem były wykonywane regularnie w celu monitorowania chorych pod kątem efektów leczenia i ogólnego stanu zdrowia. Ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu katapleksji, halucynacji, paraliżu sennego i zaburzeń snu jest trudna, ponieważ metody stosowane do oceny ich częstotliwości, jak i intensywności pozostają zmienne i złożone (np. są oparte tylko na wywiadzie, oceniane według konkretnej skali, na podstawie dzienników lub nagrań wideo). Jednakże zaleca się stosowanie specjalnych dzienników w celu monitorowania utrzymywania się takich objawów [Thorpy 2015].

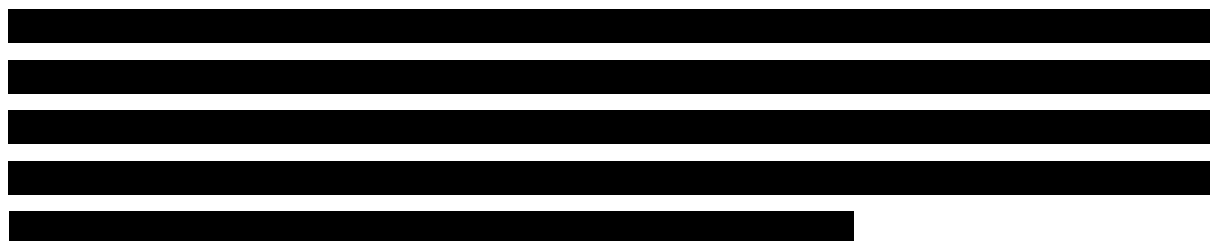
W odniesieniu do zmian, które można zaobserwować podczas oceny parametrów obiektywnych i subiektywnych, ważną kwestią u chorych z narkolepsją jest ustalenie istotności klinicznej tych zmian, gdyż brakuje dokładnych informacji o tym, co stanowi klinicznie

znaczącą poprawę. Należy również zauważyć, że chociaż chory jest często najlepszą osobą, która może ocenić odpowiedź na leczenie, jego perspektywa niekoniecznie musi pokrywać się z perspektywą klinicysty. Ponadto, odczuwane przez chorego zadowolenie z leczenia nie musi odzwierciedlać odpowiedzi na terapię. Pod tym względem rodzina i najbliższe otoczenie chorego powinni stanowić cenne źródło oceny reakcji na leczenie, ponieważ ich obserwacje mogą nie być spójne z postrzeganiem choroby przez chorego [Thorpy 2015].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Narkolepsja uważana jest za chorobę rzadką. Według publikacji EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) z 2016 r. częstość występowania narkolepsji pozostaje poniżej limitu określającego występowanie choroby rzadkiej, który wynosi 5 przypadków na 10 000 osób. Szacowana wówczas częstość występowania choroby wynosiła około 4 przypadki na 10 000 osób, co wynosi około 205 000 osób w UE. Co istotne, należy podkreślić, iż liczba zdiagnozowanych przypadków w Polsce nie przekracza kilkuset, ponieważ choroba pozostaje najczęściej nierozpoznana [EMA 2016, Wichniak 2014].

Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na wiek adolescencji (druga dekada życia). Choroba występuje niezależnie od płci i rasy. Spodziewana długość życia chorych z narkolepsją jest niezmienną [Narkolepsja 2018].



Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

3.6.1. Obciążenie chorobą

Łagodne nasilenie choroby, błędne rozpoznanie lub późna manifestacja katapleksji często powodują wydłużenie czasu między wystąpieniem objawów, ich prezentacją i postawieniem diagnozy. Do niedawna narkolepsję z katapleksją na ogół diagnozowano po upływie 10-15 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Większość zdiagnozowanych przypadków

dotyczyła zatem osób dorosłych, które przez całe życie musiały zmagać się z utrudnionym funkcjonowaniem [*Chakravorty 2003, Zawilska 2012*].

Objawy choroby wpływają na codzienne funkcjonowanie chorych w szkole lub w pracy. Zaburzają kontakty interpersonalne, powodują kłopoty rodzinne, nierzadko prowadzą do rozpadu związków małżeńskich [*Wierzbicka 2014*].

Objawy znacznie zakłócające codzienną aktywność wpływają również na zdrowie psychiczne chorych, u których często dochodzi do reakcji depresyjnych. Pogorszenie jakości życia w narkolepsji jest większe lub porównywalne z tym stwierdzanym w innych chorobach neurologicznych, np. padaczce [*Wierzbicka 2014*].

Chorzy z hipersomnią często tracą pracę z powodu niskiej wydajności, a kiedy objawy stają się widoczne dla otoczenia, są odsuwani od stanowisk pracy, gdzie mają kontakt z innymi ludźmi (np. nauczyciele, prawnicy, pracownicy działów obsługi klientów). Ponadto, chorzy na narkolepsję nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych z powodu zagrożenia bezpieczeństwa zarówno własnego, jak i innych osób. Fakt ten dodatkowo ogranicza funkcjonowanie zawodowe i aktywność codzienną chorych z hipersomnią. Ograniczone możliwości wykonywania pracy wpływa także negatywnie na status finansowy chorych. Obciążenie ekonomiczne stanowi nie tylko terapia głównej choroby, lecz także często obserwowanych schorzeń współwystępujących (m.in. depresja, otyłość, cukrzyca). Co istotne, obecnie w Polsce nie są refundowane żadne produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu, tj. terapii narkolepsji z katapleksją lub bez. W związku z tym istotnym jest podjęcie odpowiedniej, skutecznej terapii skutkującej poprawą jakości życia chorych [*Obwieszczenie MZ, Wierzbicka 2014*].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez organizacje zajmujące się terapią narkolepsji, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną [redacted]

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje. Nie odnaleziono publikacji wydanych przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu narkolepsji.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja/autor ²	Rok wydania	Cel
Lopez	2016 [Lopez 2016]	Leczenie chorych na hipersomnie, w tym narkolepsję
EFNS	2011* [EFNS 2011]	Leczenie dorosłych chorych na narkolepsję
AASM	2021 [AASM 2021]	Leczenie chorych na hipersomnie pochodzenia ośrodkowego
ESRS/EAN/EU-NN	2021 [ESRS/EAN/EU-NN 2021]	Leczenie narkolepsji u dorosłych i dzieci

*aktualizacja wytycznych z 2006 r. [EFNS 2006]

Ogólne zalecenia wszystkich organizacji zajmujących się terapią narkolepsji obejmują konieczność postawienia odpowiedniej diagnozy potwierdzającej występowanie narkolepsji z lub bez katapleksji oraz określenie obecności chorób współistniejących. Choremu powinna być zapewniona odpowiednia opieka farmakologiczna, adekwatna do obserwowanych objawów. Regularne monitorowanie postępu choroby umożliwia natomiast odpowiednią ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz podjęcie decyzji o jej zmianie, gdy zaistnieje taka potrzeba.

W zależności od występujących objawów w przebiegu narkolepsji rekomendowane są różnicowane schematy leczenia, jednak część z nich (np. pitolisant, czy hydroksymaślan sodu)

² EFNS, ang. *European Federation of Neurological Societies* – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych; AASM, ang. *American Academy of Sleep Medicine* – Amerykańska Akademia Medycyny Snu

może być stosowana przy różnych objawach. Należy podkreślić, iż **obecnie możliwe jest wyłącznie leczenie objawowe**, nie istnieje terapia działająca na przyczynę choroby.

Terapia nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia

W wytycznych jako leki możliwe do zastosowania u chorych na narkolepsję w leczeniu nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia wskazuje się głównie pitolisant, modafinil, armodafinil, hydroksymaślan sodu, metylofenidat, dekstroamfetaminę, solriamfetol.

W wytycznych nie jest jednak jednoznacznie wskazana kolejność stosowania rekomendowanych leków, a często ich zastosowanie ograniczone jest do specyficznych podgrup chorych.

Przykładowo hydroksymaślan sodu nie powinien być stosowany równolegle z innymi środkami o działaniu sedatywnym, działającymi depresyjnie na układ oddechowy i środkami zwiotczającymi mięśnie. Ponadto, należy zachować czujność w związku z możliwym wystąpieniem zaburzeń oddychania podczas snu. Z kolei solriamfetol powinien być stosowany u chorych z wywiadem kardiologicznym, wykonanym EKG przed rozpoczęciem leczenia i regularnym monitoringiem ciśnienia krwi i rytmu serca.

Badania kliniczne dot. **amfetaminy i jej pochodnych** wykazały, że są one skuteczne w leczeniu EDS przy krótkotrwałym użyciu (do 4 tygodni) przy początkowych dawkach 15-20 mg, zwiększanych do 60 mg/dobę. Ponadto, wykazano że długotrwała terapia prowadzi jedynie do niewielkiej redukcji EDS. W publikacji *Lopez 2016* wskazano, iż dekstroamfetamina powinna stanowić terapię EDS ostatniego rzutu u chorych na narkolepsję typu I lub II.

Stosowanie metylofenidatu w części wytycznych jest ograniczone do sytuacji gdy modafinil nie wykazuje wystarczającej aktywności, a hydroksymaślan sodu nie jest zalecany.

Pozostałe leki wskazane w wytycznych obejmują m.in. **mazindol, selegilinę, czy ritanserynę**. Ich stosowanie jest jednak ograniczone m.in. ze względu na możliwe wystąpienie poważnych działań niepożądanych (np. nadciśnienie płucne i niedomykalność zastawkowa serca w przypadku mazindolu, czy sympatykomimetyczne działania niepożądane i liczne interakcje z innymi lekami i jedzeniem w przypadku selegiliny).

Leczenie katapleksji

Stosowanie leków przeciwnarkoleptycznych nie jest niezbędne u wszystkich chorych jako leczenie pierwszego rzutu, decyzja o wdrożeniu farmakoterapii opiera się na ocenie przez lekarza częstotliwości i wpływu katapleksji na funkcjonowanie chorego.

Jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu katapleksji wskazuje się w wytycznych głównie pitolisant, hydroksymaślan sodu i leki przeciwdepresyjne.

Terapię II rzutu w leczeniu katapleksji stanowią **leki przeciwdepresyjne**, chociaż według niektórych wytycznych wenlafaksyna zaliczana jest do terapii I rzutu. Zalecane są leki z grupy nieselektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego monoaminy (głównie TLPD, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI, ang. *norepinephrine reuptake inhibitor*) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*).

