



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Wakix (pitolisant)
we wskazaniu:
leczenie dorosłych chorych na narkolepsję
z katapleksją lub bez
Analiza weryfikacyjna**

nr: OT.423.0.3.2023

Data ukończenia: 17.05.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności:

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

MWT	Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania (ang. Maintenance of Wakefulness Test)
rR	współczynnik częstości (ang. rate ratio)
GSD	geometryczne odchylenie standardowe (ang. geometric standard deviation)
PGO	skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności (ang. Patient Global Opinion on Efficacy)
ESS	Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale)
PSG	badanie polisomnograficzne (ang. polysomnography)
SART	test podtrzymania uwagi (ang. Sustained Attention to Response Test)
MET	metylofenidat
MDF	modafinil
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUP	tzw. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp do leku (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) (ang. compassionate use program)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EDS	nadmierna senność w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	europeski publiczny raport oceny produktu leczniczego
EQ-5D	europeski kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PIT	pitolisant
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHO UMC	– centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre)
WLF	wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44

4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	69
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
13.	Źródła.....	73
14.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.02.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.144.2023.4.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Wakix, Pitolisant, tabletki powlekane, 4,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600360;
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paryż
Francja

Wnioskodawca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
Austria, 1190,
Wiedeń

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.02.2023 r., znak PLR.4500.144.2023.4.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Wakix, (pitolisant), tabletki powlekane, 4,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600360 w ramach refundacji aptecznej.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.03.2023 r., znak OT.423.0.3.2023.4.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.04.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2022, wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analiz dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, Warszawa, 2023;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Wakix, Pitolisant, tabletki powlekane, 4,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600360
Kod ATC	N07XX11
Substancja czynna	pitolisant
Wnioskowane wskazanie	Narkolepsja z katapleksją lub bez.
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Wakix należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta 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 pacjenta na lek.</p> <p>Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTMiT:</u> „Przedmiotowy wniosek refundacyjny obejmuje jedynie dawkę 4,5 mg. Stanowi on uzupełnienie wniosku o refundację leku Wakix (pitolisant) 18 mg z 21.10.2021 r.</p>
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 neuroprzebieżńców, zwiększając uwalnianie acetylocholiny, noradrenaliny i dopaminy w mózgu. Nie stwierdzono jednak, aby pitolisant zwiększał uwalnianie dopaminy w prążkowiu, w tym w jądrze półleżącym.

Źródło: ChPL Wakix

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2016 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.12.2020 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Wakix jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. roku życia chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez
Status leku sierociego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Podlega dodatkowemu monitorowaniu (produkt leczniczy Wakix został oznaczony symbolem czarnego trójkąta). • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania a (ang. Periodic safety update reports, PSURs) oraz plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan) – działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Źródło: ChPL Wakix

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Wakix (pitolisant) był oceniany w Agencji w identycznym wskazaniu. Wniosek dotyczył prezentacji leku Wakix zawierającej 18 mg w tabletkę:

- Wakix, Pitolisantum, Tabletki powlekane, 18 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600377.

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę.
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Narkolepsję z katapleksją lub bez.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie leku Wakix jest węższe od wskazania zarejestrowanego. W styczniu w 2023 r. populację, w której lek Wakix może być stosowany, rozszerzono o młodzież i dzieci od 6. roku życia ze stwierdzoną narkolepsją z katapleksją lub bez.

Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie dorosłych pacjentów.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Wakix (pitolisant), w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę przy ryczałtowej odpłatności pacjenta.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wskazuje, że „Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Wakix nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją pitolisantu może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Wakix do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.”

Biorąc pod uwagę, że wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Wakix w ramach refundacji aptecznej w dotąd nier refundowanym wskazaniu utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla pitolisantu jest uzasadnione.

Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Narkolepsja (ICD-10 G47.4 – narkolepsja z katapleksją) jest chorobą należącą do hipersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Cechuje się występowaniem nadmiernej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych.

Katapleksja polega na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości. Do czynników wyzwalających należą gniew, śmiech, zaskoczenie, wysiłek fizyczny.

Termin paraliż przysenny oznacza porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się. Omamy hipnagogiczne to żywe marzenia sennie, które występują w czasie zasypania, natomiast omamy hipnopompiczne pojawiają się w półśnie przed wybudzeniem. Omamy mogą mieć charakter wzrokowy, słuchowy lub czuciowy.

Źródło: Jakubiak 2017, Wierzbicka 2014

Rozpoznanie

Klasyfikacja zaburzeń snu rozróżnia dwa typy narkolepsji:

- typ I (narkolepsja z katapleksją lub narkolepsja bez katapleksji, ale z obniżonym poziomem hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym)
- typ II (narkolepsja bez katapleksji z prawidłowym lub niepotwierdzonym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego poziomem hipokretyny)

Według zaleceń ICSD-3, u pacjenta z podejrzeniem narkolepsji należy wykonać badanie PSG, na podstawie którego 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 badania MSLT, w czasie którego na podstawie pięciokrotnego zapisu ocenia się średnią latencję snu oraz występowanie zaśnięcia stadium REM (ang. sleep onset REM period, SOREMP). Kryteria diagnostyczne narkolepsji są spełnione, gdy średnia latencja snu jest krótsza niż 8 min, a w co najmniej dwóch testach wystąpi SOREMP. W przypadku narkolepsji z katapleksją badanie MSLT może być zastąpione badaniem poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w przypadkach narkolepsji bez katapleksji oznaczenie poziomu hipokretyny jest traktowane jako różnicujące typ I narkolepsji od typu II.

Źródło: Wierzbicka 2014

Etiologia

Etiologia i patogeneza W oparciu o zgromadzone dotychczas dane uważa się, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w sporadycznej narkolepsji, ale nie są wystarczające do wywołania choroby

Źródło: Zawilska 2012

Epidemiologia

Ogólna częstość występowania narkolepsji z katapleksją wynosi 0,02–0,18%, z pewnymi różnicami między określonymi populacjami. Częstość występowania narkolepsji w populacji ogólnej USA i większości państw europejskich ocenia się na ok. 50/100 tys. osób, szacunkowo na narkolepsję w Polsce choruje zatem 15–20 tys. Osób. Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na wiek adolescencji (druga dekada życia). Prawdopodobnie nieco częściej występuje u mężczyzn, w porównaniu z kobietami.

Źródło: Jakubiak 2017, Wierzbicka 2014

Objawy kliniczne, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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 (sleep onset REM – SOREM), katapleksja, omamy przysenne, porażenie przysenne.

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym należy podkreślić, że katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą, która wpływając na większość aspektów życia pacjenta, w tym naukę, aktywność zawodową, uprawianie sportu, życie rodzinne i towarzyskie, prowadzi do wielopłaszczyznowej niepełnosprawności.

Napad katapleksji trwa zwykle kilka-kilkanaście sekund, rzadko kilka minut. Zmniejszenie napięcia może obejmować wszystkie grupy mięśni poprzecznie prążkowanych (z wyjątkiem mięśni oddechowych i gałkoruchowych) lub tylko niektóre partie mięśni; częściej twarzy, żuchwy i szyi niż rąk i nóg. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane. Najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, żuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymany przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów.

Źródło: OT.4311.1.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 5. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Narkolepsja bez katapleksji			
dr n. med. Aleksandra Wierzbicka-Wichniak			
ok. 150	15-20	70%	Dane szacowane są na podstawie liczby nowych osób zgłaszających się do Poradni Neurologicznej i Poradni Zaburzeń Snu IPiN oraz liczby chorych diagnozowanych w IPiN, z rozpoznaniem potwierdzonym badaniami neurofizjologicznymi
Narkolepsja z katapleksją			
dr n. med. Aleksandra Wierzbicka-Wichniak			
ok. 700	40-50	80%	Dane szacowane są na podstawie liczby nowych osób zgłaszających się do Poradni Neurologicznej i Poradni Zaburzeń Snu IPiN oraz liczby chorych diagnozowanych w IPiN, z rozpoznaniem potwierdzonym badaniami neurofizjologicznymi

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) <https://ptneuro.pl>;
- EAN (The European Academy of Neurology) <https://www.ean.org/>;
- AAN (American Academy of Neurology) <https://aan.com/>;