Szczegółowe rekomendacje kliniczne oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia narkolepsji oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Lopez 2016	<p>Ze względu na przewlekły charakter narkolepsji (zwłaszcza typu I) zaleca się edukację chorego na temat choroby i dostępnych terapii.</p> <p>Przed wdrożeniem leczenia zaleca się zebranie dokładnego wywiadu oraz przeprowadzenie odpowiednich badań w zależności od zaplanowanego leczenia.</p>		
EFNS 2011	<p>Zalecenia ogólne</p>	<p>Przed wdrożeniem leczenia potencjalnie trwającego całe życie, należy postawić dokładną diagnozę potwierdzającą występowanie narkolepsji z lub bez katapleksji oraz określić obecność chorób współistniejących. Po dokładnym wywiadzie lekarskim chory powinien zostać poddany całonocnej PSG, a następnie natychmiastowo testowi MSLT. Oznaczanie antygenów HLA jest rzadko pomocne. Pomocny może być natomiast pomiar stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym który został dodany jako narzędzie diagnostyczne do zaleceń ICSD, w szczególności, gdy nie można przeprowadzić testu MSLT lub gdy dostarcza on sprzecznych informacji. Stężenie hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znacznie obniżone lub nieobecne w przypadku narkolepsji z katapleksją. W przypadku braku katapleksji wartość pomiaru stężenia hipokretyny jest dyskusyjna.</p> <p>W przypadku zdiagnozowania narkolepsji, należy udzielić choremu możliwie jak najwięcej informacji o chorobie (przebiegu, genetycznych implikacjach, dostępnym leczeniu i możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych), aby pomóc mu poradzić sobie z potencjalnie wyniszczającym schorzeniem.</p> <p>Szczególnie ważne jest regularne monitorowanie odpowiedzi na leczenie, odpowiednie dostosowanie terapii w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych i przede wszystkim zachęcanie chorego do przestrzegania zaleceń terapeutycznych.</p> <p>W przypadku pogorszenia objawów lub wystąpienia nowych, należy rozważyć kolejne badanie PSG. W innych przypadkach nie jest ona wskazana.</p> <p>W zależności od występujących objawów w przebiegu narkolepsji rekomendowane są odmienne schematy leczenia.</p> <p>Rekomendowana jest współpraca pracowników socjalnych z chorymi na narkolepsję [C].</p> <p>Obszary przyszłych badań obejmują kwestie dot. nowych terapii, tj.</p>	<p>n/d (nie dotyczy)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<ul style="list-style-type: none"> leczenie objawowe oparte na modulacji endokrynologicznej / terapiach modulujących przebieg choroby, takich jak: hormon uwalniający tyreotropinę i agoniści hormonu uwalniającego tyreotropinę, „wzmacniacze” snu wolnofalowego (selektywni agoniści GABA-B) i antagoniści/odwrotni agoniści histaminergicznego receptora H3. Obecnie badanych jest kilka związków histaminergicznych stosowanych w leczeniu EDS. Opublikowane wyniki badań pilotażowych są obiecujące; terapię oparte na hipokretynie: agoniści hipokretyny, przeszczep komórek hipokretynowych i terapia genowa; terapię immunologiczną, w szczególności z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin. Terapie te są stosowane w początkowym stadium choroby i mają na celu modulację domniemanego, ale nie potwierdzonego procesu autoimmunologicznego, który powoduje niedobór hipokretyny. Wykazano ich korzystne działanie, w szczególności w odniesieniu do katapleksji. Należy jednak mieć na uwadze, że wszystkie badania zostały przeprowadzone na nielicznej próbie i nie były zaślepione, co mogło wpłynąć na wyniki, a obserwowany efekt placebo może być duży. 		
Leki stosowane w nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia			
AASM 2021	Pitolisant	<p>Pitolisant jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna] W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2 znacząco aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS i nasilenie choroby. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że pitolisant może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka. Pitolisant może redukować skuteczność doustnej antykoncepcji.</p>	<p><u>Pitolisant</u> lek nierefundowany w Polsce.</p> <p><u>Modafinil, armodafinil</u> Modafinil (Vigil®), Provigil®, Modafinil®, Modafinil-Neuraxpharm®, Modalert®) – lek refundowany w Polsce w ramach importu docelowego, m.in. we wskazaniu: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją [AOTMiT Modafinil 2019, Rekomendacja Prezesa AOTMiT Vigil® 2019].</p> <p><u>Hydroksymaślan sodu (Xyrem®)</u></p>
Lopez 2016		<p>Pitolisant jest skuteczny w leczeniu EDS w narkolepsji typu I [A]. Lek ten może stanowić I linię leczenia EDS w narkolepsji typu I [C]. Zalecane dawki wynoszą zazwyczaj 18-36 mg/dobę. U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p>	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Pitolisant jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p>	
Lopez 2016	Modafinil, armodafinil	<p>Modafinil jest skuteczny w leczeniu EDS w narkolepsji typu 1 [A]. Lek ten stanowi terapię pierwszego rzutu w tym wskazaniu [C].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>Przed wdrożeniem leczenia zaleca się zebranie dokładnego wywiadu na temat występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w rodzinie oraz badanie elektrokardiograficzne [C].</p> <p>Zalecane dawki wynoszą zazwyczaj 100-400 (czasem 600) mg/dobę.</p> <p>U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p>	<p>lek refundowany w Polsce w ramach importu docelowego we wskazaniu narkolepsja z katapleksją u osób poniżej 18. r.ż. [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Xyrem® 2018].</p>
EFNS 2011	<p><u>W przypadku EDS i epizodów snu w ciągu dnia, terapia farmakologiczna I rzutu nie została jednoznacznie określona.</u></p> <p>Modafinil jest zalecany, gdy najbardziej uciążliwym objawem jest EDS. Rekomendowany jest ze względu na swoją skuteczność [I, II], ograniczoną liczbę zdarzeń niepożądanych i łatwość modyfikacji przepisanej dawki. Zalecana dawka wynosi od 100 do 400 mg na dzień, podawana w jednej dawce rano lub w dwóch dawkach (jedna rano, druga wczesnym popołudniem). Jednakże, można dostosować schemat podawania i dawkę leku do indywidualnych potrzeb chorego. Nie ma żadnych dowodów na to, że na skutek terapii EDS modafinilem rozwija się tolerancja, chociaż niektórzy klinicyści obserwowali to zjawisko. Podobnie ogólnie przyjmuje się, że lek ten ma niski potencjał uzależniający. W rzadkich przypadkach obserwowano nasilenie katapleksji.</p> <p>W terapii stosowany jest także armodafinil. Pomimo podobnego okresu półtrwania do modafinilu, po jego podaniu stężenie leku w osoczu jest większe pod koniec dnia niż po podaniu modafinilu, co skutkuje dłuższym długotrwałym efektem w ciągu dnia i potencjalną poprawą dot. senności późnym popołudniem u chorych z narkolepsją [I].</p>	<p>Amfetamina i jej pochodne leki nierefundowane w Polsce.</p> <p>Metylofenidat (Concerta® Medikinet®, Medikinet CR®): Wykaz leków refundowanych: Wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. r.ż.;</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Selegilina (Segan®, Selgres®) Wykaz leków refundowanych:</p>
AASM 2021	<p>Modafinil jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2 znaczone aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS, nasilenie choroby i jakość życia.</p> <p>Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych federalnie ze względu na potencjalne ryzyko nadużywania i uzależnienia. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że modafinil może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka. W 2018 roku wyniki corocznego raport z rejestru dotyczącego stosowania armodafinilu i modafinilu w ciąży wykazały wyższą częstość występowania znaczących wad wrodzonych i innych działań niepożądanych dzieci poddanych ekspozycji na te leki w życiu płodowym. Modafinil może redukować skuteczność doustnej antykoncepcji.</p>	<p>Wskazanie: choroba i zespół Parkinsona;</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p> <p>Ritanseryna lek nierefundowany w Polsce.</p> <p>Solriamfetol lek nierefundowany w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		<p>Armodafinil jest sugerowany jako możliwa do stosowania opcja terapeutyczna w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2 znacząco aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS i nasilenie choroby.</p> <p>Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych federalnie ze względu na potencjalne ryzyko nadużywania i uzależnienia. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że armodafinil może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka. W 2018 roku wyniki corocznego raport z rejestru dotyczącego stosowania armodafinilu i modafinilu w ciąży wykazały wyższą częstość występowania znaczących wad wrodzonych i innych działań niepożądanych dzieci poddanych ekspozycji na te leki w życiu płodowym. Armodafinil może redukować skuteczność doustnej antykoncepcji.</p>	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Modafinil jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p> <p>Armodafinil rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p>	
Lopez 2016		<p>Hydroksymaślan sodu jest skuteczny w leczeniu EDS w narkolepsji typu I [A].</p> <p>Lek ten może stanowić terapię I rzutu w leczeniu EDS w narkolepsji typu I [C].</p> <p>Ocena przed zastosowaniem hydroksymaślanu sodu obejmuje badania pod kątem występowania nieleczonego zespołu bezdechu sennego, parasomnii, czy depresji (ocena psychiatryczna) [C].</p> <p>Zalecane dawki wynoszą zazwyczaj 4,5-9 g/dobę.</p> <p>U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p>	
EFNS 2011	Hydroksymaślan sodu	<p>Hydroksymaślan sodu jest zalecany, gdy równolegle z EDS występują katapleksja oraz nieprawidłowy sen. Zalecenie to oparte jest na dobrze udokumentowanej skuteczności dot. ww. objawów [I, IV]. Należy zachować większą ostrożność przy zmianie dawki niż w przypadku modafinilu – dawkę należy starannie dostosowywać do odpowiedniego poziomu przez kilka tygodni. Hydroksymaślan sodu nie powinien być stosowany równolegle z innymi środkami o działaniu sedatywnym, działającymi depresyjnie na układ oddechowy i środkami zwiotczającymi mięśnie. Należy zachować czujność w związku z możliwym wystąpieniem zaburzeń oddychania podczas snu. Chorzy z depresją nie powinni stosować leku. Zalecana dawka początkowa to 4,5 g na noc. Zwiększenie dawki powinno nastąpić w odstępach 4-tygodniowych o 1,5 g. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może wymagać zmniejszenia obecnie podawanej dawki oraz wolniejszego podawania wyższych dawek. Optymalna odpowiedź na leczenie EDS może nastąpić po 8-12 tygodniach. Ze względu na uzyskiwane lepsze wyniki leczenia, zalecane jest stosowanie</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		<p>hydroksymaślanu sodu w skojarzeniu z modafinilem. Wątpliwa jest kwestia związana z nadużyciem hydroksymaślanu sodu, gdyż gamma hydroksymaślan (hydroksymaślan sodu stanowi sól sodową tego związku) nadużywany jest przez sportowców ze względu na jego działanie metaboliczne (działanie wpływające na uwalnianie hormonu wzrostu) i był stosowany jako tabletką gwałtu z powodu jego szybkiego działania sedatywnego. Jednak program zarządzania ryzykiem w Stanach Zjednoczonych pozwala na bezpieczne stosowanie i dystrybucję substancji.</p>	
AASM 2021		<p>Hydroksymaślan sodu jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2 znaczone aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS i nasilenie choroby.</p> <p>Lek posiada w FDA oznaczenie „black box” ze względu na jego wpływ na układ nerwowy i możliwość powodowania depresji oddechowej. Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych. Nadużywanie lub nieodpowiednie stosowanie jest związane w możliwością wystąpienia drgawek, depresji oddechowej, obniżonej świadomości, śpiączki i zgonu, w szczególności jeśli stosowany jest z innymi substancjami depresję centralnego układu nerwowego takimi jak alkohol czy leku uspokajające. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że hydroksymaślan sodu może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka</p>	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Hydroksymaślan sodu jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych (w EMA wskazanie w narkolepsji bez katapleksji off-label) [Silna]</p>	
Lopez 2016	<p>Amfetamina i jej pochodne, metylofenidat</p>	<p>Metylofenidat jest skuteczny w leczeniu EDS w narkolepsji typu I [B].</p> <p>Pomimo braku dopuszczenia do obrotu, możliwe jest stosowanie metylofenidatu o przedłużonym uwalnianiu [C].</p> <p>Ze względu na niższy stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu z modafinilem, metylofenidat powinien być przepisywany po niepowodzeniu leczenia modafinilem, jednakże mogą wystąpić pewne wyjątki od tego zalecenia [C]. Metylofenidat można stosować jako terapię II rzutu także po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia hydroksymaślanem sodu.</p> <p>Ocena przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem obejmuje wywiad w kierunku oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych w rodzinie i u chorego oraz badanie elektrokardiograficzne [C].</p> <p>Zalecane dawki wynoszą zazwyczaj 20-60 mg/dobę.</p> <p>Dekstroamfetamina jest skuteczna w leczeniu EDS w narkolepsji typu I [B]. Stanowi ona lek ostatniego rzutu w terapii EDS w narkolepsji typu I [C].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
EFNS 2011	<p>U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p> <p>Badania kliniczne dot. amfetaminy i jej pochodnych wykazały, że są one skuteczne w leczeniu EDS przy krótkotrwałym użyciu (do 4 tygodni) przy początkowych dawkach 15-20 mg, zwiększanych do 60 mg/dobę. Ponadto wykazano, że długotrwała terapia prowadzi jedynie do niewielkiej redukcji EDS [II, IV]. Główne zdarzenia niepożądane to rozdrażnienie o łagodnym nasileniu, nadpobudliwość, zmiany nastroju, ból głowy, kołatanie serca, pocenie się, drgawki, anoreksja i bezsenność, natomiast dawki przekraczające 120% maksymalnej zalecanej dawki przez AASM powodują znacznie częstsze występowanie psychozy, nieprawidłowego stosowania substancji i hospitalizacji psychiatrycznych. Tolerancja na działanie amfetaminy może rozwinąć się u jednej trzeciej chorych. Dostępne są nieliczne lub brakuje dowodów na nadużycie i uzależnienie od amfetaminy i jej pochodnych u chorych z narkolepsją.</p> <p>Metylofenidat jest rekomendowany w przypadku, gdy modafinil nie wykazuje wystarczającej aktywności, a hydroksymaślan sodu nie jest zalecany. Ponadto, ze względu na krótki efekt działania może stanowić opcję terapeutyczną, gdy konieczne jest uzupełnienie działania modafinilu o konkretnej porze dnia lub w przypadku, gdy konieczne jest zachowanie maksymalnej czujności. Profil bezpieczeństwa jest w większości podobny do amfetaminy i jej pochodnych. Leczenie metylofenidatem może prowadzić do rozwoju tolerancji na lek. Potencjał uzależniający u chorych z narkolepsją jest niski.</p> <p>Metylofenidat w postaci o przedłużonym uwalnianiu może stanowić opcję terapeutyczną u wybranych chorych.</p>	
AASM 2021	<p>Metylofenidat jest sugerowany jako możliwa do stosowania opcja terapeutyczna w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2znaczono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na nasilenie choroby.</p> <p>Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych federalnie i posiada oznaczenie „black box” w którym wskazano, że powinien być on stosowany z ostrożnością u chorych z uzależnieniem od leków/narkotyków w wywiadzie. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że dekstroamfetamina może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka.</p> <p>Dekstroamfetamina jest sugerowana jako możliwa do stosowania opcja terapeutyczna w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2znaczono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych federalnie i posiada oznaczenie „black box” w którym wskazano, że posiada ona wysoki potencjał do spowodowania jej nadużywania a długotrwałe jej stosowanie może prowadzić do uzależnienia ze względu na potencjalne ryzyko nadużywania i uzależnienia. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że dekstroamfetamina może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka.</p> <p>Metylofenidat jest sugerowany jako możliwa do stosowania opcja terapeutyczna w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych, u których terapia lekami zalecanymi w pierwszej linii takimi jak modafinil, pitolisantm hydroksymaślan sodu czy solrimafetol okazała się niewystarczająca lub nietolerowana. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka. Rekomendowane jest stosowanie najmniejszych skutecznych dawek leku [Słaba]</p> <p>Pochodne amfetaminy sugerowane jako możliwa do stosowania opcja terapeutyczna w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych, u których terapia lekami zalecanymi w pierwszej linii takimi jak modafinil, pitolisantm hydroksymaślan sodu, solrimafetol i metylofenidat okazała się niewystarczająca lub nietolerowana. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka. Rekomendowane jest stosowanie najmniejszych skutecznych dawek leku [Słaba]</p>	
AASM 2021	Solriamfetol	<p>Solriamfetol jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2 znacząco aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS, nasilenie choroby i jakość życia.</p> <p>Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych federalnie ze względu na potencjalne ryzyko nadużywania i uzależnienia. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że solriamfetol może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka.</p>	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Solriamfetol jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna*]</p> <p>*lek rekomendowany jest u chorych z wywiadem kardiologicznym, wykonanym EKG przed rozpoczęciem leczenia i regularnym monitoringiem ciśnienia krwi i rytmu serca</p>	
Lopez 2016	Pozostałe leki	<p>Mazindol, który obecnie nie jest dopuszczony do obrotu, jest skuteczny w leczeniu EDS w narkolepsji typu I [B].</p> <p>U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