- ASENT (The American Society for Experimental NeuroTherapeutics) <https://asent.org/>;
- AASM (American Academy of Sleep Medicine) <https://aasm.org/>;
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) <https://nice.org.uk.uk/>
- strony towarzystw naukowych związanych z zaburzeniami snu:
 - PTBS (Polskie Towarzystwo Badań nad Snem) (<http://www.medycynasnu.pl/>);
 - ESRS (European Sleep Research Society) <https://esrs.eu/jsr-guidelines/>;
 - WSS (World Sleep Society) <http://worldsleepsociety.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w 10.05.2023 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, skupiając się na wytycznych od 2016 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *narcolepsy, cataplexy, excessive daytime sleepiness, Wakix, pitolisant, guidelines, consensus*. W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 5 dokumentów stanowiących rekomendacje międzynarodowe i wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych (najnowszych – ostatnich 6 lat) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>UpToDate 2023 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>Większość pacjentów z narcolepsją wymaga stosowania leków w celu podtrzymania czuwania. Obecnie dostępnych jest wiele skutecznych leków poprawiających czujność, jednak przeprowadzono dla nich niewiele badań porównawczych. Dobór terapii powinien być indywidualny, oparty na analizie czynników obejmujących nasilenie objawów, choroby współistniejącej, skuteczność terapii, działania niepożądane i koszty leków.</p> <p><i>Senność łagodna do umiarkowanej</i></p> <p>U pacjentów z łagodną do umiarkowanej sennością zalecamy w I linii modafinil. Alternatywnie można rozważyć: armodafinil, pitolisant i solriamfetol. Wskazanie modafinilu jako pierwszego wyboru wynika z dużego doświadczenia stosowania leku oraz jego wysoką tolerancją.</p> <p><i>Ciężka/upośledzająca senność</i></p> <p>U pacjentów z ciężką i upośledzającą sennością, z lub bez katapleksji, zalecamy w I linii oksybatem względem innych leków pobudzających. Pozwala on na uzyskanie najwyższej szansy na optymalną kontrolę objawów w monoterapii u pacjentów z ciężkimi objawami, pomimo mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa i wyższych kosztów. Alternatywy dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii oksybatem, obejmują: solriamfetol, umiarkowane do dużych dawek metylofenidatu lub amfetaminy oraz kombinacje tych leków.</p> <p><i>Katapleksja rezydualna</i></p> <p>U pacjentów z łagodną do umiarkowanej sennością, którzy dobrze reagują na lek pobudzający pierwszego rzutu, lecz występuje u nich katapleksja z zakłóceniami, zalecamy dodanie serotonergicznego leku przeciwdepresyjnego o działaniu antykatapleksyjnym, np. wenlafaksyny. Alternatywą dla leków przeciwdepresyjnych jest dodanie lub zmiana na pitolisant.</p> <p>W przypadku cięższej katapleksji, której zwykle towarzyszy ciężka senności, dodajemy lub zmieniamy lek na oksybaty.</p>
<p>EAN/ESRS/EU-NN 2021 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w narcolepsji u dorosłych i dzieci.</p> <p>U wszystkich pacjentów zalecane są planowane drzemki w ciągu dnia. Interwencje nielekowe powinny być zastosowane przed rozpoczęciem farmakoterapii.</p> <p>Nadmierna senności dzienna (ang. excessive daytime sleepiness, EDS)</p> <p><u>I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modafinil • pitolisant • solriamfetol <p>Zapewnić optymalne dawkowanie i dostosowanie dawki. W razie częściowej lub braku skuteczności po 4-6 tygodniach zmienić na inny lek I linii. W przypadku dalszej nieskuteczności zmienić na leczenie II linii.</p> <p><u>II linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pitolisant oraz modafinil/solriamfetol • hydroksymaślan sodu oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy • hydroksymaślan sodu lub metylofenidat lub pochodne amfetaminy <p>Nadmierna senności dzienna (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) z katapleksją u dorosłych:</p> <p><u>I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymaślan sodu • pitolisant (katapleksja od łagodnej do umiarkowanej) • wenlafaksyna/klomipramina oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • hydroksymaślan sodu oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy <p>Zapewnić optymalne dawkowanie i dostosowanie dawki. W razie częściowej lub braku skuteczności po 4-6 tygodniach zmienić na leczenie II linii.</p> <p><u>II linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmienić hydroksymaślan sodu na wenlafaksynę/klomipraminę lub odwrotnie • hydroksymaślan sodu, wenlafaksyna/klomipramina oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy • zmienić wenlafaksynę/klomipraminę na inny lek przeciwdepresyjny <p>Nadmierna senności dzienna (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) z katapleksją i zaburzenia snu nocnego (ang. disturbed nighttime sleep, DNS) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymaślan sodu • hydroksymaślan sodu i/lub wenlafaksyna/klomipramina oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy • modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy, • wenlafaksyna/klomipramina oraz niebenzodiazepiny (wyłącznie wyjątkowo i krótkoterminowo) <p>Przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem hydroksymaślanu sodu ocenić występowanie bezdechu sennego. Stosowanie solriamfetolu na podstawie badań klinicznych, skąpa praktyka kliniczna.</p> <p><i>Rekomendacje i ocena dowodów naukowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>modafinil – silna rekomendacja za, średnia jakość dowodów w EDS, silna rekomendacja przeciw, słabe dowody w katapleksji</i> • <i>pitolisant – silna za w EDS, słaba za w katapleksji, średnie dowody w obu wskazaniach</i> • <i>hydroksymaślan sodu – silna za w EDS, katapleksji i DNS, średnie dowody we wszystkich wskazaniach</i> • <i>solriamfetol – silna za EDS, silna przeciw w katapleksji, średnie dowody w obu wskazaniach</i> • <i>wenlafaksyna / klomipramina / inne leki przeciwdepresyjne – silna za w katapleksji (wyłącznie na podstawie opinii eksperckich), słabe dowody</i> • <i>pochodne amfetaminy – słaba za w EDS, silna przeciw w katapleksji, słabe dowody w obu wskazaniach</i> • <i>metylofenidat – słaba za, bardzo słabe dowody w EDS, silna przeciw w katapleksji, brak danych</i> • <i>zolpidem/zopiklon (niebenzodiazepiny) – słaba przeciw, słabe dowody w DNS (przewlekłe stosowania nie jest zalecane)</i>
<p>ASENT 2021 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii farmakologicznej i behawioralnej narkolepsji.</p> <p>Zalecenia dotyczące nadmiernej senności dziennej u dorosłych:</p> <p><u>I linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modafinil • armodafinil • pitolisant • hydroksymaślan sodu • solriamfetol <p><u>II linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metylofenidat • dekstroamfetamina • Adderall • Evekeo <p>Zalecenia dotyczące katapleksji u dorosłych:</p> <p><u>I linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymaślan sodu • pitolisant <p><u>II linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wenlafaksyna • fluoksetyna • klomipramina • citalopram
<p>AASM 2021 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej leczenia ośrodkowych zaburzeń senności.</p> <p>Leczenie dorosłych pacjentów z narkolepsją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest stosowanie modafinilu (rekomendacja silna) • zalecane jest stosowanie pitolisantu (rekomendacja silna) • zalecane jest stosowanie hydroksymaślanu sodu (rekomendacja silna) • zalecane jest stosowanie solriamfetolu (rekomendacja silna)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																				
	<ul style="list-style-type: none"> sugerowane jest stosowanie dekstroamfetaminy (rekomendacja warunkowa) sugerowane jest stosowanie armodafinilu (rekomendacja warunkowa) sugerowane jest stosowanie metylofenidatu (rekomendacja warunkowa) <p>Podsumowanie zalecanych interwencji w populacjach osób dorosłych.</p> <table border="1" data-bbox="395 383 1444 763"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th rowspan="2">Siła rekomendacji</th> <th colspan="4">Wyniki krytyczne wykazujące klinicznie znaczącą poprawę*</th> </tr> <tr> <th>EDS</th> <th>Katapleksja</th> <th>Ciężkość choroby</th> <th>Jakość życia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Modafinil</td> <td>silna</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Pitolisant</td> <td>silna</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hydroksymaślan sodu</td> <td>silna</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Solriamfetol</td> <td>silna</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Armodafinil</td> <td>warunkowa</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dekstroamfetamina</td> <td>warunkowa</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Metylofenidat</td> <td>warunkowa</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Ryzyko wypadków i wyniki w pracy/szkole/obecność w szkole były krytycznymi wynikami</p>	Interwencja	Siła rekomendacji	Wyniki krytyczne wykazujące klinicznie znaczącą poprawę*				EDS	Katapleksja	Ciężkość choroby	Jakość życia	Modafinil	silna	X		X	X	Pitolisant	silna	X	X	X		Hydroksymaślan sodu	silna	X	X	X		Solriamfetol	silna	X		X	X	Armodafinil	warunkowa	X		X		Dekstroamfetamina	warunkowa	X	X			Metylofenidat	warunkowa			X	
Interwencja	Siła rekomendacji			Wyniki krytyczne wykazujące klinicznie znaczącą poprawę*																																																	
		EDS	Katapleksja	Ciężkość choroby	Jakość życia																																																
Modafinil	silna	X		X	X																																																
Pitolisant	silna	X	X	X																																																	
Hydroksymaślan sodu	silna	X	X	X																																																	
Solriamfetol	silna	X		X	X																																																
Armodafinil	warunkowa	X		X																																																	
Dekstroamfetamina	warunkowa	X	X																																																		
Metylofenidat	warunkowa			X																																																	
<p>Madscape 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w narkolepsji. Środki nefarmakologiczne obejmują higienę snu, na przykład: utrzymanie regularnego harmonogramu snu (zwykle 7,5-8 godzin snu na noc), zaplanowane drzemki w ciągu dnia.</p> <p>Leczenie farmakologiczne nadmiernej senności w narkolepsji obejmuje leki pobudzające takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> metylofenidat modafinik armodafinil amfetaminy solriamfetol kodeina (u pacjentów, dla których leczenie lekami pobudzającymi jest problematyczne) <p>Leczenie farmakologiczne katapleksji obejmuje następujące leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> hydroksymaślan sodu leki przeciwdepresyjne (np. klopiramina i fuluoksetyna; zastosowanie pozarejestryjne) <p>Pitolisant jest opcją terapeutyczną wskazaną w przypadku nadmiernej senności w ciągu dnia u dorosłych z narkolepsją.</p>																																																				
<p>Lopez 2016 Konsensus ekspertów (Francja)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w narkolepsji.</p> <p><u>Leczenie behawioralne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaplanowane drzemki są skuteczne w redukowaniu nadmiernej senności dziennej (NSD) w narkolepsji (C); Zaplanowane drzemki oraz zastosowanie zdrowych nawyków snu są rekomendowane jako dodatek do leczenia farmakologicznego NSD w narkolepsji (C). <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>Modafinil</p> <ul style="list-style-type: none"> Modafinil jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (A); Modafinil stanowi leczenie pierwszego rzutu w tym wskazaniu (C); Ocena chorego przed wdrożeniem terapii obejmuje przeprowadzenie osobistego i rodzinnego wywiadu sercowo-naczyniowego, a także wykonanie elektrokardiogramu (C); Ciśnienie krwi i częstość akcji serca powinny być monitorowane co trzy miesiące (C). <p>Metylofenidat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metylofenidat jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (B); Ze względu na mniejszy stosunek korzyści do ryzyka względem modafinilu, metylofenidat powinien być zwykle przepisywany po niepowodzeniu leczenia modafinilem, chociaż pewne wyjątki mają zastosowanie (C); Ocena chorego przed wdrożeniem terapii obejmuje przeprowadzenie osobistego i rodzinnego wywiadu sercowo-naczyniowego, a także wykonanie elektrokardiogramu (C); Ciśnienie krwi i częstość akcji serca powinny być monitorowane co trzy miesiące (C). <p>Hydroksymaślan sodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hydroksymaślan sodu jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (A); Hydroksymaślan sodu może być leczeniem pierwszego rzutu w NSD w narkolepsji typu 1 (C); Ocena chorego przed wdrożeniem terapii obejmuje przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku nieleczzonego bezdechu sennego, parasomnii oraz ocenę psychiatryczną w kierunku depresji (C). 																																																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pitolisant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pitolisant jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (A); • Pitolisant może być leczeniem pierwszego rzutu w NSD w narkolepsji typu 1 (C). <p>Mazindol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mazindol i deksroamfetamina są skuteczne w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (B); • Dekstroamfetamina jest ostatnią linią leczenia NSD w narkolepsji typu 1 (C). <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i> <i>A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz</i> <i>B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i> <i>C – opinia ekspertów i/ lub dane z badań prowadzonych na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów klinicznych</i></p>

Wszystkie wytyczne wskazują pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności dziennej w I linii leczenia. Dodatkowo we wszystkich wytycznych pitolisant rekomendowany jest u pacjentów z katapleksją. Jako inne opcje terapeutyczne narkolepsji w I linii wytyczne wymieniają modafinil (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021, Madscape 2020, Lopez 2016), hydroksymaślan sodu (ASENT 2021, AASM 2021, Lopez 2016), metylofenidat (Madscape 2020, Lopez 2016) oraz solriamfetol (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021, Madscape 2020). W leczeniu narkolepsji z katapleksją rekomenduje się także hydroksymaślan sodu (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/ albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku refundacji			
Narkolepsja bez katapleksji						
dr n. med. Aleksandra Wierzbicka-Wichniak	modafinil	20%	10%		X	Lek dostępny w Polsce dopiero od września 2021; nie refundowany
	metylofenidat	75%	10%	X		Lek stosowany poza wskazaniami, nie refundowany w Polsce, obciążony działaniami niepożądanymi
	brak leków	5%				
Narkolepsja z katapleksją						
dr n. med. Aleksandra	modafinil	20%	10%		X	jw.
	metylofenidat	75%	10%	X		jw.

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/ albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku refundacji			
Wierzbicka-Wichniak	Leki przeciwdepresyjne o różnych mechanizmach działania stosowane jako leki przeciukataplektyczne (SSRI, SNRI, trójpierścieniowe)	70-75%%	30-35%	X		Leki stosowane poza wskazaniami, nie refundowane w narkolepsji

Dr. n. med. Aleksandra Wierzbicka-Wichniak, zapytana o fakt stosowania w polskiej praktyce klinicznej leków przeciwdepresyjnych – selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny udzieliła następującej odpowiedzi:

„Leki przeciwdepresyjne o podanym mechanizmie działania są stosowane wyłącznie w narkolepsji typu 1, z katapleksją. Zmniejszają liczbę i intensywność epizodów katapleksji, zwłaszcza na początku leczenia. Niestety, u ok. 70% chorych dochodzi do nabycia tolerancji na tego typu leki i wymagane jest zwiększanie dawek lub zamiana na inny lek przeciwdepresyjny. Modyfikacje lekowe często są nieudane i obciążające dla pacjenta.

Należy zwrócić uwagę, że w Polsce leki przeciwdepresyjne są jedynym wyborem w leczeniu katapleksji. W innych krajach są stosowane jako leki 2 linii lub w ogóle nie są stosowane (poza wenlafaksyną, uznaną przez towarzystwa naukowe). W większości krajów Europy zachodniej i USA lekami 1 linii w narkolepsji z katapleksją są: pitolisant i hydroksymaślan sodu (oba niedostępne w Polsce). Wszystkie stosowane w Polsce leki przeciwdepresyjne nie mają rejestracji we wskazaniu narkolepsja i nie są refundowane w tym wskazaniu”.

Komentarz analityka Agencji: na podstawie uzyskanej, przedstawionej powyżej opinii eksperta, analitycy Agencji uważają za zasadne uwzględnienie leków przeciwdepresyjnych SSRI i SNRI jako komparatorów w subpopulacji dorosłych pacjentów z narkolepsją z katapleksją.

Ekspert kliniczna, ankietowana przez Agencję, wskazała potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu (brak leków refundowanych we wskazaniu narkolepsja, brak dostępności leczenia 1 linii), a także rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji. Ekspert nie wskazała potencjalnych problemów wynikających ze stosowania ocenianej technologii. W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta.

Tabela 8. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję

Ekspert oraz pełniona funkcja	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów wnioskowanej populacji.
dr. n. med. Aleksandra Wierzbicka-Wichniak Starszy asystent w Zakładzie Neurofizjologii Klinicznej w Ośrodku Medycyny Snu	<ul style="list-style-type: none"> Brak w Polsce leków ze wskazaniem narkolepsja (poza modafinilem, dostępnym dopiero od września 2021, przy czym jest on nier refundowany, koszt miesięczny 400-800 zł). Żaden lek nie jest refundowany we wskazaniu narkolepsja w Polsce. Brak dostępności do leków uznanych przez towarzystwa międzynarodowe za terapie 1 linii na świecie, zwłaszcza w narkolepsji z katapleksją. Do tych leków należy pitolisant (technologia oceniana i hydroksymaślan sodu). Polska jest jedynym krajem w Europie Środkowo-Zachodniej, w którym leki uznane za pierwszego wyboru w leczeniu narkolepsji 	<ul style="list-style-type: none"> Oceniana technologia może przynieść wyłącznie korzyści dla pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie liczby ośrodków diagnostycznych, dysponujących metodami nerufizjologicznymi (polisomnografia, wielokrotny test latencji snu) oraz wykwalifikowanym personelem. Podwyższenie finansowania hospitalizacji pacjentów z narkolepsją. Możliwość rozliczania drogich procedur (polisomnografia) przez oddziały/kliniki psychiatryczne (w Polsce istnieją ośrodki zajmujące się medycyną snu w ramach szpitali psychiatrycznych. Zasady finansowania tych oddziałów/klinik nie pozwalają na rozliczenie drogich procedur.) Wprowadzenie na rynek apteczny leków uznanych za terapie 1 linii w leczeniu narkolepsji: pitolisant,

	są niedostępne, a dostępne leki 2 linii nie są refundowane		hydroksymaślan sodu z możliwością refundacji. <ul style="list-style-type: none"> • Refundacja już obecnych na rynku aptecznym w Polsce leków, zwłaszcza modafinilu
--	--	--	---

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz 2023.29), obecnie żaden lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

W 2018 r. przedmiotem oceny Agencji była substancja czynna modafinil we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny. Zlecenie dotyczyło zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg; Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg; Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg; Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg; Modalert (modafinil), tabl. 200 mg. Produkty lecznicze otrzymały pozytywne stanowisko RP (nr 18/2019 z dnia 11 marca 2019 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (nr 18/2019 z dnia 11 marca 2019 roku).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Metylofenidat (MET) Modafinil (MDF) Hydroksymaślan sodu	<p>„Ze względu na brak dostępności polskich wytycznych klinicznych, w celu zweryfikowana praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez.</p> <p>[Redacted]</p> <p>Należy podkreślić, że leki przeciwdepresyjne stosowane w narkolepsji z katapleksją nie mogą być rozważane jako komparatory dla pitolisantu, ponieważ leki te nie są zarejestrowane w terapii narkolepsji oraz nie są refundowane we wnioskowanej populacji chorych.</p> <p>[Redacted]</p> <p>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, modafinil i hydroksymaślan sodu.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wnioskodawca jako komparatory przyjął technologie medyczne wymieniane przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne, poza jedną, stanowiącą leki przeciwdepresyjne SSRI i SNRI. Zdaniem analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie leków przeciwdepresyjnych SSRI i SNRI jako komparatorów w subpopulacji dorosłych pacjentów z narkolepsją z katapleksją.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Porównanie bezpośrednie			
Populacja	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez ≥ 18 . r.ż.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hipersomnię idiopatyczną, populacja pediatryczna.	Brak uwag.
Interwencja	<p>Pitolisant stosowany zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Wakix:</p> <p>Lek 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. Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.</p>	Inna niż wymieniona.	<p>Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.</p> <p>Przedmiotowy wniosek refundacyjny obejmuje jedynie lek Wakix w postaci tabletek powlekanych 18 mg. Szczegółowy opis konsekwencji tego założenia przedstawiono w rozdz. 3.1.1.6 AWA</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<p><u>Metylofenidat</u> stosowany w dawkach z zakresu 10-60 mg/dobę stale lub doraźnie.</p> <p>Ze względu na brak zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających MET w Polsce we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez, dawkowanie przedstawiono na podstawie informacji przedstawionych w <i>Analizie problemu decyzyjnego Wakix</i>, w tym uzyskanych z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych</p> <p>modafinil stosowany zgodnie z obowiązującą <i>ChPL Actimodan</i>; hydroksymaślan sodu stosowany zgodnie z obowiązującą <i>ChPL Xyrem</i></p>	Niezgodne z założonymi.	<p>Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, na etapie doboru komparatora należy uwzględnić wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Agencja pismem znak OT.423.0.3.2023.4.MC ws. niespełnienia wymagań minimalnych analiz poprosiła wnioskodawcę o uwzględnienie jako komparatora leków przeciwdepresyjnych SSRI oraz SNRI, wymieniane wśród wytycznych klinicznych oraz przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję.</p> <p>Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych odmówił uwzględnienia leków przeciwdepresyjnych..</p>
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatora włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d (nie dotyczy)	Brak uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Zakładano także uwzględnienie wyników z analiz <i>post-hoc</i>, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji..</p>	Niezgodne z założonymi, dotyczące farmakokinetyki.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania II fazy.	Brak uwag.
	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań pierwotnych lub zawierające dodatkowe wyniki do badań pierwotnych opublikowanych w pełnym tekście 	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim <u>Komentarz wnioskodawcy:</u> Do analizy nie włączono wyników zbiorczych z różnych badań.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag.
Porównanie pośrednie			
Populacja	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez ≥18. r.ż.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hipersomnię idiopatyczną, populacja pediatryczna.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Metylofenidat stosowany w dawkach z zakresu 10-60 mg/dobę stale lub doraźnie. Ze względu na brak zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających MET w Polsce we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez, dawkowanie przedstawiono na podstawie informacji przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego Wakix [REDACTED]	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory/ Wspólna referencja	Placebo. Modafinil. Dowolny w przypadku badań, dla których uwzględniano wyłącznie wyniki z ramienia chorych stosujących MET. Komentarz wnioskodawcy: w przypadku braku odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla PIT vs MET, włączano dowolne badania dla MET, które umożliwiłyby wykonanie zestawienia wyników z badaniami RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne) lub jednoramiennymi dla PIT włączonymi we wcześniejszym etapie wyszukiwania.	Nie zgodne z założonymi.	W pierwotnej wersji analizy wnioskodawca jako komparator uwzględnił tylko metylofenidat. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych OT.4230.20.2021.ASz.2 przedstawił wyniki porównania z modafinilem i hydroksymaślanem sodu.
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> 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. Komentarz wnioskodawcy: zakładano także uwzględnienie wyników z analiz post-hoc, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Nie zgodne z założonymi, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Brak uwag.
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań pierwotnych lub zawierające dodatkowe wyniki do badań pierwotnych opublikowanych w pełnym tekście.	Nie zgodne z założonymi.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).		
Inne	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag.

* w przypadku abstraktów konferencyjnych zawierających te same dane, a opublikowane w ramach innych czasopism konferencyjnych, uwzględniano najnowsze abstrakty

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, przeprowadzonym w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Ponadto, szukano doniesień naukowych dotyczących zastosowania PIT w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Jako datę wyszukiwania podano 26.01.2022 r. W ramach uzupełnienia analiz zgodnie z prośbą zawartą w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca zaktualizował przegląd. Ostateczna data przeglądu systematycznego wnioskodawcy to 18.04.2023 r.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH oraz Emtree. W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenie słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby, ostateczna selekcja była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności między analitykami w trakcie wyboru pełnych tekstów wyniósł 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.03.2023 r.

Wnioskodawca, w ramach aktualizacji analiz, uwzględnił wszystkie odnalezione przez analityków w ramach wyszukiwania własne publikacje – przegląd systematyczny z analizą Chien 2022 oraz badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania leku Wakix w rzeczywistej praktyce - Figorilli 2022.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

- HARMONY I – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, dotyczące porównania PIT stosowanego w dawkach od 10 do 40 mg/dobę względem placebo (hipoteza superiority w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego) oraz względem modafinilu w dawkach od 100 do 400 mg/dobę (hipoteza non-inferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego) u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, okres obserwacji wyniósł 8 tygodni;
- HARMONY CTP – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa PIT stosowanego w dawkach od 5 do 40 mg/dobę względem PLC w czasie 7 tygodni u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją;
- HARMONY III – badanie jednoramienne, eksperymentalne, otwarte, dotyczące długoterminowej (1 rok) skuteczności i bezpieczeństwa PIT, stosowanego w dawkach 5-40 mg/dobę u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.
- PEACE – nieopublikowane w pełnym tekście jednoramienne badanie, w którym oceniano bezpieczeństwo terapii pitolisantem, który dostępny był dla chorych w ramach rozszerzonego dostępu. W analizie przedstawiono wyniki dla analizy śródkresowej, obejmujące okres do października 2018 r.;
- PASS – jednoramienne, obserwacyjne, otwarte nieopublikowane w pełnym tekście badanie, którego koniec zaplanowano na 2023 rok. Celem badania jest ocena bezpieczeństwa stosowania pitolisantu w ramach rutynowej praktyki klinicznej.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania CUP France oraz CUP Germany. Badania zostały opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego i dotyczyły stosowania PIT w ramach programu *compassionate use*. Do analizy włączono także 7 przeglądów systematycznych Lehert 2018, Romigi 2018, Calik 2017, Kallweit

2017, Fabara 2021, Lehert 2020, Wang 2021. Na podstawie przeglądu Lehert 2018 wnioskodawca przedstawił porównanie PIT względem hydroksymaślanu sodu, natomiast na podstawie przeglądu Lehert 2020 przedstawiono dodatkowe porównanie dla PIT względem modafinilu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośredniego porównujących skuteczność i bezpieczeństwo PIT z MET. Dodatkowo ze względu na wysoką heterogeniczność badań nie było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego, w związku z czym w AKL wnioskodawcy przedstawiono zestawienie wyników dla tego porównania. Wyniki MET zostało przedstawione na podstawie badania Reinish 1995 – badanie obserwacyjne, retrospektywne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MET względem selegiliny u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