EFNS 2011	<p>Mazindol stosowany w dawce 2+2 mg/dzień przez 4 tygodnie może obniżyć senność u wybranych chorych [II, IV]. Zalecane jest rozpoczęcie terapii od małej dawki (1 mg/dzień). Do obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania leku należą: suchość w jamie ustnej, nerwowość, zaparcia i rzadziej nudności, wymioty, bóle głowy, zawroty głowy, tachykardia i nadmierne pocenie się. Zgłaszano rzadkie przypadki nadciśnienia płucnego i niedomykalności zastawkowej serca. Z tego powodu lek został wycofany z rynku w kilku krajach. Jego stosowanie w narkolepsji jest nadal uzasadnione przez większość ekspertów, ale jako terapia III rzutu i przy ścisłym monitorowaniu. Rozwój tolerancji na lek jest rzadkością, a potencjał uzależniający może być niski.</p> <p>Selegilina stosowana w dawce 10-40 mg/dzień powodowała redukcję epizodów snu w trakcie dnia, a w dawce 20 mg/dzień wykazywała m.in. znaczną poprawę w odniesieniu do senności w ciągu dnia i zmniejszenie epizodów snu w ciągu dnia [II, IV]. Stosowanie selegiliny jest ograniczone przez potencjalnie sympatykomimetyczne zdarzenia niepożądane i interakcje z innymi lekami. Jednoczesne podawanie tryptanów i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny jest przeciwwskazane. Potencjał uzależniający jest niski.</p> <p>Pemolina ze względu na potencjalnie śmiertelne działanie toksyczne na wątrobę została wycofana z obrotu w większości krajów [II, IV].</p>		
Lopez 2016	<p>Zaplanowane drzemki (zazwyczaj krótkie, trwające <15 min.) są skuteczne w redukcji EDS [C] Oprócz leczenia farmakologicznego EDS zaleca się wdrożenie zaplanowanych drzemek i kształtowanie zdrowych nawyków snu, tj. regularne pory spania, unikanie sytuacji, w których konieczna jest deprywacja snu [C]. U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p>		
EFNS 2011	<p>Terapia behawioralna</p>	<p>Leczenie behawioralne jest zalecane jest w każdym przypadku. Rekomendowany jest regularny sen w nocy oraz zaplanowane drzemki w ciągu dnia, ponieważ drzemki tymczasowo zmniejszają skłonność do zaśnięcia i skracają czas reakcji. Ze względu na różne wymagania chorych odnośnie wydajności i ograniczenia związane z czasem pracy i czasem spędzonym w domu, w celu wykonania zaplanowanych czynności, drzemki najlepiej zaplanować indywidualnie dla każdego chorego [B].</p>	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Zaplanowane drzemki w ciągu dnia są rekomendowane w celu poprawy subiektywnych i obiektywnych objawów senności, zarówno u chorych wcześniej nieleczonych jak również u chorych przyjmujących aktualnie leki stymulujące, niezależnie od wieku.[Silna]</p>	
Leczenie katapleksji			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Lopez 2016	Zalecenia ogólne	<p>Stosowanie leków przeciwnarkoleptycznych nie jest niezbędne u wszystkich chorych jako leczenie pierwszego rzutu, decyzja o wdrożeniu farmakoterapii opiera się na ocenie przez lekarza częstotliwości i wpływu katapleksji na funkcjonowanie chorego [C].</p> <p>Wdrożenie farmakoterapii przeciwnarkoleptycznej może być rozpoczęte później, po optymalizacji terapii lekami stymulującymi i ocenie resztkowej częstotliwości i wpływu katapleksji [C].</p>	<p>Nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoaminy (głównie TLPD), m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • imipramina, dezypramina, protryptylina – leki nierefundowane w Polsce; • klomipramina (Anafranil®), Anafranil SR®): <p>Wykaz leków refundowanych: <u>Wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu.</p> <p>SSRI, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • femoksetyna, citalopram, escitalopram – leki nierefundowane w Polsce; • fluoksetyna (np. Andepin®), fluwoksamina (Fevarin®): <p>Wykaz leków refundowanych: <u>Wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; <u>Poziom odpłatności:</u> 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p> <p>NRI, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiloksazylna, reboksetyna – leki nierefundowane w Polsce;
AASM 2021	Pitolisant	<p>Pitolisant jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2znaczono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na katapleksję.</p> <p>Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że pitolisant może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka. Pitolisant może redukować skuteczność doustnej antykoncepcji.</p>	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Pitolisant jest sugerowany jako możliwa do zastosowania opcja terapeutyczna w leczeniu katapleksji u chorych na narkolepsję [Staba]</p>	
Lopez 2016	Hydroksymaślan sodu	<p>Hydroksymaślan sodu jest skuteczny w leczeniu katapleksji [A].</p> <p>Jest to lek I rzutu w terapii katapleksji [A].</p>	
EFNS 2011		<p>Hydroksymaślan sodu stanowi <u>lek I rzutu w leczeniu katapleksji</u>, w oparciu o wyniki kilku badań klinicznych [A, I]. Zalecana dawka początkowa wynosi 4,5 g na noc podzielona na dwie równe dawki po 2,25 g. Dawka może być zwiększana stopniowo o 1,5 g z 2-tygodniowymi przerwami, aż do maksymalnej równej 9 g na noc (podzielona na dwie równe części po 4,5 g). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może wymagać zmniejszenia obecnie podawanej dawki oraz wolniejszego podawania wyższych dawek. Większość chorych zaczyna czuć się lepiej w ciągu kilku dni od rozpoczęcia stosowania leku, ale niezależnie od dawki, optymalna odpowiedź na leczenie może pojawić się dopiero po 8-12 tygodniach. Hydroksymaślan sodu nie powinien być stosowany równoległe z innymi środkami o działaniu sedatywnym, działającymi depresyjnie na układ oddechowy i środkami zwiotczającymi mięśnie. Należy zachować czujność w związku z możliwym wystąpieniem zaburzeń oddychania podczas snu. Chorzy z depresją nie powinni stosować leku. Kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania opisano powyżej w tabeli.</p>	
AASM 2021		<p>Hydroksymaślan sodu jest rekomendowany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2znaczono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na katapleksję.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		<p>Lek posiada w FDA oznaczenie „black box” ze względu na jego wpływ na układ nerwowy i możliwość powodowania depresji oddechowej. Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych. Nadużywanie lub nieodpowiednie stosowanie jest związane z możliwością wystąpienia drgawek, depresji oddechowej, obniżonej świadomości, śpiączki i zgonu, w szczególności jeśli stosowany jest z innymi substancjami depresję centralnego układu nerwowego takimi jak alkohol czy leku uspokajające. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że hydroksymaślan sodu może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna (Konaten[®], Auroxetyn[®], Atomoxetine NeuroPharma[®]): <p>Wykaz leków refundowanych: <u>Wskazanie:</u> Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. r.ż. oraz u młodzieży; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p>
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Hydroksymaślan sodu jest rekomendowany w leczeniu katapleksji u chorych z narkolepsją z katapleksją [Silna]</p>	
AASM 2021	<p>Dekstroamfetamina</p>	<p>Dekstroamfetamina jest sugerowana jako możliwa do stosowania opcja terapeutyczna w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa]</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak w Tabeli 2znaczono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na katapleksję.</p> <p>Lek ten w FDA znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych federalnie i posiada oznaczenie „black box” w którym wskazano, że posiada ona wysoki potencjał do spowodowania jej nadużywania a długotrwałe jej stosowanie może prowadzić do uzależnienia ze względu na potencjalne ryzyko nadużywania i uzależnienia. Bazując na wynikach na zwierzętach wywnioskowano, że dekstroamfetamina może powodować uszkodzenia płodu. Badania na ludziach są niewystarczające do oceny ryzyka.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych: <u>Wskazanie:</u> Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. r.ż. oraz u młodzieży; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt. SNRI, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duloksetyna (np. Depratal[®]); <p>Wykaz leków refundowanych: <u>Wskazanie:</u> leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10); <u>Poziom odpłatności:</u> 30%;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenlafaksyna (np. Alventa[®]); <p>Wykaz leków refundowanych: <u>Wskazanie:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe, bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy;</p>
Lopez 2016		<p>Wenlafaksyna, fluoksetyna i klomipramina są skuteczne w leczeniu katapleksji [C].</p> <p>Wenlafaksyna jest lekiem I rzutu w terapii katapleksji [C]. Zalecane dawki wynoszą zazwyczaj 37,5-225 mg/dobę.</p> <p>Klomipramina nie jest lekiem I rzutu w terapii katapleksji [C].</p>	
EFNS 2011	<p>Leki przeciwdepresyjne</p>	<p>Terapię II rzutu w leczeniu katapleksji stanowią leki przeciwdepresyjne.</p> <p>Nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoaminy (głównie TLPD), w szczególności klomipramina (w dawce 10-75 mg), stanowią potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu katapleksji. Jednakże ich stosowanie wiąże się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych spowodowanych przez efekt antycholinergiczny. Znane są także przypadki rozwoju tolerancji na lek po 4,5 miesiącach stosowania [III, IV]. Chorzy stosujący trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mogą doświadczać pogorszenia lub wystąpienia <i>de novo</i> zaburzeń zachowania podczas snu REM. Ponadto istnieje ryzyko, że w przypadku nagłego zaprzestania ich stosowania wystąpi znaczny wzrost liczby i nasilenia ataków katapleksji, tj. sytuacja określana jako "katapleksja</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	<p>z odbicia" lub nawet do wystąpienia stanu kataplektycznego. Może rozwinąć się tolerancja na działanie leków trójcyklicznych. Dawka początkowa powinna być zawsze możliwie jak najmniejsza.</p> <p>SSRI są nieco mniej aktywne od trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, ale wykazują mniej zdarzeń niepożądanych. Femoksetyna w dawce 600 mg na dzień zmniejsza objawy katapleksji [II]. Fluoksetyna podawana w dawkach 20-60 mg oraz fluwoksamina w dawkach 25-200 mg na dzień wykazują umiarkowana aktywność w leczeniu katapleksji [III]. Citalopram okazał się skuteczny w trzech przypadkach opornej katapleksji, a escitalopram doprowadził do znacznego spadku liczby ataków katapleksji na tydzień, podczas gdy nadmierna senność w ciągu dnia pozostała niezmienną [IV]. Zdarzenia niepożądane są mniej wyraźne niż w przypadku leków trójcyklicznych. Należą do nich pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ruchowe i zaburzenia seksualne. Po odstawieniu leków z tej grupy istnieje ryzyko znacznego wzrostu liczby i nasilenia ataków kataplektycznych. Nie rozwija się tolerancja na leczenie.</p> <p>NRI tj. reboksetyna i atomoksetyna również nie posiadają udokumentowanej klinicznie skuteczności. Istnieją pojedyncze badania dot. ich zastosowania [IV]. Wykazano, iż wiloksazyne w dawce 100 mg na dobę znacznie zmniejsza katapleksję. Główną zaletą tego leku są ograniczone zdarzenia niepożądane (nudności i bóle głowy u jednego chorego spośród 22) [III].</p> <p>SNRI, takie jak wenlafaksyna jest obecnie powszechnie stosowana, mimo że brakuje dla niej opublikowanych dowodów klinicznych dotyczących jej skuteczności. Ostatnio przeprowadzono także badania dot. zastosowania duloksetyny, w których odnotowano jej skuteczność w szybkim zwalczaniu katapleksji i poprawą w zakresie epizodów snu w ciągu dnia.</p>		<p>Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p>
<p>EAN/ESRS/E U-NN 2021</p>	<p>SSNR i SSRI w szczególności wenlafksyna są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej katapleksji u dorosłych [Silna]</p> <p>Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, w szczególności niskie dawki klomipraminy są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej katapleksji u dorosłych [Silna]</p>		
<p>EFNS 2011</p>	<p>Pozostałe leki</p>	<p>Ze względu na dobrze udokumentowaną skuteczność hydroksymaślanu sodu i leków przeciwdepresyjnych, miejsce dla pozostałych leków w terapii katapleksji jest mocno ograniczone.</p> <p>Mazindol w dawce (2+2 mg/dzień) stosowany przez ponad 4 tygodnie nie wpływa na częstość występowania katapleksji [II]. Istnieją badania wskazujące na znacząca poprawę u 50-85% chorych na katapleksję stosujących mazindol [IV].</p> <p>Selegilina wraz z stosunkowo korzystnym wpływem na czujność, wykazuje silne działanie antykataplektyczne. Redukcja objawów o 89% następuje podczas stosowania selegiliny w dawce 10-40 mg [I], przy dawce 2 x 10 mg obserwowalne jest istotne zmniejszenie objawów.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		Efekt działania amfetaminy na neurony noradrenergiczne może być pomocny w kontrolowaniu katapleksji. Może to stanowić ważny czynnik u chorych, którzy zmienili terapię z amfetaminy na modafinil i odczuwają brak kontroli nad przebiegiem łagodnej postaci katapleksji.	
Lopez 2016	Terapia behawioralna	Do chwili obecnej nie są dostępne badania oceniające wpływ ustrukturyzowanych terapii na zmniejszenie częstotliwości lub intensywności katapleksji. Edukacja pozostaje niezbędnym narzędziem umożliwiającym pomoc chorym w identyfikacji czynników wywołujących katapleksję, a przez to zmniejszenie jej częstotliwości. Ważne jest, aby uświadomić chorych, że próba uniknięcia wszystkich sytuacji wyzwalających katapleksję nie jest odpowiednią strategią postępowania i może prowadzić do izolacji społecznej chorego.	
EFNS 2011		Terapia behawioralna nie jest rekomendowana w leczeniu katapleksji. Ze względu na ścisły związek katapleksji z mocnymi, w szczególności pozytywnymi emocjami, kontakt społeczny jest najważniejszym czynnikiem przyspieszającym wystąpienie katapleksji. Wycofanie społeczne jest często obserwowane w narkolepsji i jest również pomocne w redukcji katapleksji, ale postępowanie to ciężko uznać za rekomendację czy formę terapii.	
Pozostałe objawy			
Lopez 2016	Zalecenia ogólne	<p><u>Halucynacje i paraliż przysenny</u></p> <p>Hydroksymaślan sodu jest skuteczny w leczeniu halucynacji związanych ze snem i paraliżu przysennego u chorych na narkolepsje typu I [A].</p> <p>Hydroksymaślan sodu i wenlafaksyna stanowią opcje terapeutyczne w leczeniu halucynacji związanych ze snem i paraliżu przysennego u chorych na narkolepsje typu I [C].</p> <p>U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p> <p><u>Zaburzenia snu / nieprawidłowy sen</u></p> <p>Hydroksymaślan sodu wykazuje skuteczność w leczeniu zaburzeń snu nocnego u chorych na narkolepsje typu I [A].</p> <p>Lek ten stanowi terapię I rzutu w leczeniu zaburzeń snu nocnego w przypadku nieobecności nieleczzonego [A] umiarkowanego do ciężkiego (>15/godz.) zespołu bezdechu sennego.</p> <p>Benzodiazepiny o działaniu nasennym zalecane są jako terapia I rzutu w leczeniu zaburzeń snu nocnego u chorych na narkolepsje typu I.</p> <p>U chorych na narkolepsję typu II stosuje się analogiczne leczenie jak w przypadku narkolepsji typu I.</p> <p><u>Zaburzenia zachowania w czasie snu REM</u></p>	<p><u>Triazolam, kwas gamma-hydroksymasłowy</u></p> <p>leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><u>Melatonina</u></p> <p>lek nierefundowany w Polsce.</p> <p><u>Klonazepam (Clonazepamum TZF®):</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p><u>Wskazanie:</u> padaczka;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p> <p><u>Lewodopa (w preparacie złożonym z benserazydem (np. Madopar®) lub karbidopa (np. Nakom®)):</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
EFNS 2011	<p>Melatonina i klonazepam są skuteczne w leczeniu zaburzeń zachowania w czasie snu REM u chorych na narkolepsję typu I [B].</p> <p>Hydroksymaślan sodu jest skuteczny w leczeniu zaburzeń zachowania w czasie snu REM u chorych na narkolepsję typu I [C].</p> <p><u>Halucynacje i paraliż przysenny</u></p> <p>Poprawa w stosunku do katapleksji często związana jest z redukcją halucynacji i paraliżu przysennego. Zalecenia terapeutyczne są analogiczne jak w terapii katapleksji (np. z wykorzystaniem hydroksymaślanu sodu) [I, IV].</p> <p><u>Zaburzenia snu / nieprawidłowy sen</u></p> <p>Zgodnie z wynikami ostatnich badań, hydroksymaślan sodu zdaje się najodpowiedniejszym lekiem w terapii nieprawidłowego snu [A, I]. Benzodiazepiny i nasenne leki niebenzodiazepinowe (np. triazolam) mogą być skuteczne w konsolidacji snu nocnego [C, III]. Brakuje obiektywnych dowodów w odniesieniu do wyników pośrednich lub długoterminowych. Na uwagę zasługuje poprawa stanu nieprawidłowego snu zgłoszona przez niektórych chorych po ustaleniu modafinilu. Nieznany jest wpływ terapii behawioralnej.</p> <p><u>Parasomnie</u></p> <p>W oparciu o dostępne informacje niemożliwym jest podanie zaleceń dotyczących przepisywania leków innych niż zalecanie konwencjonalnie (w wytycznych wymieniono m.in. hydroksymaślan sodu, klonazepam, melatonina).</p> <p><u>Obturacyjny bezdech senny / zespół sptyczenia oddechu</u></p> <p>Obturacyjny bezdech senny u chorych z narkolepsją powinien być leczony tak jak w populacji ogólnej. Tylko w jednym badaniu [IV] opisano wpływ CPAP u chorych z narkolepsją i obturacyjnym bezdechem sennym. EDS nie poprawiła się u 11 z 14 chorych leczonych za pomocą CPAP.</p> <p><u>Okresowe ruchy kończyn w czasie snu</u></p> <p>Zwykle nie ma potrzeby leczenia okresowych ruchów kończyn w czasie snu u chorych z narkolepsją. Lewodopa, kwas gamma-hydroksymaślowy oraz bromokryptyna są skutecznymi metodami leczenia, jednakże nie wykazano dla nich skuteczności w odniesieniu do EDS.</p> <p><u>Objawy neuropsychiatryczne</u></p> <p>Ze względu na często obserwowaną depresję zaleca się stosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz psychoterapii [C], tak jak w populacji ogólnej. Brakuje jednak badań na temat skuteczności tych metod u chorych z narkolepsją.</p>	<p><u>Wskazanie:</u> choroba i zespół Parkinsona, dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona, niedobór hydroksylazy tyrozyny;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p> <p>Lewodopa z karbidopą w postaci żelu dojelitowego (Duodopa®) jest również refundowana w ramach programu lekowego B.90 – Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20) (poziom odpłatności: bezpłatny)</p> <p>Bromokryptyna (Bromocorn®):</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p><u>Wskazanie:</u> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>CPAP:</p> <p><u>JGP</u> (Jednorodne Grupy Pacjentów): m.in. D36 – Zaburzenia oddychania w czasie snu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
EAN/ESRS/E U-NN 2021	<p><u>Zaburzenia snu / nieprawidłowy sen</u></p> <p>Hydroksymaślan sodu jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zaburzeń nocnego snu [Silna]</p> <p><u>Halucynacje i paraliż przysenny</u></p> <p>Hydroksymaślan sodu jest rekomendowany w leczeniu ciężkiego paraliżu przysennego i/lub halucynacji związanych ze snem [Silna]</p> <p>Pitolisant jest sugerowany jako możliwa do zastosowania opcja terapeutyczna w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego paraliżu przysennego i/lub halucynacji związanych ze snem.</p>	

Lopez 2016 – w badaniu nie przedstawiono sposobu oceny poziomu dowodów i siły zaleceń. Oceniano siłę zaleceń w zakresie A-C, można więc podejrzewać, iż ocena ta była podobna do stosowanej np. w wytycznych EFNS 2011

EFNS 2011 [EFNS 2004]

Siła zaleceń

A – (ustalona skuteczność, brak skuteczności lub szkodliwość) przekonujące wyniki co najmniej jednego badania o poziomie dowodów I lub zgodne i przekonujące wyniki co najmniej dwóch badań zawierających dowody na poziomie II;

B – (prawdopodobna skuteczność, brak skuteczności lub szkodliwość) przekonujące wyniki co najmniej jednego badania o poziomie dowodów II lub zgodne i przekonujące wyniki badań zawierających dowody na poziomie III;

C – (możliwa skuteczność, brak skuteczności lub szkodliwość) przekonujące wyniki co najmniej dwóch badań, których dowody są na poziomie III;

Poziom dowodów

I – randomizowane, prospektywne badanie kliniczne obejmujące odpowiednią populację i posiadające dostateczną moc, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy lub posiadający dostateczną moc przeglądu systematycznego prospektywnych badań klinicznych z randomizacją, obejmujących odpowiednią populację, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Muszą być spełnione następujące kryteria:

a) ukrycie sposobu randomizacji;

b) jednoznacznie zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe;

c) jednoznacznie zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia;

d) odpowiedni opis losu osób przedwcześnie utraconych z badania i tych, którzy otrzymali leczenie niezgodnie z początkowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała liczba takich osób, zapewniająca minimalne ryzyko błędu systematycznego;

e) przedstawienie odpowiedniej charakterystyki początkowej badanych grup, równomiernie rozłożone cechy w badanych grupach lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających;

II – prospektywne badanie kohortowe, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią populację i spełniające wszystkie ww. kryteria (a-e) lub randomizowane badanie kliniczne, obejmujące odpowiednią populację, które nie spełnia jednego z ww. kryteriów (a-e);

III – wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (w tym takie, w których grupę kontrolną stanowiła kohorta z dokładnie określonym naturalnym przebiegiem choroby albo przeprowadzone metodą grup naprzemiennych), obejmujące odpowiednią populację, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia;

IV – dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów serii przypadków lub pojedynczych przypadków lub stanowisko ekspertów.

AASM 2021

Siła zaleceń

Silne – rekomendujemy, u niemal u wszystkich chorych powinno być zastosowane zalecane postępowanie.

Warunkowe – sugerujemy, większość chorych powinno potrzymać zalecany sposób postępowania, jednak różne sposoby postępowania mogą być stosowane u różnych chorych. Lekarz powinien indywidualnie ustalić z każdym pacjentem, czy sugerowany sposób postępowania jest klinicznie odpowiedni i zgodny z jego wartościami i preferencjami.

EAN/ESRS/EU-NN

Siła zaleceń i jakość dowodów zostały przygotowane i ocenione zgodnie z metodyką GRADE

3.7.2. Rekomendacje finansowe

3.7.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji³ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Modafinil (Vigil®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Vigil® 2019]
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010 [Stanowisko RK Vigil® 2010]
		2008 [Stanowisko RK Vigil® 2008]

W 2008 r. Rada Konsultacyjna AOTMiT wydała negatywne stanowisko dotyczące finansowania ze środków publicznych leku modafinil (produkt leczniczy Vigil®) w leczeniu chorych na narkolepsję i hipersomnię idiopatyczną. Przyczyną takiej decyzji był brak wyników badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu, natomiast dostępne porównanie z hydroksymaślanem sodu wykazało, że efektywność tych leków nie różni się. Brakowało także danych dotyczących efektywności ekonomicznej. Rada Konsultacyjna AOTMiT zwróciła także uwagę, iż zarówno obecna praktyka, jak i założenia wnioskowanego programu terapeutycznego wskazują, że leczeniem mogłaby być objęta tylko bardzo niewielka część szacowanej populacji chorych.

W 2010 r. Rada Konsultacyjna AOTMiT podtrzymała swoje stanowisko z 2008 r.

Natomiast w 2019 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą importu docelowego modafinilu we wskazaniu narkolepsja i narkolepsja z katapleksją. Decyzja została oparta na dostarczonych dowodach naukowych wskazujących, że modafinil jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu narkolepsji. Wskazano także, iż jest to lek rekomendowany zarówno w wytycznych klinicznych, jak i refundacyjnych. Jedynie w przypadku pozostałych wskazań, tj. hipersomnii, zaburzeń snu i obturacyjnego bezdechu sennego, decyzja Rady

³ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Przejrzystości była negatywna, gdyż dane dotyczące skuteczności modafinilu w ww. wskazaniach były niewystarczające, aby przeważać nad ryzykiem, a stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako niekorzystny.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Modafinil (Vigil®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna	Chorzy na hipersomnię, narkolepsję, narkolepsję z katapleksją, zaburzenia snu i obturacyjny bezdech senny	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil®, Provigil®, Modafinil®, Modafinil-Neuraxpharm®, Modalert® (modafinilum), we wskazaniach: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, natomiast za niezasadne we wskazaniach: hipersomnia, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.</p> <p>Jako główne argumenty decyzji wskazano, iż modafinil jest zaliczany do leków pierwszej linii w leczeniu narkolepsji. Jego skuteczność potwierdzają dostępne dane pochodzące z randomizowanych badań. Jest lekiem rekomendowanym zarówno w wytycznych klinicznych, jak i refundacyjnych. Analiza przeprowadzona przez EMA potwierdziła jego użyteczność w leczeniu narkolepsji a jednocześnie uznano, że dane dotyczące skuteczności w przypadku chorych z obturacyjnym bezdechem sennym (także u chorych z nadmierną sennością pomimo właściwego stosowania aparatu utrzymującego stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), zaburzeniami snu związanych z pracą zmianową i idiopatyczną hipersomnią są niewystarczające, aby przeważyć nad ryzykiem, a stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako niekorzystny. W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie produktów zawierających modafinil w leczeniu narkolepsji i niefinansowanie w pozostałych wnioskowanych wskazaniach.</p>
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2008, 2009	Negatywna	Chorzy na narkolepsję i hipersomnię idiopatyczną	<p>Rada Konsultacyjna podtrzymała swoją poprzednią decyzję dot. niefinansowania ze środków publicznych modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Przyczyną takiej decyzji było nieprzedstawienie nowych, istotnych danych dotyczących efektywności klinicznej ani bezpieczeństwa stosowania preparatu Vigil® oraz brak zadowalającego uzasadnienia zmiany wnioskowanego sposobu finansowania.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych.</p> <p>Podstawą wydania rekomendacji był brak podstaw do rekomendowania finansowania wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych. Uzasadnienie opierało się na następujących argumentach:</p> <ul style="list-style-type: none"> dostępne wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że modafinil poprawia część parametrów charakteryzujących poziom senności i stanu czuwania u chorych z narkolepsją. Brakuje jednak bezpośrednich porównań z innymi lekami stosowanymi

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>w tym wskazaniu, zaś dostępne porównanie z działaniem hydroksymaślanu sodu wykazało, że efektywność tych leków nie różni się;</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych na temat efektywności ekonomicznej; • zarówno obecna praktyka, jak i założenia wnioskowanego programu terapeutycznego wskazują, że leczeniem mogłaby być objęta tylko bardzo niewielka część szacowanej populacji chorych.

3.7.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁴ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje⁵.

Lek	Organizacja ⁶	Rok wydania
Pitolisant (Wakix®)	AWMSG	2017 [AWMSG 2017]
	SMC	2017 [SMC 2017]
	HAS	2016 [HAS 2016, HAS 2016 eng]

Wszystkie rekomendacje opublikowane przez zagraniczne organizacje dotyczyły zastosowania pitolisantu (produkt leczniczy Wakix®) u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Rekomendacje AMWSG i SMC z 2017 r. były negatywne, natomiast rekomendacja HAS z 2016 r. była pozytywna.

W 2017 r. AWMSG i SMC wydały negatywne rekomendacje dla pitolisantu z powodu braku przedłożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Wakix®.

W 2016 r. HAS wydał natomiast pozytywną decyzję refundacyjną dla pitolisantu. Mimo, że uznano, iż rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Wakix® są umiarkowane oraz że lek ten zapewnia niewielką poprawę rzeczywistej korzyści klinicznej w terapii chorych z wnioskowanej populacji, HAS podjął decyzję o włączenie pitolisantu do wykazu produktów podlegających finansowaniu ze środków publicznych, do dystrybucji przez farmaceutów i do użytku szpitalnego (odpłatność 30%).

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁵ na stronie NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji, jednak zidentyfikowano dokument, w którym agencja przedstawia podsumowanie najlepszych dostępnych dowodów dla pitolisantu w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, w celu ułatwienia wydania rekomendacji lokalnym organom wydającym decyzje refundacyjne [NICE 2017]

⁶ AWMSG, ang. *The All Wales Medicines Strategy Group* – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium*– Szkockie Konsorcjum ds Leków; fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Pitolisant (Wakix®)	AWMSG 2017	Negatywna	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Wobec braku przedłożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Wakix® (pitolisant), lek ten nie może być dopuszczony do stosowania w ramach walijskiej NHS (ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia) we wnioskowanej populacji.
	SMC 2017	Negatywna	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Wobec braku przedłożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Wakix® (pitolisant), lek ten nie może być dopuszczony do stosowania w ramach szkockiej NHS we wnioskowanej populacji.
	HAS 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez.	<p>Rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Wakix® są umiarkowane.</p> <p>Lek ten zapewnia niewielką poprawę rzeczywistej korzyści klinicznej w strategii leczenia narkolepsji z katapleksją lub bez. SMR (fr. <i>le service médical rendu</i> – rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: umiarkowany (fr. <i>modéré</i>); ASMR (fr. <i>l'amélioration du service médical rendu</i> – poprawa korzyści rzeczywistej/innovacyjność) na poziomie IV (niska, fr. <i>mineure</i>).</p> <p>W pojedynczym badaniu krótkoterminowym stosowanie pitolisantu wiązało się ze zmniejszeniem senności w ciągu dnia w porównaniu z placebo, jednak nie wykazując nie gorszej skuteczności niż modafinil.</p> <p>Skuteczność pitolisantu w terapii katapleksji wykazano jedynie w krótkoterminowym badaniu porównującym lek z placebo, w populacji chorych z ciężką postacią choroby.</p> <p>HAS rekomenduje jednak włączenie pitolisantu do wykazu produktów podlegających finansowaniu ze środków publicznych, do dystrybucji przez farmaceutów i do użytku szpitalnego (odpłatność 30%).</p>

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[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 text]

[Redacted text]

4. Interwencja – pitolisant

Produkt leczniczy Wakix® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 31 marca 2016 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bioprojet Pharma. Lek Wakix® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Każda tabletkę zawiera 5 lub 20 mg pitolisantu w postaci chlorowodoru odpowiadającego 4,45 lub 17,8 mg pitolisantu [ChPL Wakix®].

Lek Wakix® został uznany przez EMA za **sierocy produkt leczniczy** w leczeniu narkolepsji w dniu 10 lipca 2007 r. Decyzja ta została podtrzymana także po dopuszczeniu leku do obrotu, tj. po 31.03.2016 r. [ChPL Wakix®, EMA 2007, EMA 2016].