W AWA przedstawiono wyniki z badań HARMONY I, HARMONY III, PASS przeglądów Lehert 2018 i Zhan 2023 oraz badań CUP France i CUP Germany.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
<p>HARMONY I Dauvilliers 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Bioprojet, Francja</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne, fazy III <u>Typ hipotezy:</u> - <i>superiority</i> dla porównania PIT vs PLC - <i>non-inferiority</i> dla porównania PIT vs MOD (dla pierwszorzędowego punktu końcowego) <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni <u>Czas trwania badania:</u> 26.05.2009 r. – 30.06.2010 r. <u>Interwencja:</u> PIT w kapsułkach: <ul style="list-style-type: none"> • 1. tyg.: 10 mg/dobę • 2. tyg.: 20 mg/dobę • 3. tyg.: 10/20/40 mg/dobę • następnie 5 tygodni stabilnego leczenia: 10/20/40 mg/dobę PLC w kapsułkach: pacjenci stosowali 4 kapsułki na dobę MOD w kapsułkach: <ul style="list-style-type: none"> • 1. Tyg.: 100 mg/dobę • 2. Tyg.: 200 mg/dobę • 3. Tyg.: 100/200/400 mg/dobę • następnie 5 tygodni stabilnego leczenia: 100/200/400 mg/dobę <p>Wszyscy chorzy przyjmowali 4 kapsułki dziennie bez względu na stosowane leczenie lub dawkę: 2 kapsułki przed śniadaniem i 2 przed lunchem, nie później niż o 14.30, aby umożliwić sen w nocy. Chorzy przyjmujący PIT lub MOD w dawce 100 mg przyjmowali rano całą dawkę leku i otrzymywali 2 kapsułki z PLC (ang. dummy capsules) przed lunchem.</p> </p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18. R.ż.; • zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji na podstawie kryteriów ICSD-2 (EDS (samodzielna ocena chorego) trwająca >3 miesiące, diagnoza narkolepsji potwierdzona badaniem PSG i w teście MSLT wykonanym w czasie ostatnich 5 miesięcy, w którym wykazano średnią latencje snu wynoszącą ≤ 8 min. Oraz ≥ 2 SOREMP); • wynik w skali ESS ≥ 14 punktów; • niestosowanie leków psychostymulujących w czasie ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania (dozwolone było kontynuowanie stosowania leków przeciwkataplektycznych takich jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. Przed randomizacją i w trakcie badania; niedozwolone było stosowanie TLPD, spośród których większość wykazuje działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1); • kobiety w wieku rozrodczym zobligowane były do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków podawanych w ramach badań klinicznych w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; • inna choroba niż narkolepsja mogąca być główną przyczyną występowania EDS u chorych bez katapleksji (np. zaburzenia oddychania podczas snu, ze wskaźnikiem bezdechów wynoszącym ≥ 10 na godzinę, wskaźnikiem bezdechów i słyconych oddechów wynoszącym ≥ 15 na godzinę; okresowe zaburzenia ruchów kończyn ze wskaźnikiem wzbudzeń wynoszącym ≥ 10); • stwierdzone w wywiadzie nadużywanie substancji, ciężkie zaburzenia sercowo- 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nadmiernej senności wg skali ESS (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS) – ocean pomiędzy wartości wyjściową, a wartością po 8 tygodniach leczenia. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba i czas trwania epizodów snu dziennego i senności – mierzone 14 dni przed randomizacją oraz 7 dni przed każdą wizytą; • liczba napadów katapleksji – mierzone 14 dni przed randomizacją oraz 7 dni przed każdą wizytą; • jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D; • ocena czujności wg MWT– ocean pomiędzy wartości wyjściową, a wartością po 8 tygodniach leczenia; • test podtrzymywania uwagi SART (ang. Sustained Attention to Response Test) – ocean pomiędzy wartości wyjściową, a wartością po 8 tygodniach leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<p><u>Leczenie wspomagające:</u> Dozwolona była kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. Przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących i TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; większość z nich ma działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1).</p>	<p>naczyniowe, nieprawidłowości nerek lub wątroby lub zaburzenia psychiczne. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa PIT: 31 Grupa PLC: 30 Grupa MOD: 33</p>	
<p>HARMONY CTP Szakacs 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Bioprojet, Francja</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne, fazy III <u>Typ hipotezy:</u> - superiority dla porównania PIT vs PLC <u>Okres obserwacji:</u> 7 tygodni <u>Czas trwania badania:</u> 13.04.2013 r. – 28.01.2015 r. <u>Interwencja:</u> PIT w kapsułkach: • 1. tyg.: 10 mg/dobę • 2. tyg.: 20 mg/dobę • 3. tyg.: 10/20/40 mg/dobę • następnie 4 tygodnie stabilnego leczenia: 10/20/40 mg/dobę PLC w kapsułkach: • pacjenci stosowali 1 kapsułkę na dobę <u>Leczenie wspomagające:</u> Dozwolona była kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących i o działaniu sedatywnym oraz przeciwhistaminowych działających na receptor H1.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; zdiagnozowana narkolepsja z katapleksją na podstawie kryteriów ICSD-2 (EDS, katapleksja w wywiadzie (nagle i przejściowe epizody utraty napięcia mięśni wywołane czynnikami emocjonalnymi). U większości chorych (103 (97,2%) spośród 106 chorych) diagnoza narkolepsji potwierdzona została badaniem PSG i w teście MSLT wykonanym w czasie roku przed włączeniem do badania, w którym wykazano ≥ 2 SOREMP); ≥ 3 epizody katapleksji/tydzień; wynik w skali ESS ≥ 12 punktów; niestosowanie leków psychostymulujących, o działaniu sedatywnym oraz działających na receptor H1 (dozwolone było stosowanie leków przeciwkataplektycznych takich jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udział w innym badaniu klinicznym w czasie miesiąca przed badaniem przesiewowym; jakikolwiek inne schorzenie związane z EDS (np. zaburzenia oddychania podczas snu, ze wskaźnikiem bezdechów wynoszącym ≥ 10 na godzinę, wskaźnikiem bezdechów i splotonych oddechów wynoszącym ≥ 15 na godzinę; okresowe zaburzenia ruchów kończyn ze wskaźnikiem mikrowzbudzeń wynoszącym ≥ 10 na godzinę); 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Miara skuteczności przeciwkataplektycznej oceniana na podstawie zmiany średniej liczby napadów katapleksji w tygodniu. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana WCR u pacjentów, u których utrzymano lub nie utrzymano leczenia przeciwkataplektycznego średnia zmiana wg skali ESS odsetek pacjentów z ostatecznym wynikiem ESS ≤ 10; odsetek pacjentów z nadmiernie wysokim wskaźnikiem katapleksji; ocena czujności wg MWT; jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D; liczba dni z halucynacjami; ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
		<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone w wywiadzie nieprawidłowe stosowanie substancji, zaburzenia sercowo-naczyniowe o ciężkim stopniu nasilenia, nieprawidłowości nerek lub wątroby o ciężkim stopniu nasilenia lub zaburzenia psychiczne). <u>Liczba pacjentów</u> Grupa PIT: 54 Grupa PLC: 51	
HARMONY III Dauvilliers 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Bioprojekt	Wielośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie eksperymentalne, fazy III. <u>Okres obserwacji:</u> W analizie przedstawiono dane dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok, badanie zaplanowano na okres 5 lat. <u>Czas trwania badania:</u> 22.07.2011-03.01.2017 <u>Interwencja:</u> PIT doustnie w dawce 5-40 mg/dobę. 1-miesięczny okres dostosowywania dawki (od 4,5 do 36 mg/dobę), a następnie dawki PIT były regularnie dopasowywane do indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka chorego. <u>Leczenie wspomagające:</u> Dozwolone było jednoczesne stosowanie psychostymulantów lub leków przeciwkataplektycznych.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18. r.ż.; • zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji na podstawie kryteriów ICSD-2; • wynik w skali ESS ≥ 12 punktów w wywiadzie; wcześniejszy udział w badaniach: 05-03 (Lin 2008) 82 , P06-0683 , HARMONY I, HARMONY II84 , HARMONY IBIS85 lub chorzy na narkolepsję i EDS, którzy w opinii badacza nie mogliby uczestniczyć w badaniu podwójnie zaślepionym vs PLC, ale mogliby uzyskać korzyści z zastosowania PIT w ramach badania otwartego lub chorzy otrzymujący PIT w ramach programu specjalnego dostępu do leku we Francji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d. <u>Liczba pacjentów:</u> 102	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • nadmierna senność w ciągu dnia • epizody katapleksji • halucynacje i paraliż przysenny
PASS ab. konf. Plazzi 2018, ab. konf. Figorilli 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Bioprojekt	Jednoramienne, otwarte, obserwacyjne, wielośrodkowe, międzynarodowe. <u>Okres obserwacji:</u> W analizie przedstawiono dane dla OBS=1 rok (52 tyg.; zebrane do 17.01.2018 r.), badanie zaplanowano na okres 5 lat. <u>Interwencja:</u> PIT stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Mimo, że w badaniu nie podano dokładnego schematu dawkowania PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można spodziewać się, że było ono zgodne z <i>ChPL Wakix</i> [®] . Chorzy mogli stosować leki na zaburzenia snu i przeciwkataplektyczne.	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez stosujący produkt leczniczy Wakix [®] w ramach rutynowej praktyki klinicznej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d. <u>Liczba pacjentów:</u> 84 (planowana liczba chorych włączonych do badania w czasie 5 lat: 300) Mężczyźni n (%): 41 (48,8); Wiek, średnia [lata]:38,5;	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane, • nadmierna senność w ciągu dnia, • częstość występowania napadów snu, • epizodów katapleksji, • paraliżu sennego i • halucynacji hipnagogicznych, • poprawa wyniku w skali CGI w zakresie EDS i katapleksji, • zmiana wyniku BDI, FOSQ-110, EG-5D-5L
Reinish 1995 <u>Źródło finansowania:</u> b/d.	Jednośrodkowe retrospektywne, obserwacyjne, badanie otwarte z grupą kontrolną. <u>Okres obserwacji:</u> Średni czas trwania leczenia:	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji (nie podano szczegółowych kryteriów rozpoznania); 	<ul style="list-style-type: none"> • nadmierna senność w ciągu dnia; • epizody katapleksji; • czujność;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
	<ul style="list-style-type: none"> • Grupa MET: 66,5 (zakres: 4; 300; SD: 28,1) tygodni; • Grupa SEL: 32,7 (zakres: 8; 84; SD: 8,3) tygodni. <u>Interwencja:</u> Metylofenidat w średniej dawce 43 (zakres: 10; 70; SD: 6,3) mg/dobę. 2/3 dawki dobowej metylofenidatu podawano rano, a 1/3 w połowie dnia; Selegilina w średniej dawce 24 (zakres: 10; 30; SD: 2,2) mg/dobę. Połowę dawki dobowej selegiliny podawano rano, a resztę w połowie dnia. Selegilinę podawano 30 minut po posiłku.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa MET: 11 Grupa SEL: 11	<ul style="list-style-type: none"> • halucynacje i paraliż przysenny; • nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia; • profil bezpieczeństwa.
Kallweit 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Bioprojet Pharma i Harmony Biosciences, LLC	Jednoramienne, obserwacyjne badanie. <u>Okres obserwacji:</u> Za okres obserwacji przyjęto czas leczenia PIT. Wynosił on średnio 10,2 mies. (od 6 do 12 mies.). <u>Interwencja:</u> PIT w dawce 35,6 mg/dobę u 9 (64,3%) chorych, 26,7 mg/dobę u 2 (14,3%) chorych oraz 17,8 mg/dobę u 3 (21,4%) chorych.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na narkolepsję, stosujący PIT, dla których dostępne były dane z centralnego ośrodka snu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d. <u>Liczba pacjentów:</u> 14	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki badania PSG (ang. polysomnography) • wyniki uzyskane w kwestionariuszu PSQI (ang. Pittsburgh Sleep Quality Index)
Badania wtórne			
Lehert 2020	<u>Cel:</u> Ocena równoważności pitolisantu w porównaniu z modafinilem (testowanie hipotezy non-inferiority) <u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews ClinicalTrials.gov, WHO International Trials Registry Platform search portal; strona internetowa FDA; strona internetowa EMA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące modafinili i pitolisant, bezpośrednio ze sobą lub z placebo; • populacja dorosłych chorych na narkolepsję z lub bez katapleksji. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badania nierandomizowane Do metaanalizy łączono łącznie 10 badań RCT.	Badania zwierające co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych: wynik ESS, ocena czujności wg MWT, liczba ataków katapleksji, zdarzenia niepożądane
Lehert 2018	<u>Cel:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u chorych na narkolepsję na podstawie metaanalizy. <u>Typ badania:</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed (Medline); Cochrane Central, DARE, CDSR; WHO International Trials Registry Platform search portal; ClinicalTrials.gov; strona internetowa FDA; strona internetowa EMA; Przeszukiwano artykuły, książki i abstrakty oraz informacje publiczne dot. hydroksymaślanu sodu ze strony EMA (dyskusja naukowa, marzec 2017 r.)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badania, w których interwencją było leczenie z wynikami z badania RCT oraz zostało dopuszczone do obrotu we wskazaniu narkolepsja; • badania randomizowane • populacja dorosłych chorych na narkolepsję z lub bez katapleksji. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badania inne niż randomizowane. 	Badania zwierające co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych: wynik ESS, ocena czujności wg MWT, liczba ataków katapleksji, zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
		Do przeglądu włączono 14 publikacji, z czego wszystkie włączono do metaanalizy.	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 7.7 AKL wnioskodawcy, natomiast badań wtórnych w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym. Jakość badań randomizowanych została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 3.9. AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR 2 (rozdz. 7.5. AKL wnioskodawcy). Natomiast badania jednoramienne zostały ocenione za pomocą skali NICE (rozdz. 7.6.3. AKL wnioskodawcy). Zastosowanie metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT). Podane poniżej oceny zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Badania HARMONY I i HARMONY CTP charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości analizowanych obszarów. W badaniu HARMONY I – w obszarze zaślepienia pacjentów i personelu medycznego – przypisano niskie lub niejasne ryzyko błędu. Metodologia przeglądu systematycznego Leher 2018 cechowała się wysoką wiarygodnością, natomiast Leher 2020 umiarkowaną wiarygodnością. Pozostałe badania wtórne (Romigi 2018, Calik 2017, Kallweit 2017, Fabara 2021, Wang 2021) oceniono jako przeglądy o bardzo niskiej jakości.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu						
	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
HARMONY I	niskie	niskie	niejasne/niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
HARMONY CTP	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „część spośród badań włączonych do analizy (*HARMONY III*, *PEACE*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *PASS*, *CUP France*, *CUP Germany*) stanowiła dane nieopublikowane w pełnym tekście, przez co zawierają ograniczone dane dotyczące charakterystyki chorych i metodyki badania (w tym nieznaną okres obserwacji w badaniu *PEACE* czy *CUP Germany*¹), a także nieliczne wyniki. W związku z powyższym należy je traktować z ostrożnością”;
- „w badaniach *HARMONY CTP*, *HARMONY I*, ab. konf. *Kallweit 2019* i *Reinish 1995* brała udział stosunkowo niewielka liczba chorych, jednak zważając, iż narkolepsja jest chorobą rzadką, należy mieć na uwadze, że dostępność danych może być ograniczona, natomiast odnalezione badania stanowią najlepsze dostępne źródło wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT we wnioskowanej populacji chorych na narkolepsję”;
- „krótki czas trwania badań *HARMONY CTP* i *HARMONY I* (odpowiednio 7 i 8 tygodni) uniemożliwił ocenę rozwoju tolerancji na leczenie oraz skutków terapii stosowanej przez dłuższy czas, jednakże jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2015* czas ten był wystarczający, aby wykazać skuteczność terapii. Ponadto długoterminowa ocena bezpieczeństwa zostanie oceniona w ramach badania *PASS*, którego ostateczne wyniki mają być opublikowane w 3. kwartale 2023 r., (...) w niniejszej analizie przedstawiono wstępne wyniki dla tego badania (dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok). Dodatkowo ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIT we wnioskowanej populacji dla dłuższego okresu obserwacji niż w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* możliwa była na podstawie badań *HARMONY III*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *CUP France*, czy *CUP Germany*”;
- „w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* możliwość zmiany dawkowania PIT oraz częste wizyty w trakcie badania mogły wpłynąć na skuteczność leczenia, tzn. u chorych słabiej reagujących na leczenie częściej mogło dochodzić do zwiększenia dawki leku do maksymalnej. Jednak zgodnie z ChPL Wakix zmiana dawkowania PIT (zmniejszenie/zwiększenie dawki) jest dopuszczalna i powinna nastąpić zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek”
- „w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* nie mogli brać udziału chorzy z innymi schorzeniami związanymi z EDS (np. związanymi z zaburzeniami oddychania, czy okresowymi ruchami kończyn). Jednakże, jak twierdzą autorzy badania *HARMONY I*, przyczyną takiego postępowania była możliwość wykluczenia z badania chorych, u których ww. objawy mogły stanowić główną przyczynę EDS, przez co uwzględnieni zostaliby chorzy z innymi zaburzeniami niż narkolepsja”;