Ze względu na fakt, iż od wprowadzenia pitolisantu na rynek upłynęło niewiele czasu, trudno prognozować jaką rolę odegra on w rutynowej praktyce lekarskiej. Dotychczasowe wytyczne także nie określają miejsca PIT w terapii chorych z narkolepsją. Hamowanie aktywności receptorów H3 jest nową koncepcją leczenia objawowego narkolepsji, a pitolisant – pierwszym lekiem, który tę myśl urzeczywistnia w rutynowej praktyce klinicznej [Jakubiak 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Wakix®

Kod ATC	N07XX11 – inne leki wpływające na układ nerwowy
Działanie leku	<p>Pitolisant jest silnie działającym, czynnym po podaniu doustnym antagonistą receptora histaminowego H3/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę autoreceptorów histaminowych poprawia aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholiny, noradrenaliny i dopaminy w mózgu. Nie stwierdzono jednak by pitolisant zwiększał uwalnianie dopaminy w prążkowiu, w tym w jądrze półleżącym.</p> <p>U chorych z narkolepsją z katapleksją lub bez pitolisant poprawia jakość i wydłuża stan czuwania oraz zwiększa czujność w ciągu dnia zmierzonych przy użyciu obiektywnych miar zdolności do utrzymania stanu czuwania (np. test MWT) oraz uwagi (np. test SART).</p>

<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Wakix® jest zarejestrowany w następującym wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> do stosowania u dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Produkt leczniczy Wakix® należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego chorego na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę; tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę; tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę. <p>W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek.</p> <p>Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Dane dotyczące stosowania leku u tej grupy chorych są ograniczone. Dlatego dawkowanie należy dostosować do stanu nerek i wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U chorych z zaburzeniami czynności nerek maksymalna dawka dobową to 18 mg.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnie 18 mg.</p> <p>Pitolisant jest przeciwwskazany do stosowania u chorych z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).</p> <p>Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u chorych z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p><u>Osoby słabo metabolizujące</u></p> <p>W przypadku osób słabo metabolizujących przy udziale CYP2D6 obserwuje się wyższe narażenie ogólnoustrojowe (do 3 x) na substrat niż u osób szybko metabolizujących przy udziale CYP2D6. W schemacie zwiększania dawki należy uwzględnić zwiększoną ekspozycję.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Stosować doustnie.</p> <p>Pitolisant może być stosowany z modafinilem lub hydroksymaślanem sodu.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępna w aptece na receptę.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinien rozpocząć i monitorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zaburzeń snu.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania</u> do stosowania leku obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku; ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha); karmienie piersią. <p>Należy <u>zachować ostrożność</u> stosując pitolisant u następujących grup chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, takimi jak poważne zaburzenia lękowe lub ciężka depresja z ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych;

	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha); • chorzy z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi związanymi z nadkwaśnością lub chorzy jednocześnie stosujący środki podrażniające żołądek, takie jak kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne; • chorzy ze znaczną otyłością lub ciężką anoreksją; • chorzy z ciężką padaczką. <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po jego zakończeniu (ze względu na okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant może zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego jeżeli pacjentka stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne powinna zastosować alternatywną, skuteczną metodę zapobiegania ciąży.</p> <p>Nie należy stosować pitolisantu w okresie <u>ciąży</u>, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> jest przeciwwskazane podczas leczenia pitolisantem.</p> <p>Pitolisant ma niewielki wpływ na <u>zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn</u>. Chorych nadmiernie sennych, którzy przyjmują pitolisant, należy poinformować, iż ich poziom czuwania może nie wrócić do normy.</p> <p><u>Interakcje lek-lek</u>: należy unikać łączenia pitolisantu z substratami CYP3A4 oraz z lekami o wąskim marginesie terapeutycznym.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Wakix® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działaniom niepożądane.</p> <p><u>Utrzymywanie skuteczności</u></p> <p>Dane dotyczące długoterminowej skuteczności leku są ograniczone dlatego dalsza skuteczność leczenia powinna być regularnie oceniana przez lekarza.</p> <p><u>Zaburzenia kardiologiczne</u></p> <p>Należy dokładnie monitorować chorych z chorobą serca, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT lub zwiększające ryzyko zaburzeń repolaryzacji, chorych przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze znacznie zwiększające wskaźnik Cmax (ang. <i>maximum (peak) serum concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi) i AUC (ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu) pitolisantu oraz chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Efekt z odbicia</u></p> <p>W badaniach klinicznych nie stwierdzono efektu z odbicia. Niemniej jednak należy monitorować chorych, którzy kończą leczenie.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn</u></p> <p>Chorych nadmiernie sennych w ciągu dnia, w tym chorych przyjmujących pitolisant, należy często oceniać pod względem ich poziomu senności oraz, w razie potrzeby, zalecić im powstrzymanie się od kierowania pojazdami mechanicznymi oraz wykonywania jakichkolwiek innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p><u>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia informacji na temat nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia – wielośrodkowe badanie obserwacyjne bezpieczeństwa po</p>

	wydaniu pozwolenia dokumentujące wykorzystanie produktu leczniczego Wakix® i zbierające informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Wakix® w przypadku stosowania w codziennej praktyce lekarskiej (termin: 3. kwartał 2023 r.).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Obecnie produkt leczniczy Wakix® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [*Ustawa o refundacji*] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W wytycznych klinicznych wskazywanych najczęściej kilka opcji pitolisant, modafinil, armodafinil, hydroksymaślan sodu, metylofenidat, dekstroamfetamina, solriamfetol, leki przeciwdepresyjne, których zastosowanie jest zależne od stanu klinicznego chorego. W wytycznych nie precyzuje się jednoznacznie w jakiej kolejności powinny być one stosowane. Co istotne spośród wskazanych opcji terapeutycznych, żadna (oprócz pitolisantu i solriamfetolu⁷) nie jest zarejestrowana w Polsce w analizowanym wskazaniu. Nie są one również refundowane w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez w ramach listy refundacyjnej czy programu lekowego.

Ze względu na brak dostępności polskich wytycznych klinicznych, w celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce [REDAKTOWANE]

⁷ Zarejestrowane w analizowanym wskazaniu lecz nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce



Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla pitolisantu w terapii chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **metylofenidat**.

Dodatkowo w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.20.2021.ASz.2 z dnia 22 listopada 2021 r. analizę uzupełniono o wyniki porównania z modafinilem i hydroksymaślanem sodu – wyniki te przedstawiono w Aneksie do analiz.

5.1. Metylofenidat

Jako komparatory dla pitolisantu uznano metylofenidat, modafinil i hydroksymaślan sodu, których szczegółową charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Ze względu na fakt, iż metylofenidat nie jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, jego charakterystykę przedstawiono w oparciu o dokument FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *ChPL Concerta*[®].

Tabela 6.
Charakterystyka komparatora – metylofenidat

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Chlorowodorek metylofenidatu (Ritalin®)*** Kod ATC: N06BA04, sympatykomimetyki działające ośrodkowo</p>	<p>Produkt leczniczy niezarejestrowany w Polsce w analizowanym wskazaniu. Da produktu leczniczego Concerta® (zarejestrowanego do stosowania u wybranych chorych na ADHD (ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi)): Rejestracja w Polsce: 21 lipca 2008 r., Janssen-Cilag International N.V.</p>	<p>Chlorowodorek metylofenidatu jest środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania leku u chorych na narkolepsję jest nieznan.</p>	<p>W Polsce metylofenidat jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 6 lat i starszych jako część kompleksowego programu leczenia ADHD w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne. Według <i>FDA Ritalin® label</i>, lek ten wskazany jest do stosowania u chorych na ADHD w wieku co najmniej 6 lat oraz u chorych na narkolepsję</p>	<p>Zgodnie z <i>FDA Ritalin® label</i>: średnia dawka metylofenidatu wynosi 20 do 30 mg/dobę. Lek należy podawać doustnie w dawkach podzielonych, 2 lub 3 razy dziennie, najlepiej 30 do 45 minut przed posiłkami. Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 60 mg. Chorzy, którzy mają problemy z zaśnięciem, w przypadku gdy lek jest przyjmowany późno w ciągu dnia, powinni przyjąć ostatnią dawkę przed godziną 18. (możliwe jest także stosowanie leku w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, wówczas jego dawkowanie jest rzadsze). Eksperci kliniczni wskazali, iż dawki stosowane w praktyce klinicznej mieszczą się w zakresie 10-40 mg/dobę. Lek ten stosowany jest stale lub doraźnie. Metylofenidat stosowany jest w postaci o natychmiastowym lub zmodyfikowanym uwalnianiu.</p>	<p>Lek finansowany w Polsce we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. r.ż., z poziomem odpłatności: ryczałt.</p>
<p>Modafinil (Actimodan®) Kod ATC: N06BA07, psychoanaleptyki, leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym</p>	<p>Rejestracja w Polsce 23 grudnia 2020 r., Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm (mechanizmy) pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan.</p>	<p>W Polsce modafinil wskazany jest do stosowania u dorosłych, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.</p>	<p>Zgodnie z ChPL Actrimodan® zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg. Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu chorego przez lekarza oraz odpowiedzi chorego na leczenie.</p>	<p>Lek finansowany w Polsce w ramach importu docelowego.</p>

				<p>U chorych z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.</p> <p>Produkt leczniczy Actimodan® przeznaczony jest do przyjmowania doustnego, tabletki należy połykać w całości.</p>	
<p>Hydroksymaślan sodu (Xyrem®) kod ATC: N07XX04, inne leki wpływające na układ nerwowy</p>	<p>Rejestracja w Polsce: 13 października 2005 r., UCB Pharma S.A.</p>	<p>Hydroksymaślan sodu jest lekiem o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy, który zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia i katapleksję u chorych na narkolepsję oraz modyfikuje strukturę snu redukując nieciągły, nocny sen. Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany.</p> <p>Uważa się jednak, że hydroksymaślan sodu sprzyja występowaniu snu wolnofalowego (fale delta) i wydłuża czas snu w nocy.</p>	<p>W Polsce hydroksymaślan sodu wskazany jest do stosowania w leczeniu narkolepsji z katapleksją u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat.</p>	<p>Zgodnie z ChPL Xyrem® zalecana dawka początkowa wynosi 4,5 g/dobę hydroksymaślanu sodu podawane w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę. Dawkę należy zwiększać aż do uzyskania działania leczniczego, ocenianego na podstawie skuteczności i tolerancji, do dawki maksymalnej 9 g/dobę podzielonej na dwie równe dawki, po 4,5 g/ dawkę, przez dostosowanie – jednorazowe zwiększanie lub zmniejszanie dawki o 1,5 g/dobę (tzn. 0,75 g/dawkę). Należy zachować odstęp co najmniej jednego do dwóch tygodni przed kolejnym zwiększeniem dawki. Dawki 9 g/dobę nie należy przekraczać z powodu możliwości wystąpienia ciężkich objawów po dawkach 18 g/dobę lub większych.</p> <p>Pojedyncze dawki 4,5 g nie powinny być podawane, chyba że wcześniej ustalono dla chorego taką wielkość dawki.</p> <p>Jeśli hydroksymaślan sodu i kwas walproinowy są stosowane jednocześnie, zaleca się zmniejszenie dawki hydroksymaślanu sodu o 20%.</p> <p>Zalecana początkowa dawka hydroksymaślanu sodu, stosowanego jednocześnie z kwasem walproinowym, wynosi 3,6 g na dobę, podawane</p>	<p>Lek finansowany w Polsce w ramach importu docelowego.</p>

				<p>doustnie w dwóch dawkach podzielonych po około 1,8 g. Jeśli jednoczesne stosowanie jest uzasadnione, należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję i odpowiednio dostosować dawkę.</p> <p>Produkt leczniczy Xyrem® podawany jest doustnie dwa razy na dobę wieczorem.</p>	
--	--	--	--	--	--

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

***w Polsce nie ma dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających metylofenidat we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją lub bez [BIP URPLWMIpB, ChPL Concerta®], w związku z powyższym mechanizm działania leku u chorych z narkolepsją oraz zalecane dawkowanie w tym wskazaniu przedstawiono na podstawie dokumentu FDA Ritalin® label i XXXXXXXXXX

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej [Wytyczne AOTMiT].

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Biorąc pod uwagę, iż narkolepsja jest chorobą przewlekłą, istotnie wpływającą na prawidłowe funkcjonowanie chorych, istotnym jest ocena występowania poszczególnych objawów, ich manifestacji, nasilenia, czy wpływu na jakość życia chorych.

Jak wspomniano w rozdziale 3.5, objawami najbardziej charakterystycznymi dla narkolepsji są nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja. Biorąc pod uwagę, iż epizody katapleksji rzadko obserwowane są przez klinicystów, zasadnym zdaje się ich raportowanie przez chorych. Zważając na różnice w manifestacji objawów i czynników wyzwalających, obserwacje te powinny odbywać się z wysoką dokładnością. W celu oceny EDS, niezależnie od etiologii, najczęściej stosowaną skalą jest Skala Senności Epworth, w której chorzy samodzielnie dokonują oceny objawów. Z kolei, w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją, istotnym jest ocena częstości występowania katapleksji, jej nasilenia, manifestacji, czy czynników ją wyzwalających [Kallweit 2017].

U chorych z narkolepsją, w wykonywaniu codziennych czynności, istotnym jest zachowanie czujności i uwagi. W rozdziale 3.5.1 wskazano na często stosowane narzędzia pomiarowe, mające na celu ocenę tych parametrów, jak np. test MWT, SART, czy PVT. Są to obiektywne metody pomiaru, stanowiące istotne uzupełnienie dla wyników dotyczących punktów końcowych raportowanych przez chorego.

W celu oceny skuteczności terapii u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez należy także zwrócić uwagę na inne niż wyżej wymienione objawy choroby, tj. paraliż senny, czy halucynacje, które także mogą istotnie negatywnie wpływać na funkcjonowanie i jakość życia chorych.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla pitolisantu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana z chorobą;
- ocena nadmiernej senności w ciągu dnia (np. za pomocą skali ESS);
- ocena katapleksji – w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją;
- ocena czujności i uwagi (np. za pomocą testu MWT, SART);
- ocena pozostałych objawów narkolepsji (porażenie przysenne, halucynacje i in.);
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji [*Wytyczne AOTMiT*].

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń

AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego [Wytyczne AOTMiT].

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej [Wytyczne AOTMiT].

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo pitolisantu z analizowanym komparatorem.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011, Wytyczne AOTMiT]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- **populacja:** dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez;
- **interwencja:** pitolisant stosowany zgodnie z obowiązującym ChPL Wakix®;
- **komparator:**
 - metylofenidat stosowany zgodnie z obowiązującym ChPL/ [REDACTED]
 - dowolny w przypadku opracowań wtórnych.
- **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia związana z chorobą, ocena nadmiernej senności w ciągu dnia, ocena katapleksji – w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją, ocena czujności i uwagi, ocena pozostałych objawów narkolepsji (porażenie

przysenne, halucynacje i in.), profil bezpieczeństwa.

- **metodyka:**
 - **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
 - **badania eksperymentalne / obserwacyjne z grupą kontrolną.**

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)⁸, FDA oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Wakix® (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

⁸ informacje na obu stronach internetowych dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Wakix® względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i wnioskach przedstawionych w analizie klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W analizie porównane zostaną całkowite koszty różniące stosowania leku Wakix® oraz całkowite koszty różniące stosowania komparatora we wnioskowanym wskazaniu. Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów opracowany zostanie model wykonany *de novo*, w którym uwzględnione zostaną dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantująca opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Wakix® (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Wakix® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany

w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach dostępu leku w aptece na receptę.

Koszty wynikające z zastosowania leku zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pitolisantu w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

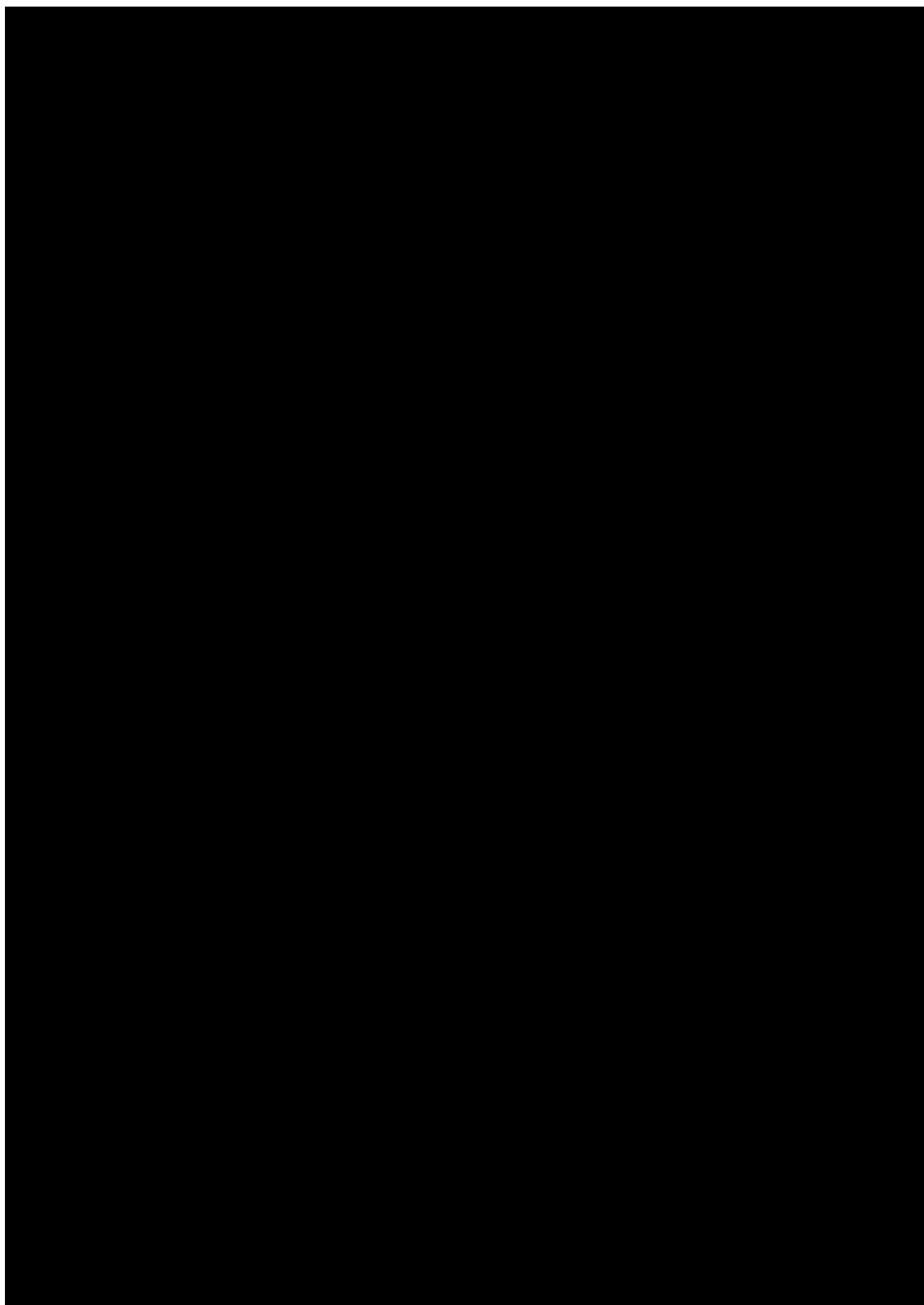
[Redacted]