¹ dodatkowo w ab. konf. *Kallweit 2019* za okres obserwacji przyjęto czas leczenia PIT

- „w badaniach, w których zastosowano subiektywne metody pomiaru, ocena skuteczności PIT mogła być obciążona błędem. Jednakże należy mieć na uwadze, że ocena wszystkich objawów choroby przez klinicystów jest niemożliwa, natomiast subiektywne metody oceny stanowią cenne źródło informacji na temat dolegliwości raportowanych przez chorego. Ponadto, w badaniach wykorzystano także obiektywne metody oceny skuteczności terapii, jak np. test MWT, czy SART, co umożliwiło analizę skuteczności PIT z punktu widzenia chorego i badacza”;
- „część wyników z badań *HARMONY I* i *HARMONY CTP* pochodzi z analiz *post-hoc* – zostały one odpowiednio oznaczone w niniejszej analizie”;
- „kryteria włączenia do badań *HARMONY CTP* i *HARMONY I* opierały się na obowiązujących w czasie rozpoczęcia badania zaleceniach diagnostycznych ICSD-2. Według autorów badania *HARMONY CTP*, niskie stężenie oreksyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, które jest najlepszym kryterium rozpoznania narkolepsji typu I, nie stanowiło kryterium włączenia do badań. Dlatego też, chociaż wszyscy chorzy mieli niskie wartości latencji snu oraz co najmniej dwa SOREMP (ang. *sleep onset REM period* – występowanie fazy REM na początku snu) w teście MSLT, nie można wykluczyć błędu w selekcji, tzn. włączenia chorych z narkolepsją inną niż typu I. Należy jednak podkreślić, iż w *ChPL Wakix* zarejestrowane wskazanie nie jest ograniczone do konkretnego typu narkolepsji z katapleksją lub bez”;
- „w badaniu *HARMONY CTP* nie u wszystkich chorych diagnoza narkolepsji z katapleksją została potwierdzona badaniem PSG i w teście MSLT, jednak badania te wykonano u większości chorych – 103 (97,2%) spośród 106 chorych”;
- „w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* chorzy musieli przerwać stosowanie leków psychostymulujących przed rozpoczęciem stosowania PIT, jednak mogli pozostać na stabilnych dawkach hydroksymaślanu sodu lub leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu katapleksji (za wyjątkiem TLPD w badaniu *HARMONY I*). Około 35% chorych kontynuowało stosowanie tych leków w badaniu *HARMONY I* oraz ok. 7% (w grupie PIT) i 16% (w grupie PLC) w badaniu *HARMONY-CTP*. Również we włączonych badaniach jednoramiennych chorzy mogli kontynuować stosowanie leków psychostymulujących (w tym metylofenidatu i modafinilu w badaniu CUP France i PEACE), jednak należy mieć na uwadze, iż zgodnie z *ChPL Wakix* pitolisant może być stosowany z modafinilem lub hydroksymaślanem sodu oraz z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi. Ponadto chorzy na narkolepsję stanowią zróżnicowaną grupę chorych, u których stosowane być mogą różne schematy terapeutyczne, co zdaje się mieć odzwierciedlenie w charakterystyce populacji włączonej do ww. badań”;
- „według autorów badania *HARMONY I*, ocena zespołu odstawienia (wywiad telefoniczny w czasie ok. 3 dni po zakończeniu leczenia, potwierdzony i zarejestrowany podczas bezpośredniej rozmowy podczas 8. wizyty (63 dni od randomizacji), skupiano się na 1-tygodniowym okresie przyjmowania PLC) może podlegać dyskusji, ponieważ wczesne objawy odstawienia mogły nie zostać odnotowane, gdy chory o nich nie pamiętał lub ich nie zgłosił podczas późniejszej oceny i jeśli zastosowana skala nie była wystarczająco wrażliwa. Podobne ograniczenie może dotyczyć również badania *HARMONY CTP*. Jednakże autorzy obu badań wskazują, że nie stwierdzono by PIT aktywował neurony dopaminergiczne w jądrze półleżącym, co wpływa na całkowity brak aktywacji psychomotorycznej i sensytyzacji procesów behawioralnych oraz niski potencjał uzależniający pitolisantu, wskazując tym samym, że nie działa on jak typowy środek psychostymulujący”;
- „w badaniu *HARMONY I* autorzy publikacji *Dauvilliers 2013* przedstawili rozbieżne informacje na temat oceny profilu bezpieczeństwa PIT – dane z tabeli 3. publikacji wskazują, iż raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast informacje w tekście wskazują, iż były to działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia, przyczyna rozbieżności nie jest znana”;
- „według autorów badania *HARMONY CTP*, wykazano znamienne statystycznie różnicę między grupami ($p=0,02$), wskazującą na korzyść PIT względem PLC, odnośnie zmian w nasileniu depresji na podstawie skali BDI, natomiast obliczenia własne analityków nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Przyczyną rozbieżności była zapewne odmiennosc w zastosowanych metodach statystycznych”;
- „w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* w celu oceny ogólnego stanu klinicznego chorych zastosowano skalę CGI. Nie jest ona zwalidowanym narzędziem pomiarowym u chorych z narkolepsją, jednakże jest często stosowana w różnorodnych badaniach w zróżnicowanych populacjach chorych. Ponadto, w badaniu wykorzystano także inne metody pomiarowe pozwalające ocenić wpływ PIT na EDS i katapleksję”;
- „w badaniu *HARMONY CTP* odnotowano niewielkie różnice w charakterystyce chorych z grupy PIT i PLC (średnia liczba epizodów katapleksji na tydzień (11 w grupie PIT oraz 9,2 w grupie PLC) oraz odsetek chorych, którzy przyjmowali leki przeciwkatapletyczne w czasie ostatnich 3 miesięcy (ok. 41% chorych na początku badania oraz ok. 7% kontynuujących ich stosowanie w grupie PIT vs ok. 80% chorych na początku badania i ok. 16% chorych kontynuujących terapię w grupie PLC). Obserwowane różnice nie były jednak znaczące i nie powinny wpłynąć na wyniki.”

- „w analizie zastosowano przybliżenia, ze względu na konieczność oszacowania odchyłeń standardowych, których nie przedstawiono w publikacjach źródłowych”;
- „w niektórych przypadkach wykonano przekształcenia jeśli dostępna była jedynie mediana”;
- „ocenę katapleksji przeprowadzono jedynie w 4 badaniach oraz stwierdzono heterogeniczność raportowania pomiarów (dni, liczba, wskaźnik katapleksji)”;
- „za główne objawy narkolepsji uznano EDS i katapleksję, podczas gdy inne objawy (np. omamy, paraliż senny czy zaburzenia snu nocnego) były nieregularnie dokumentowane w badaniach i nie zostały uwzględnione w metaanalizie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie PIT vs MET. Jedyna zidentyfikowana publikacja dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa MET to badanie Reinish 1995, które umożliwiło wykonanie porównania wyników PIT vs MET. Jednakże, ze względu na odmienną metodykę badania, charakterystykę chorych i definicje punktów końcowych, wskazujące na bardzo niską homogeniczność badań dla PIT i badania Reinish 1995 (co przedstawiono w rozdziale 3.7), zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników z tej publikacji z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla PIT (najbardziej zbliżony okres obserwacji, brak odpowiedniego komparatora w badaniu Reinish 1995 uniemożliwiający porównanie z badaniami HARMONY I, czy HARMONY CTP). Należy jednak mieć na uwadze, iż dostępność badań dot. stosowania MET u chorych na narkolepsję jest bardzo ograniczone, a niniejsze zestawienie wyników miało na celu umożliwienie wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z PIT na podstawie najlepszych dostępnych danych”;
- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę PIT względem wybranego komparatora w odniesieniu do skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa, zidentyfikowano jednak obserwacyjne badania jednoramienne, które stanowią cenne źródło najlepszych dostępnych danych dla tak rzadkiej choroby, jaką jest narkolepsja”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednich dla porównania z hydroksymaślanem sodu. Porównanie zostało przedstawione na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą Leher 2018.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$.

Porównanie bezpośrednio PIT vs PLC – wyniki z badania HARMONY I

Ocenę skuteczność PIT względem PLC przeprowadzono na podstawie badania HARMONY I.

Jakość życia

W czasie 8 tygodni trwania badania HARMONY I nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do końcowych wyników jakości życia, ocenianych na podstawie kwestionariusza EQ-5D (im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu EQ-5D, tym lepsza jakość życia chorych).

Tabela 13. Ocena jakości życia dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, n =31	MDF, n=30	MD (95% CI)**
---------------	------------------	------------	-----------	---------------

		Średnia (SD)*	Średnia (SD)*	
Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ogółem) [punkty] – wyn k końcowy	8 tydz.	73,8 (17,8)	70,2 (17,7)	3,60 (-5,31; 12,51)

*w publikacji Dauvilliers 2013 w tabeli 2. zaznaczono, że jest to średnia geometryczna, jednak nie wskazują na to dane z akapitu, w którym opisywano analizę statystyczną zastosowaną w badaniu, przez co można również uznać, iż obliczono średnią arytmetyczną

**ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych, wynik przedstawiono jako MD (95% CI) zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook [Higgins 2011], w których wskazano, iż MD służy do obliczenia różnic w średnich, nie wskazując czy są to średnie arytmetyczne, czy geometryczne

Nadmierna senność w ciągu dnia

W celu oszacowania wpływu interwencji na nadmierną senność w czasie dnia (ang. Excessive Daytime Sleepiness, EDS) jako główne kryterium skuteczności zastosowano skalę senności Epwortha (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS) - im większa redukcja wyniku uzyskana w kwestionariuszu ESS, tym skuteczniejsze leczenie. Różnica między grupami PIT i PLC odnośnie obserwowanych zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni badania stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT (MD=-3,0 (95% CI: -5,6; -0,4)) w porównaniu do grupy stosującej PLC.

Tabela 14. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N=31	PLC, N=30	MD (95% CI)**
		Średnia (SD)*	Średnia (SD)*	
Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]	8 tydz.	-5,8 (6,2)	-3,4 (4,2)	-3,0 (-5,6; -0,4)^

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionej przez autorów badania

***zmianę obliczono w badaniu jako różnicę wartości (średnich arytmetycznych) odnotowanych na końcu (łączna średnia wartości odnotowanych w dniu 49. i 56.) i na początku (łączna średnia wartości odnotowanych w dniu -7 (tj. 7 dni przed randomizacją) i 0. (dzień randomizacji)) badania

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT w odniesieniu do: częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów (≤ 10 punktów w skali ESS na końcu badania) między grupami PIT i PLC oraz normalizacji objawów lub ich klinicznie istotnej poprawie (ESSk ≤ 10 lub (ESSk-ESSp) ≥ 3 punkty).

Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N=31	PLC, N=30	OR (95% CI)
		n* (%)	n* (%)	
Częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów (≤ 10 punktów w skali ESS)	8 tydz.	14 (45,2)	4 (13,3)	5,35 (1,51; 19,03)
Normalizacji objawów lub ich klinicznie istotna poprawa (ESSk ≤ 10 lub (ESSk-ESSp) ≥ 3 punkty)**		22 (71,0)	13 (43,3)	3,20 (1,11; 9,22)

*liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

**analiza *post-hoc*

Epizody katapleksji

W analizie *post-hoc* wykazano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do dobowej częstości występowania epizodów katapleksji.

Tabela 16. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N ^{^^} = 20	MDF, N ^{^^} = 14	rR (95% CI)*
		Iloraz średnich (GSD)	Iloraz średnich (GSD)	
Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji [^]	8 tydz.	0,38 (b/d)	0,92 (b/d)	0,38 (0,16; 0,93)

*wartość przedstawiona przez autorów badania; rR uzyskane na podstawie quasi-modelu regresji Poissona

[^]analiza post-hoc

^{^^}analizę przeprowadzono dla chorych, którzy w wypełnianych przez nich dzienniku odnotowali co najmniej 1 epizod katapleksji na początku badania lub w trakcie jego trwania; przyjęto liczebność dla populacji ITT z początku badania, jednak na końcu badania wyniki te były dostępne dla 19 chorych z grupy PIT i 13 chorych z grupy PLC

Czułość i uwaga

W teście wielokrotnego pomiaru utrzymania czuwania MWT (trwającym 40 min) mierzono zdolność do pozostania w stanie czuwania w minutach. Test SART (test podtrzymania uwagi) zawiera trzy wyniki dla różnych błędów: liczba naciśnień przycisku nieprawidłowo (NO-GO), liczba pominiętych naciśnień klawisza (GO) oraz suma tych 2 ocen (łącznie liczba błędów).

Zmiana w czułości na podstawie testu MWT uległa poprawie w grupie PIT oraz pogorszeniu w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie (Ratio= 1,47 (95% CI: 1,01; 2,14); p=0,044). Liczba błędów NO-GO w teście SART uległa redukcji w grupie PIT oraz zwiększyła się w grupie PLC. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (p=0,765). Odnotowano istotnie statystyczną różnicę odnośnie zmian w liczbie błędów NO-GO w teście SART.

Tabela 17. Zmiana w czułości i uwadze dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N = 31	PLC, N=30	Ratio (95% CI)*
		Iloraz średnich (GSD)**	Iloraz średnich (GSD)**	
Zmiana w czułości na podstawie testu MWT9 [min.] – wynik ogółem	8 tyg.	1,32 (b/d)	0,88 (b/d)	1,47 (1,01; 2,14)
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów] – SART-NO-GO	8 tyg.	0,82 (b/d)	1,0 (b/d)	0,81 (0,67; 0,99)
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów] – SART-GO	8 tyg.	0,6 (b/d)	0,76 (b/d)	0,79 (0,56; 1,12)
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów] – wyn k ogółem	8 tyg.	0,8 (b/d)	1,0 (b/d)	0,80 (0,64; 1,00)

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**zmiana została obliczona w badaniu jako iloraz wartości (iloraz średnich geometrycznych) z końca i z początku badania

Ogólna ocena stanu zdrowia

W grupie PIT u 34,6% chorych odnotowano poprawę w skali CGI-C w domenie oceniającej katapleksję, w grupie PLC odsetek ten wyniósł 24%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C dla domeny oceniającej EDS był wyższy w grupie PIT niż w grupie PLC, jednak różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Poprawę wyniku wg skali PGO odnotowano u 87,5% chorych w grupie PIT oraz u 56% w grupie stosującej PLC, wynik był istotny statystycznie na korzyść PIT.

Tabela 18. Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia dla porównania PIT vs MDF (okres obserwacji 8 tygodni)

Punkt końcowy	PIT	PLC	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Poprawa wyn ku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję*	9/26 (34,6)	6/25 (24,0)	1,68 (0,49; 5,69)	0,11 (-0,14; 0,35)

Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS	19/26 (73,1)	14/25 (56,0)	2,13 (0,66; 6,89)	0,17 (-0,09; 0,43)
Poprawa wyniku w skali PGO	24/28 (85,7)	14/25 (56,0)	4,71 (1,26; 17,66)	0,30 (0,06; 0,53)

Porównanie bezpośrednie PIT vs MDF – wyniki z badania HARMONY I

Ocenę skuteczności PIT względem MDF przeprowadzono na podstawie badania HARMONY I.

Jakość życia

W czasie 8 tygodni trwania badania HARMONY I nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do końcowych wyników jakości życia, ocenianych na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 19. Ocena jakości życia dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N =31	MDF, N=33	MD (95% CI)*
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	
Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ogółem) [punkty] – wynik końcowy	8 tydz.	73,8 (17,8)	72,6 (16,5)	1,20 (-7,22; 9,62)

*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych przez wnioskodawcę, wynik przedstawiono jako MD (95% CI) zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook [Higgins 2011], w których wskazano, iż MD służy do obliczenia różnic w średnich, nie wskazując czy są to średnie arytmetyczne, czy geometryczne

Nadmierna senność w ciągu dnia

W celu oszacowania wpływu interwencji na nadmierną senność w czasie dnia (ang. Excessive Daytime Sleepiness, EDS) jako główne kryterium skuteczności zastosowano skalę senności Epwortha (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS). Różnica między grupami PIT i MDF odnośnie obserwowanych zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni badania stanowiła pierwszorzędowny punkt końcowy w badaniu.

Wykazano brak istotnej statystycznie średniej różnicy (0,12, 95% CI: -2,5; 2,7) między grupą stosującą PIT w porównaniu do grupy stosującej MDF. Wynik dla punktu końcowego nadmierna senność w ciągu dnia przekroczył ustalony margines non-inferiority równy 2 [EMA AR 2015]. Na tej podstawie odrzucono hipotezę non-inferiority tj. nie udowodniono nie gorszości ocenianej technologii nad MDF.