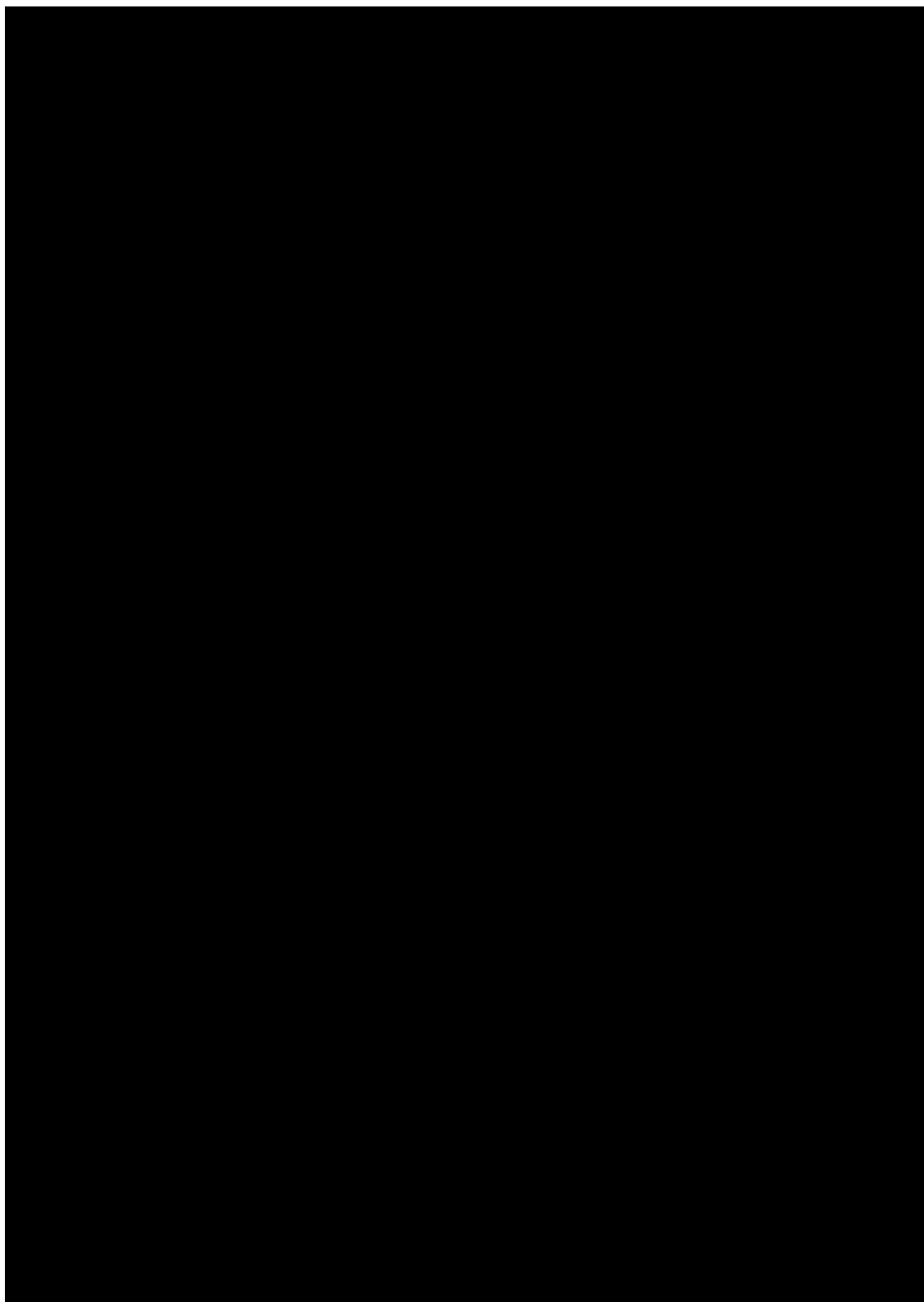


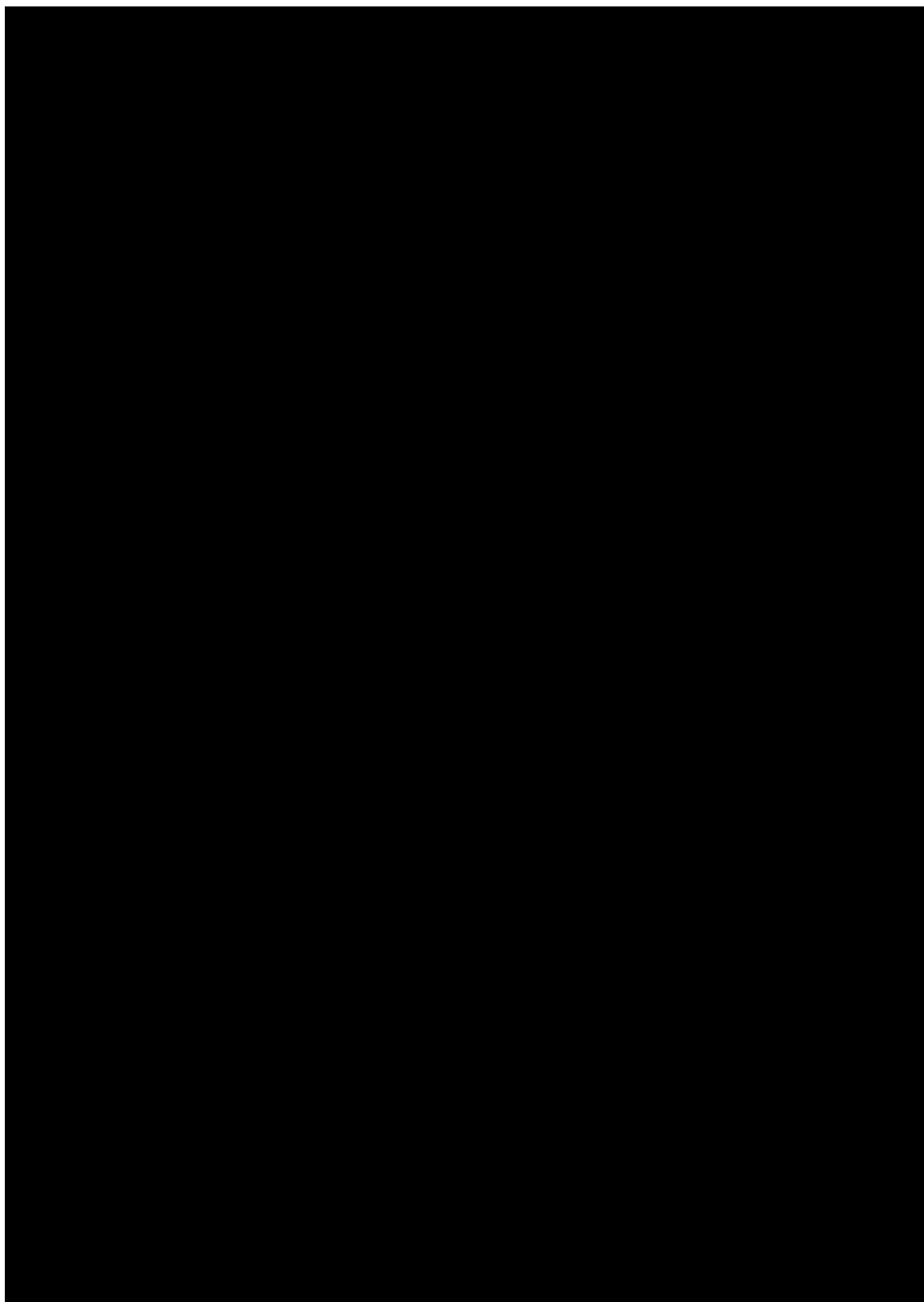


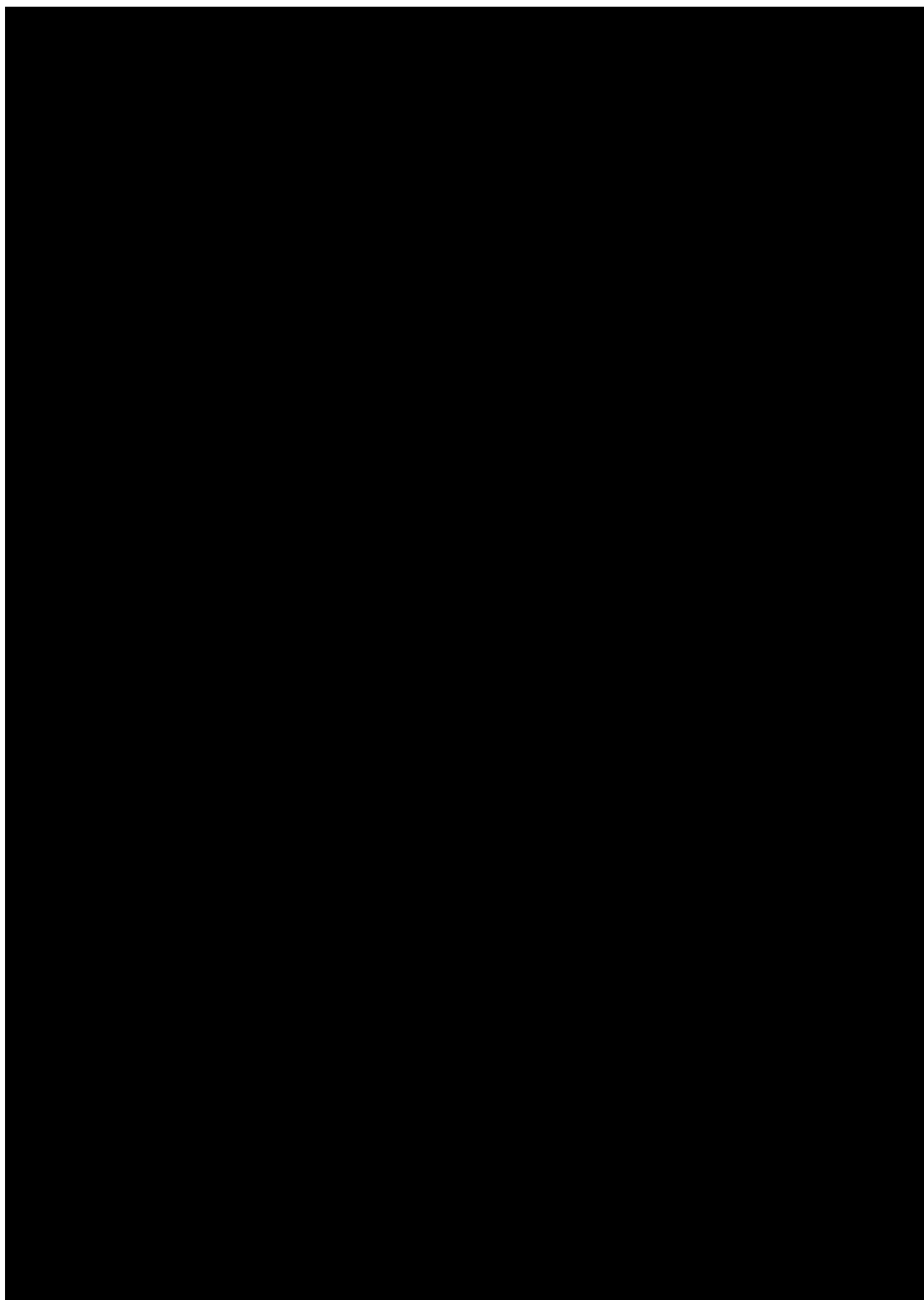




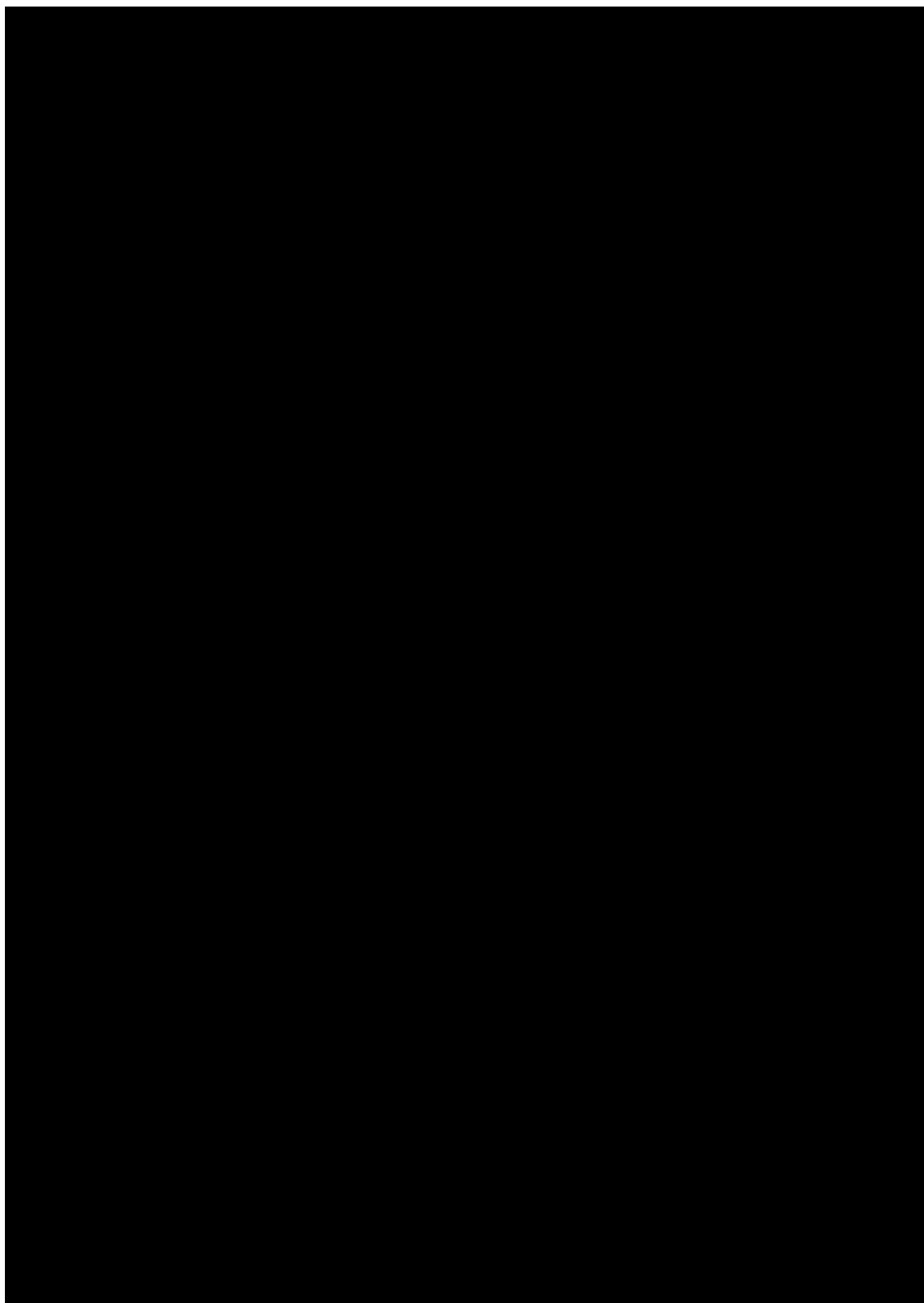


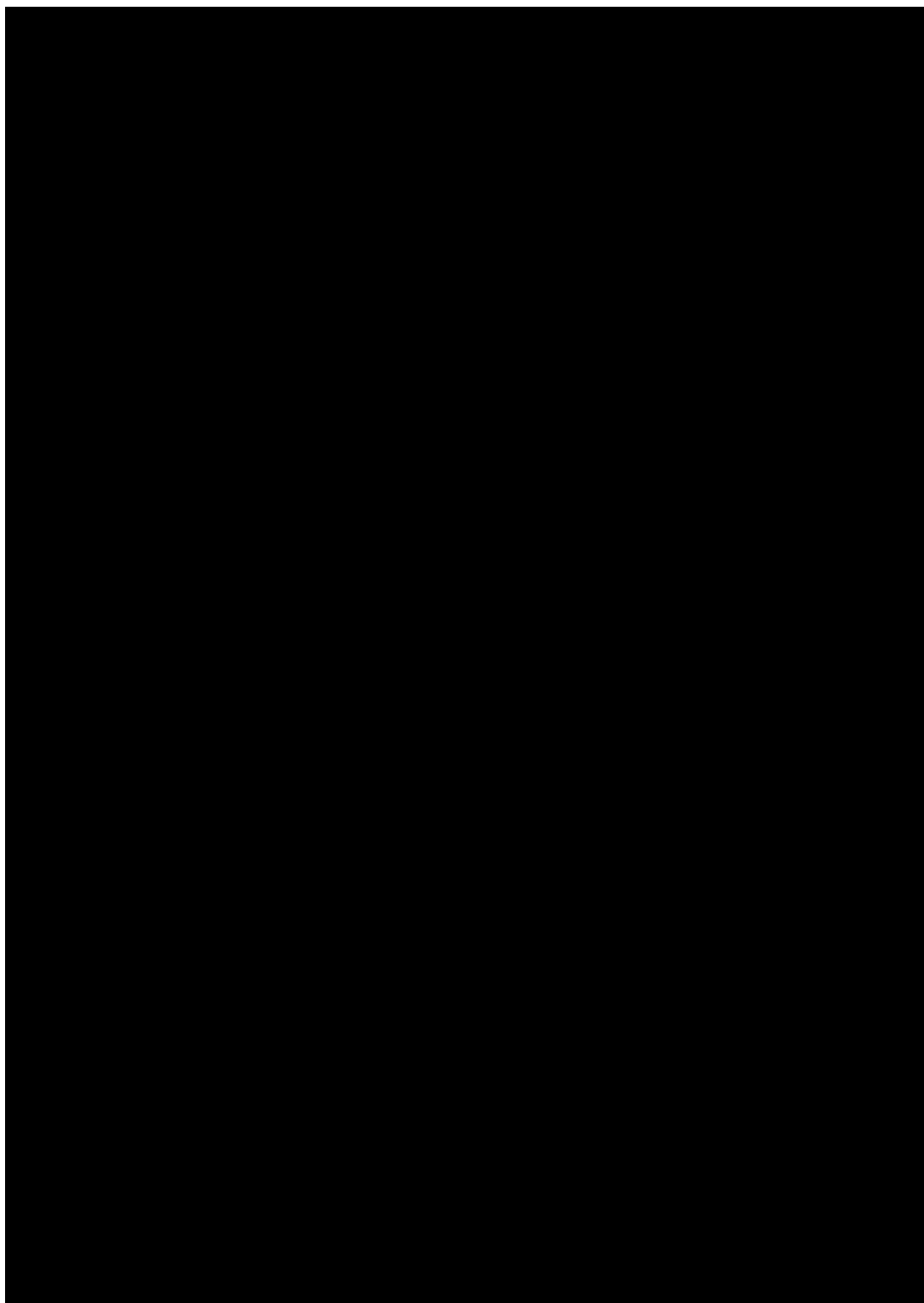


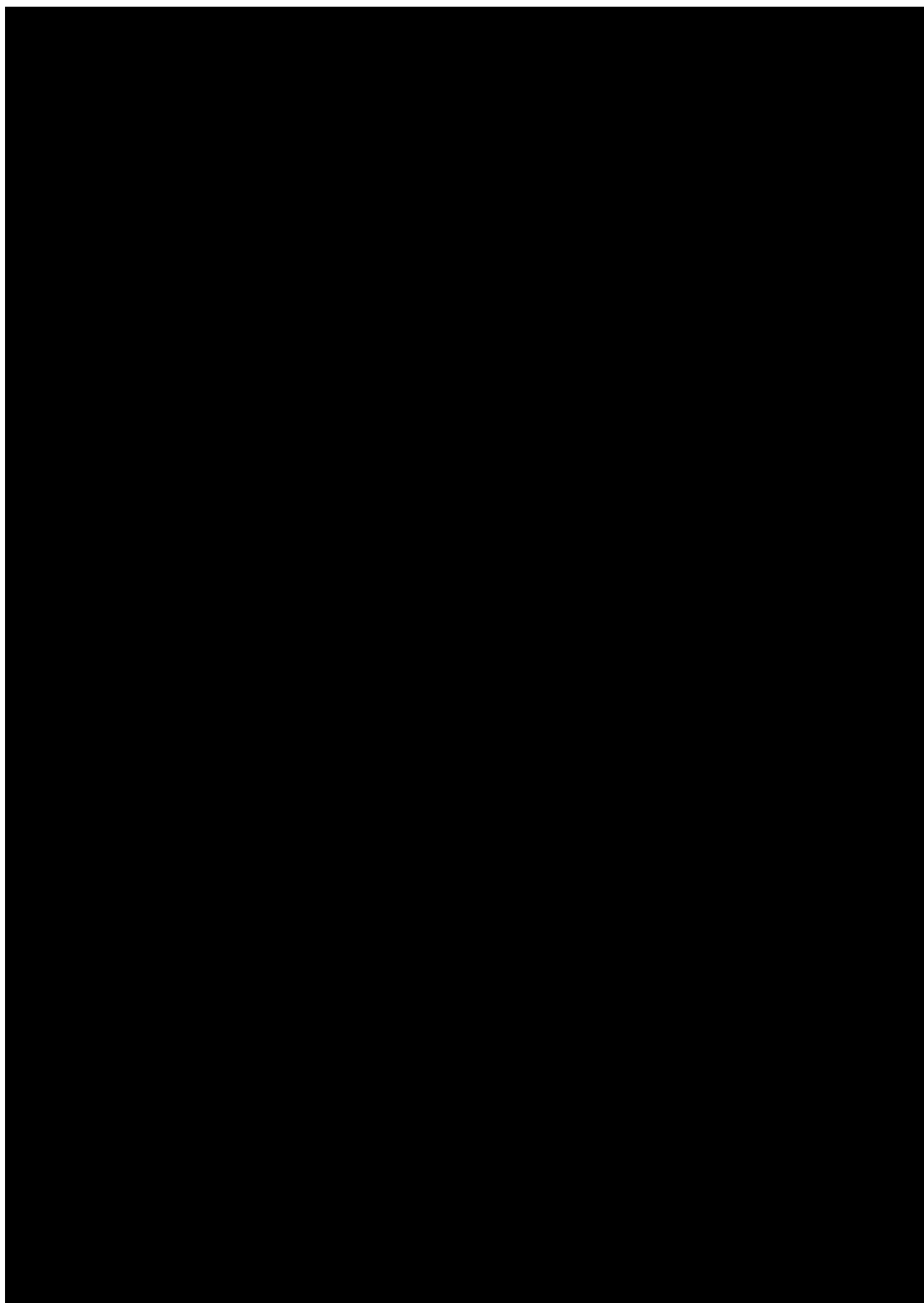


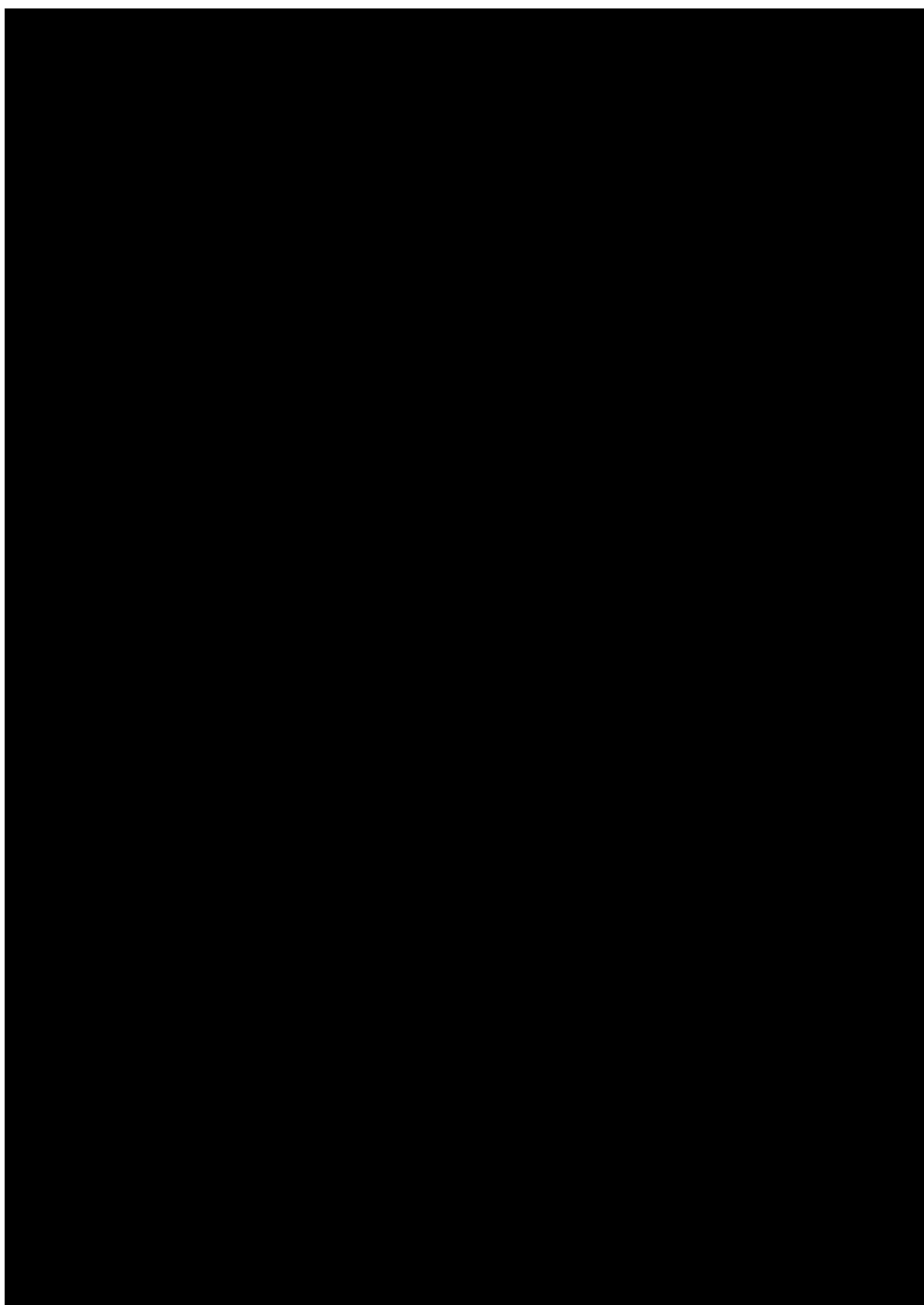




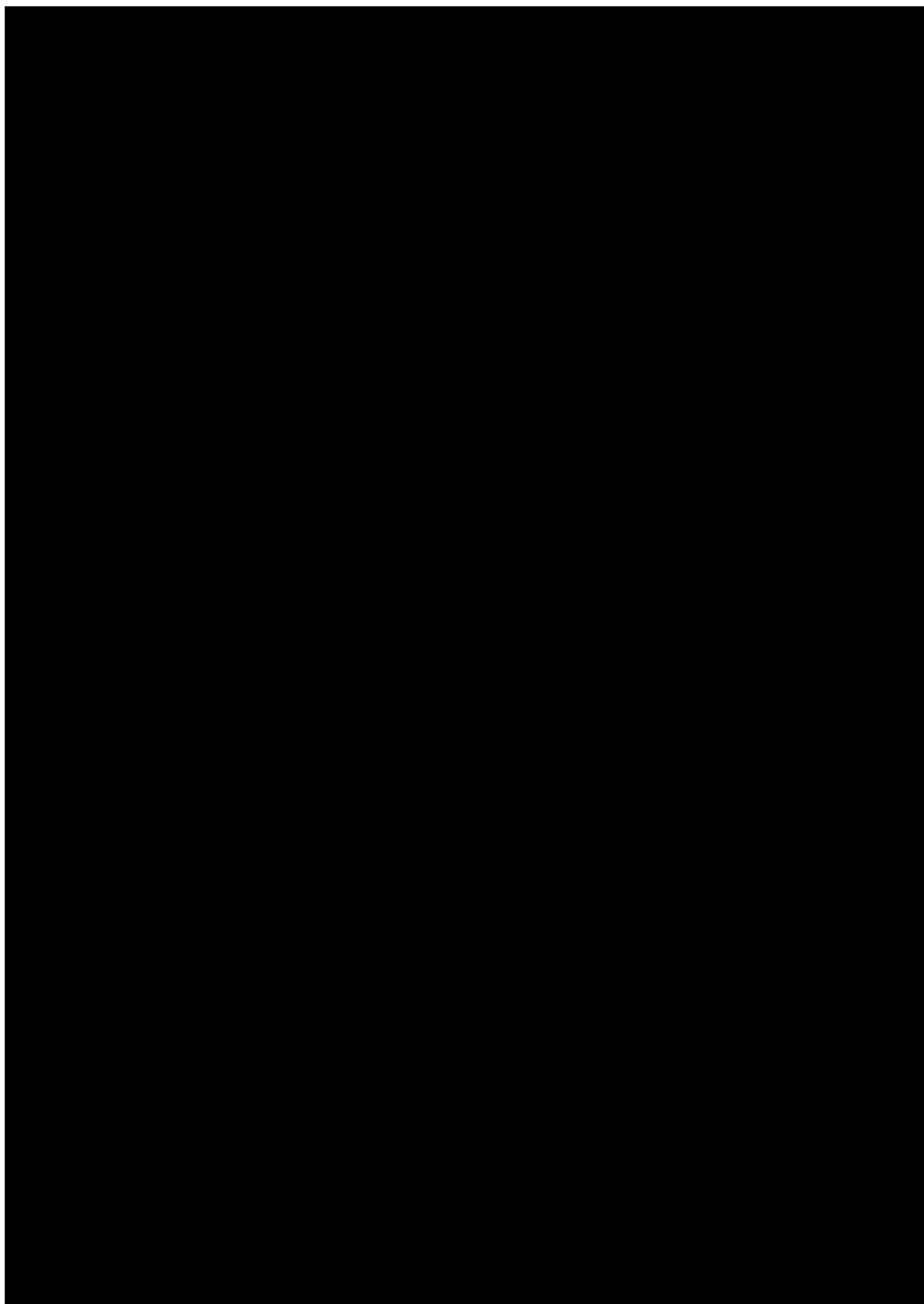












9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.1.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne narkolepsji według ICSD-3 oraz DSM-5.....	19
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia narkolepsji oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	31
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	48
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	51
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Wakix®	53
Tabela 6. Charakterystyka komparatora – metylofenidat	58
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	84

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>AOTMIT Modafinil 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację</i> , Warszawa 2019, 1-46
<i>BIP URPLWMIpB</i>	Biuletyn Informacji Publicznej, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/produkty-lecznicze/2019 (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Chakravorty 2003</i>	Chakravorty S. S., Rye D. B., <i>Narcolepsy in the Older Adult Epidemiology, Diagnosis and Management</i> , <i>Drugs Aging</i> 2003, 20 (5): 361-376
<i>ChPL Concerta®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Concerta®</i>
<i>ChPL Wakix®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix®</i>
<i>ChPL Xyrem®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyrem®</i>
<i>ChPL Actimodan®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan®</i>
<i>Douglas 1998</i>	Douglas N. J., <i>The psychosocial aspects of narcolepsy</i> , <i>Neurology</i> 1998, 50 (Suppl 1): 27-30
<i>EMA 2016</i>	European Medicines Agency, <i>Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Wakix (pitolisant) for the treatment of narcolepsy</i> , EMA/COMP/156871/2016, 19 April 2016
<i>EMA 2007</i>	European Medicines Agency, <i>Committee For Orphan Medicinal Products, Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of 1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride for the treatment of narcolepsy</i> , EMEA/COMP/246680/2007, 30 November 2007
<i>ESS 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Skala Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale - ESS)</i> , http://www.sen-institut.pl/skala_sennosci_epworth.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>FDA Ritalin® label</i>	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, Ritalin®, Ritalin-SR®</i> , 2019, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/010187s071s082,018029s041s051lbl.pdf (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Higgins 2011</i>	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, http://handbook-5-1.cochrane.org/ (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>ICD-10 2018</i>	ICD-10 Version:2016, <i>G47.4 – Narcolepsy and cataplexy</i> , http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/G47.4 (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Irfan 2017</i>	Irfan M., Schenck C. H., Howell M. J., <i>Non-Rapid Eye Movement Sleep and Overlap Parasomnias</i> , <i>Continuum (Minneapolis)</i> 2017, 23 (4): 1035-1050
<i>Jakubiak 2017</i>	Jakubiak G. K., Kamiński P. K., <i>Pitolisant jako pierwsza realizacja kliniczna nowej koncepcji leczenia narkolepsji</i> , <i>Farmacja Współczesna</i> 2017, 10: 72-77
<i>Kallweit 2017</i>	Kallweit, U., Schmidt, M., Bassetti C. L., <i>Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment</i> , <i>J Clin Sleep Med</i> 2017, 13 (5): 737-744
<i>Möller 2018</i>	Möller H.-J., <i>Możliwości i ograniczenia DSM-5 w polepszeniu klasyfikacji i diagnozy zaburzeń psychicznych</i> , <i>Psychiatr. Pol.</i> 2018, 52 (4): 611-628

MSLT 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (MSLT)</i> , http://www.sen-institut.pl/sloownik/pokaz/44.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
MWT 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Odpłatne badania snu, EEG i potencjałów wywołanych</i> , http://www.sen-institut.pl/BadaniaSnu.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Narkolepsja 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Co to jest narkolepsja?</i> , http://www.sen-institut.pl/narkolepsja_q1.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Neubauer 2009	Neubauer D. N., <i>Nowe trendy w farmakoterapii zaburzeń snu</i> , Psychiatria po Dyplomie 2009, 6 (4): 76-82
NINDS 2018	National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <i>Narcolepsy Fact Sheet</i> , https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Narcolepsy-Fact-Sheet#3201_5 (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Obwieszczenie MZ na dzień 1 stycznia 2022 r.	<i>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.</i>
PSG 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Badanie polisomnograficzne</i> , http://www.sen-institut.pl/badaniepolisomnograficzne.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Quinnell 2011	Quinnell T. G. (tłum.: Górnicz M.), <i>Narkolepsja, samoistna nadmierna senność i pokrewne schorzenia</i> , Clinical Medicine 2011, 11 (3): 282-286, https://podyplomie.pl/medycyna/10669,narkolepsja-samoistna-nadmierna-sennosc-i-pokrewne-schorzenia (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Vigil® 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 15/2019 z dnia 10 kwietnia 2019 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny</i>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Xyrem® 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 38/2018 z dnia 8 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia</i>
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Rozpoznanie narkolepsji 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>W jaki sposób rozpoznaje się narkolepsję?</i> , http://www.sen-institut.pl/narkolepsja_q8.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Ruoff 2016	Ruoff C., Rye D., <i>The ICSD-3 and DSM-5 Guidelines for Diagnosing Narcolepsy: Clinical Relevance and Practicality</i> , Curr Med Res Opin 2016,1-12 [Epub ahead of print]
Sateia 2014	Sateia M. J., <i>International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications</i> , Chest 2014, 146 (5): 1387-1394
Skalski 2017	Skalski M. (red), <i>Zaburzenia snu i czuwania, DSM-5, American Psychiatric Association, Edra Urban & Partner, Wrocław 2017</i>

<i>Thormann 2014</i>	Thomann J., Baumann C. R., Landolt H.-P., Werth E., <i>Psychomotor Vigilance Task Demonstrates Impaired Vigilance in Disorders with Excessive Daytime Sleepiness</i> , J Clin Sleep Med 2014, 10 (9): 1019-1024
<i>Thorpy 2015</i>	Thorpy M. J., Dauvilliers Y., <i>Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy</i> , Sleep Medicine 2015, 16: 9-18
<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> , Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Van Schie 2012</i>	Van Schie M. K., Thijs R. D., Fronczek R. i in., <i>Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness</i> , J. Sleep Res 2012, 21: 390-395
<i>Wichniak 2014</i>	Wichniak A., <i>Hipersomnie (nadmierna senność)</i> , Medycyna Praktyczna 2014, https://www.mp.pl/poz/psychiatria/zaburzenia_snu/100364,hipersomnie-nadmierna-sennosc.html (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Wierzbicka 2014</i>	Wierzbicka A., Wichniak A., Jernajczyk W., <i>Narkolepsja – Czy poznaliśmy wszystkie tajemnice choroby?</i> , Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych 2014, 63 (2): 245-252
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)</i> , Warszawa 2016
<i>Zawilska 2012</i>	Zawilska J. B., Woldan-Tambor A., Płocka A. i in., <i>Narkolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie</i> , Postepy Hig Med Dosw (online) 2012, 66: 771-786
Wytyczne	
<i>AASM 2021</i>	Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. <i>Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline</i> . J Clin Sleep Med. 2021;17(9):1881-1893
<i>EFNS 2004</i>	Brainin M., Barnes M., Baron J.-C. i in., <i>Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004</i> , European Journal of Neurology 2004, 11: 577-581
<i>EFNS 2006</i>	Billiard M., Bassetti C., Dauvilliers Y. i in., <i>EFNS guidelines on management of narcolepsy</i> , Eur J Neurol 2006, 13: 1035-1048
<i>EFNS 2011</i>	Billiard M., Dauvilliers Y., Dolenc-Grošelj L. i in., <i>Management of narcolepsy in adults</i> , European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition, 2011 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-18533-2, Chapter 38, 1-16
<i>ESRS/EAN/EU-NN 2021</i>	Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L i in., <i>European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children</i> . Eur J Neurol. 2021
<i>Lopez 2016</i>	Lopez R., Arnulf I., Drouot X. i in., <i>French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy?</i> , Rev Neurol (Paris) 2017, 173 (1-2): 8-18, Epub 2016 Nov 16
Rekomendacje	
<i>AWMSG 2017</i>	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Pitolisant (Wakix®) film-coated tablets Bioprojet Pharma Ltd</i> , czerwiec 2016 r.
<i>HAS 2016</i>	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, <i>pitolisant, Wakix® 4,5 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP: 34009 300 432 8 8), Wakix® 18 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP: 34009 300 432 9 5)</i> , 29 czerwca 2016 r.
<i>HAS 2016 eng</i>	Haute Autorité de Santé, <i>Brief Summary of the Transparency Committee Opinion, Wakix® (pitolisant), histamine H3 inverse agonist/antagonist</i> , czerwiec 2016 r.

<p><i>NICE 2017</i></p>	<p>National Institute for Health and Care Excellence, <i>Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant</i>, es8, 14 marca 2018 r.</p>
<p><i>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Vigil® 2019</i></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 15/2019 z dnia 10 kwietnia 2019 roku Prezesa Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny</i></p>
<p><i>SMC 2017</i></p>	<p>Scottish Medicines Consortium, <i>pitolisant (Wakix®) 4.5mg/18mg film-coated tablets (No: 1229/17)</i>, 13 stycznia 2017 r.</p>
<p><i>Stanowisko RK Vigil® 2010</i></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna, <i>Stanowisko nr 10/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie finansowania modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach wykazu leków refundowanych</i></p>
<p><i>Stanowisko RK Vigil® 2008</i></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna, <i>Stanowisko nr 67/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r. w sprawie finansowania modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych</i></p>