Tabela 20. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N =31	MDF, N=33	MD (95% CI)**
		Średnia (SD)*	Średnia (SD)*	
Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]	8 tydz.	-5,8 (6,2)	-6,9 (6,2)	0,12 (-2,5; 2,7)^

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**istotność statystyczna określona na podstawie p-wartości przedstawionej przez autorów badania

Wykazano brak istotnie statystycznej różnicy w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów (≤ 10 punktów w skali ESS na końcu badania) między grupami PIT i MDF. Częstość występowania ESS_k ≤ 10 była zbliżona w grupie PIT i MDF (45,2% vs 45,5%).

Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N =31	MDF, N=33	OR (95% CI)
		n* (%)	n* (%)	
częstość występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów (≤ 10 punktów w skali ESS)	8 tydz.	14 (45,2)	15 (45,5)	0,99 (0,37; 2,65)

*liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Epizody katapleksji

W analizie post-hoc wykazano brak istotnie statystycznej różnicy w odniesieniu do dobowej częstości występowania epizodów katapleksji.

Tabela 22. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, N [§] = 20	MDF, N [§] = 20	rR (95% CI)*
		Iloraz średnich (GSD)**	Iloraz średnich (GSD)**	
Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji [^]	8 tydz.	0,38 (b/d)	0,64 (b/d)	0,54 (0,24; 1,23) ^{^^}

*wartość przedstawiona przez autorów badania; rR uzyskane na podstawie quasi-modelu regresji Poissona

**zmiana (DCRk/p) została obliczona w badaniu jako iloraz wartości (średnich geometrycznych) z końca (DCRk; między 49. a 56. dniem badania) i z początku (DCRp) badania

[^]analiza post-hoc

^{^^}Komentarz wnioskodawcy: w publikacji EMA AR 2015 przedstawiono wartość (rR=0,70, 95%CI [0,297; 1,629]; p=0,396). Nieznana jest przyczyna rozbieżności.

[§]analizę przeprowadzono dla chorych, którzy w wypełnianych przez nich dzienniku odnotowali co najmniej 1 epizod katapleksji na początku badania lub w trakcie jego trwania; przyjęto liczebność dla populacji ITT z początku badania

Czułość i uwaga

W teście MWT (trwającym 40 min) mierzono zdolność do pozostania w stanie czuwania w minutach. Test SART zawiera trzy wyniki dla różnych błędów: liczba naciśnięć przycisku nieprawidłowo (NO-GO), liczba pominiętych naciśnięć klawisza (GO) oraz suma tych 2 ocen (łączna liczba błędów).

Zmiana w czułości na podstawie testu MWT uległa poprawie w grupie PIT i MDF. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (Ratio=0,77 (95% CI: 0,52; 1,13); p=0,173). Liczba błędów NO-GO w teście SART uległa redukcji w grupie PIT i MDF. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (p=0,765). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie odnośnie zmian w liczbie błędów GO oraz dla wyniku ogółem w teście SART.

Tabela 23. Zmiana w czułości i uwadze dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT, n = 31	MDF, n = 33	Ratio (95% CI)*
		Iloraz średnich (GSD)**	Iloraz średnich (GSD)**	
Zmiana w czułości na podstawie testu MWT*** [min.] – wyn k ogółem	8 tyg.	1,32 (b/d)	1,72 (b/d)	0,77 (0,52; 1,13)
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów] – SART-NO-GO	8 tyg.	0,82 (b/d)	1,0 (b/d)	0,97 (0,81; 1,17)
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów] – SART-GO	8 tyg.	0,6 (b/d)	0,76 (b/d)	0,77 (0,54; 1,20)
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów] – wyn k ogółem	8 tyg.	0,8 (b/d)	1,0 (b/d)	0,90 (0,71; 1,14)

*wartość przedstawiona przez autorów badania

**zmiana została obliczona w badaniu jako iloraz wartości (iloraz średnich geometrycznych) z końca i z początku badania

***W teście MWT (trwającym 40 min) mierzono zdolność do pozostania w stanie czuwania w minutach.

Ogólna ocena stanu zdrowia

W grupie PIT u 34,6% chorych odnotowano poprawę w skali CGI-C w domenie oceniającej katapleksję, w grupie MDF odsetek ten wyniósł 28,6%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C dla domeny oceniającej EDS był wyższy w grupie MDF niż w grupie PIT, jednak różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Poprawę wyniku wg skali PGO odnotowano u tego samego odsetka chorych (85,7%) w grupie PIT i MDF, co implikuje brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 24. Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia dla porównania PIT vs MDF (okres obserwacji 8 tygodni)

Punkt końcowy	PIT	MDF	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję*	9/26 (34,6)	8/28 (28,6)	1,32 (0,42; 4,18)	0,06 (-0,19; 0,31)
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS	19/26 (73,1)	24/28 (85,7)	0,45 (0,12; 1,78)	-0,13 (-0,34; 0,09)
Poprawa wyniku w skali PGO	24/28 (85,7)	24/28 (87,7)	1,00 (0,22; 4,47)	0,00 (-0,18; 0,18)

Porównanie pośrednie PIT vs hydroksymaślanu sodu – wyniki przeglądu systematycznego Leher 2018

Skuteczność PIT względem hydroksymaślanu sodu została oceniona w sposób pośredni na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą Leher 2018.

Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic między PIT (w dawce 400 mg/d) a hydroksymaślanem sodu (w dawce 9 g/d). Analiza górnych i dolnych przedziałów ufności dla porównania PIT vs hydroksymaślanu sodu wskazuje, że przedziały te dla różnicy ESS są mniejsze niż wartość MCID, która wynosi 3. W związku z powyższym autorzy przeglądu wnioskuje, że PIT nie jest mniej skuteczny niż hydroksymaślan sodu.

Tabela 25. Wyniki metaanalizy PIT vs hydroksymaślanu sodu

Parametr		ESS	NS
PIT 40 mg vs hydroksymaślan sodu 9g/d	95% CI	-2,47; 1,76	0,52; -0,22
	p	0,381	0,191

Analiza rankingowa (p-score - służy do klasyfikacji interwencji wg rankingów) wskazuje, że PIT w dawce 40 mg ma najwyższy stosunek korzyść/ryzyko (parametr BR, p score=0,87) w porównaniu z hydroksymaślanem sodu w dawce 9 g/d (p-score=0,61). W przypadku oceny parametru BR stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność między badaniami oraz jednorodność w zakresie metodyki badań.

Tabela 26. Wartość statystyki p-score

Parametr	ESS	MWT	Katapleksja*	NS	OSS	BR	EDS	BR	
Liczba badań (n)	12	12	8	14	13	13	13	12	
Liczba porównywanych par badań (n)	22	20	16	24	23	23	23	22	
p-score	PIT 20	0,19	0,38	0,31	0,29	0,55	0,30	0,32	0,33
	PIT 40	0,19	0,83	0,88	0,85	0,56	0,87	0,89	0,90
	SX6	0,36	0,48	0,57	0,48	0,49	0,51	0,25	0,29
	SX9	0,78	0,67	0,79	0,73	0,07	0,61	0,68	0,58

SX6 – hydroksymaślan w dawce 6 g/d; SX9 – hydroksymaślan w dawce 9 g/d; p-score, , na podstawie p-score ocenia się poziom ufności, że dane leczenie jest lepsze od pozostałych; NS – wynik narkolepsji agregujący skuteczność dla EDS i katapleksji; OSS – ogólny wynik bezpieczeństwa definiowany jako częstość występowania TEAE w czasie ekspozycji na leczenie; BR – stosunek korzyść/ryzyko, obliczony jako reszta po dopasowaniu liniowym NS do OSS; EDS – z-score dla EDS (EDSz); BR – stosunek korzyść/ryzyko na podstawie skuteczności ograniczonej do EDS, obliczony jako reszta po dopasowaniu liniowym z-score dla EDS (EDSz) do OSS

*wskaźnik tygodniowej redukcji katapleksji;

Porównanie pośrednie PIT vs MET – zestawienie wyników

Skuteczność PIT względem MET została oceniona w sposób pośredni na podstawie zestawienia wyników z badania Reinish 1995 oraz badań jednoramiennych (HARMONY III, PASS, ab. konf. Kallweit 2019, CUP France, CUP Germany). W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki jedynie w postaci opisowej. W przypadku punktów końcowych z badania Reinish 1995, których nie było można zestawić z punktami z badań jednoramiennych wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie z publikacji Reinish 1995. W AWA przedstawiono jedynie wyniki z badania Reinish 1995 zestawiono z wynikami z innego badania. Pozostałe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.16 AKL wnioskodawcy.

Nadmierna senność w ciągu dnia

Nadmierna senność w ciągu dnia została oceniona na podstawie badania Reinish 1995 oraz HARMONY III (ab. konf. Kallweit 2019). W badaniu HARMONY III wyniki całonocnego badania snu (TST, wydajność snu, wskaźnik wzbudzeń) były podobne na początku i końcu badania.

W badaniu Reinish 1995 również przedstawiono wyniki całonocnego badania snu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych dla oceny TST, wydajności snu czy wskaźnika wzbudzeń.

Tabela 27. Zestawienie wyników całonocnego badania snu na podstawie badania HARMONY III i Reinish 1995

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Początek badania	Koniec badania	Zmiana względem wartości początkowych, MD (SD)*
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	
Reinish 1995 – MET (N=11)				
TST [godziny]	66,5 (28,1) tyg.	6,7 (0,9)	6,6 (1,3)	-0,1 (b/d)
Wydajność snu [%]		88,5 (10,2)	85,2 (14,1)	-3,3 (b/d)
Przebudzenia [liczba przebudzeń/ godzinę]		3,1 (2,1)	3,4 (2,6)	0,3 (b/d)
HARMONY III – PIT (N=14)				
TST [godziny]	43,9 (26; 52)	364,1 (b/d)	365,9 (b/d)	1,8 (b/d)^
Wydajność snu [%]		79,6 (b/d)	78,9 (b/d)	-0,7 (b/d)^
Wskaźnik wzbudzeń		17,2 (b/d)	18,1 (b/d)	0,9 (b/d)^

*obliczenia własne (wartości SD obliczano w przypadku, gdy autorzy publikacji przedstawili p-wartość, co umożliwiło obliczenie MD (SD) dla grup zależnych)

^obliczenia własne (różnica między wartością z początku i końca badania)

W jednoramiennym badaniu CUP Germany zaobserwowano, iż 61,2% chorych kontynuowało stosowanie PIT w ramach CUP i opisało zmianę EDS jako poprawę (ocena subiektywna oraz na podstawie skali ESS; w badaniu nie przedstawiono wartości liczbowych). W badaniu Reinish 1995 zaobserwowano poprawę w nadmiernej senności w ciągu dnia u 4 (57,1%) natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS w subiektywnej ocenie chorych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**Porównanie bezpośrednie PIT vs PLC – wyniki z badania HARMONY I**

Bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo oceniono na podstawie badania HARMONY I.

Działania niepożądane

W badaniu HARMONY I odnotowano 1 (3,2%) przypadek wystąpienia działania niepożądanego w grupie PIT oraz 0 przypadków w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W grupie PIT u żadnego z chorych nie odnotowano zespołu odstawienia podobnego do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy.

Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT	PLC	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	8 tyg.	1/31 (3,2)	0/30 (0,0)	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)
Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	9 tyg.*	0/31 (0,0)	0/30 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	-0,00 (-0,06; 0,06)

*objawy odstawienia oceniano podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 7% chorych). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Tabela 29. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT	PLC	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 tyg.	2/31 (6,5)	2/30 (6,1)	0,97 (0,13; 7,33)	-0,002 (-0,13; 0,12)

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 71% osób stosujących PIT oraz u 33,3 % osób z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany był ból głowy w obu grupach. W grupie PIT często obserwowano także bezsenność, nudności oraz dyskomfort w jamie brzusznej.

Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT	PLC	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	8 tyg.	22/31 (71,0)	10/30 (33,3)	4,89 (1,65; 14,47)	0,38 (0,14; 0,61)
Ból głowy	8 tyg.	11/31 (35,5)	6/30 (20)	2,20 (0,69; 7,01)	0,15 (-0,07; 0,38)
Bezsennosc	8 tyg.	3/31 (9,7)	0/30 (0,0)	7,66 (0,77; 76,54)	0,10 (-0,02; 0,21)
Nudności	8 tyg.	2/31 (6,5)	2/30 (6,7)	0,97 (0,13; 7,33)	-0,002 (-0,13; 0,12)
Ból lub dyskomfort w jamie brzusznej	8 tyg.	2/31 (6,5)	0/30 (0,0)	7,40 (0,45; 121,11)	0,06 (-0,04; 0,17)
Zwiększenie masy ciała	8 tyg.	1/31 (3,2)	2/30 (6,7)	0,47 (0,04; 5,44)	-0,03 (-0,14; 0,07)
Biegunka	8 tyg.	1/31 (3,2)	0/30 (0,0)	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)
Drażliwość	8 tyg.	1/31 (3,2)	0/30 (0,0)	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)
Zawroty głowy	8 tyg.	1/31 (3,2)	0/30 (0,0)	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)
Lęk	8 tyg.	0/31 (0,0)	0/30 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)
Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	9 tydz.*	0/31 (0,0)	0/30 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)

*objawy odstawienia oceniano podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

Porównanie bezpośrednie PIT vs MDF – wyniki z badania HARMONY I

Bezpieczeństwa pitolisantu względem modafinilu oceniono na podstawie badania HARMONY I.

Działania niepożądane

W badaniu HARMONY I odnotowano 1 (3,2%) przypadek wystąpienia działania niepożądanego¹¹ w grupie PIT oraz 5 (15,2%) przypadków w grupie MDF. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W grupie PIT u żadnego z chorych nie odnotowano zespołu odstawienia podobnego do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy.

Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT	MDF	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	8 tyg.	1/31 (3,2)	5/33 (15,2)	0,19 (0,02; 1,70)	0,12 (-0,26; 0,02)
Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	9 tyg.*	0/31 (0,0)	1/33 (3,0)	0,14 (0,003; 7,26)	-0,03 (-0,11; 0,05)

*objawy odstawienia oceniano podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 6% chorych). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT	MDF	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 tyg.	2/31 (6,5)	2/33 (6,1)	1,07 (0,14; 8,09)	0,00 (-0,11; 0,12)

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 71% osób stosujących PIT oraz u 78,8% osób z grupy MDF. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany był ból głowy w obu grupach. W grupie PIT często obserwowano także bezsenność, nudności oraz dyskomfort w jamie brzusznej, a w grupie MDF dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, biegunkę, zawroty głowy, lęk i drażliwość. Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku nieprawidłowego poziomu eozynofilów – różnica na niekorzyść PIT.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs MDF

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIT	MDF	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	8 tyg.	22/31 (71,0)	26/33 (78,8)	0,66 (0,21; 2,06)	-0,08 (-0,29; 0,13)
Ból głowy	8 tyg.	11/31 (35,5)	6/33 (18,2)	2,48 (0,78; 7,82)	0,17 (-0,04; 0,39)
Bezsennosc	8 tyg.	3/31 (9,7)	0/33 (0,0)	8,43 (0,84; 84,21)	0,10 (-0,02; 0,21)
Nudności	8 tyg.	2/31 (6,5)	1/33 (3,0)	2,21 (0,19; 25,64)	0,03 (-0,07; 0,14)
Ból lub dyskomfort w jamie brzusznej	8 tyg.	2/31 (6,5)	6/33 (18,2)	0,31 (0,06; 1,67)	-0,12 (-0,27; 0,04)
Zwiększenie masy ciała	8 tyg.	1/31 (3,2)	0/33 (0,0)	7,89 (0,16; 397,96)	0,03 (-0,05; 0,12)
Biegunka	8 tyg.	1/31 (3,2)	4/33 (12,1)	0,24 (0,03; 2,29)	-0,09 (-0,22; 0,04)
Drażliwość	8 tyg.	1/31 (3,2)	2/33 (6,1)	0,52 (0,04; 6,00)	-0,03 (-0,13; 0,07)
Zawroty głowy	8 tyg.	1/31 (3,2)	4/33 (12,1)	0,24 (0,03; 2,29)	-0,09 (-0,22; 0,04)
Lęk	8 tyg.	0/31 (0,0)	2/33 (6,1)	0,14 (0,009; 2,28)	0,06 (-0,16; 0,04)
Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	9 tydz.*	0/31 (0,0)	3 (9,1)	0,13 (0,014; 1,35)	-0,09 (-0,20; 0,02)

*objawy odstawienia oceniano podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

HARMONY III

Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przedstawiona na podstawie badania HARMONY III – otwarte, jednoramienne, eksperymentalne badanie, którego wstępne wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 1 rok.

Skuteczność

W populacji ogólnej średnia zmiana (redukcja) w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia wyniósł w 12 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wyniosła -4.6 (SE: 0,59) pkt. W populacji całkowitej odsetek chorych z wynikiem w skali ESS ≤ 10 punktów w 52 tyg. badania wyniósł 36,8%. Z kolei u 64,7% chorych

odnotowano wynik świadczący o uzyskaniu normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie (ESSk \leq 10 i/lub (ESSk-ESSp) \geq 3 punkty). W okresie od początku badania do 12 miesiąca średnia dobową liczbą całkowitych oraz częściowych epizodów katapleksji uległa redukcji kolejno o 76% i 65%.

W badaniu oceniano również epizody katapleksji, u chorych którzy ukończyli 12 mies. leczenia oraz wypełnili dzienniczki w 12 mies. W 12 miesiącu zaobserwowano redukcję średniej dobowej liczby całkowitych oraz częściowych epizodów katapleksji o 76% i 65%.

Częstość występowania halucynacji hipnagogicznych uległa redukcji o odpowiednio 54%, natomiast paraliżu sennego o 63% w czasie 52 tygodni trwania badania HARMONY III.

W badaniu HARMONY III u 44 chorych, którzy wypełnili dzienniczki w 12 mies., średnia dobową liczbą napadów snu uległa redukcji o 27% (średnia zmiana dobowej liczby wyniosła -0,37).

Bezpieczeństwo

W badaniu HARMONY III ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych. Wszystkie ciężkie TEAE określono jako niezwiązane z pitolisantem, z wyjątkiem jednego poronienia, które było prawdopodobnie związane z leczeniem.

CUP France (Arnulf 2017) CUP Germany (Hidalgo 2016)

CUP France i CUP Germany to jednoramienne wieloośrodkowe badania o charakterze tzw. "programów współczucia". Pacjenci włączani do tego badania mieli możliwość terapii pitolisantem przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu.

Arnulf 2017

W latach 2014-2016 przyjęto do badania 365 pacjentów w 27 ośrodkach. Narkolepsję stwierdzono u 59,7% pacjentów. Najczęściej raportowane choroby współistniejące to otyłość (n=74), depresja (n=57), nadciśnienie tętnicze (n=22) i epilepsja (n=9). 167 pacjentów stosowało pitolisant w monoterapii, w skojarzeniu stosowano również metylofenidat, modafinil, hydroksymaślan sodu, melatonina, SSRI lub NSRI. U 22 pacjentów stwierdzono następujące działania niepożądane: bóle głowy (8), depresja (4), bezsenność (3), lęki (2) oraz bóle mięśniowe (2). Wyniki follow-up uzyskano od 58 pacjentów, w tym od 29 wcześniej nie leczonych lekiem Wakix. W monoterapii stwierdzono spadek w skali ESS o 3,4 punktu – końcowy efekt równy 16.

Hidalgo 2016

Do 2015 roku zrekrutowano z czterech niemieckich ośrodków 49 pacjentów. 30 pacjentów nie przerwało leczenia i stwierdzono u nich poprawę w skali EDS. 19 pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności leczenia (5), efektów ubocznych (5) lub z nieznanego powodu (9).

PASS

Badanie PASS to było jednoramienne otwarte obserwacyjne wieloośrodkowe międzynarodowe badanie opisane w abstraktach konferencyjnych Plazzi 2018 oraz Figorilli 2022:

- w badaniu nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego;
- ogółem zarejestrowano 6 zdarzeń niepożądanych u 3 chorych;
- średni wynik na początku badania w skali ESS wyniósł 15,2 pkt. i uległ redukcji o -2,8 pkt. w 52. tygodniu badania;
- odsetek chorych z odpowiedzią w skali ESS \leq 10 lub ESS \geq 3 punkty wyniósł 57,3% w 52. tygodniu badania;
- częstość występowania katapleksji uległa redukcji u ok. 39% chorych w czasie 52 tygodni trwania badania;
- częstość występowania paraliżu sennego i halucynacji hipnagogicznych uległa redukcji odpowiednio u 15,6% i ok. 21% chorych w czasie 52 tygodni trwania badania;
- częstość występowania napadów snu uległa redukcji u ok.49% chorych w czasie 52 tygodni trwania badania;
- odnotowano poprawę wyniku w skali CGI w zakresie EDS oraz katapleksji o odpowiednio 27% i 64%;
- jakość życia oceniana wg EQ-5D-5L uległa poprawie u ok. 74% chorych leczonych PIT;

- raportowano poprawę wyniku² kwestionariusza FOSQ-10 – z 13,7 (3,8) do 15,6 (3,4);
- u ok. 96% chorych raportowano brak pogorszenia wyniku BDI (ogółem, bez podziału na stopień nasilenia)

Zhan 2023

W ramach niesystematycznego wyszukiwania badań odnaleziono również badanie opierające się na przeglądzie systematycznym z metaanalizą Zhan 2023. Do owego badania włączono 17 badań RCT, w ramach których leczono pacjentów chorych na narkolepsję lekami zarejestrowanymi w tej chorobie. Na podstawie wyników tych badań wykonano metaanalizę sieciową. Poniżej, w postaci graficznej, przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla każdej ocenianej interwencji oraz placebo. Opisowo skupiono się na istotnych statystycznie różnicach wykazanych względem pitolisantu.

Włączano badania, do których rekrutowano dorosłych chorych, ze zdiagnozowaną narkolepsją, leczonych substancjami dopuszczonymi przez FDA lub EMA – modafinilem, armodafinilem, hydroksymaślanem sodu, pitolisantem, solriamfetolem, hydroksymaślanem sodu w niskich dawkach, metylofenidatem oraz amfetaminą. Do metaanalizy włączano badania, które w ramach punktów końcowych oceniały co najmniej jedno z następujących: wynik w skali Epswortha (ESS), wynik testu utrzymania stanu czuwania (MWT), odczucie zmiany w przebiegu choroby przez pacjenta (PGI-C), kliniczna (obiektywna) ocena zmiany w przebiegu choroby oraz bezpieczeństwo stosowania leków.

A. Multiple wakefulness Test (MWT) and Epworth Sleepiness Scale (ESS)					
Lower-sodium oxybate	NA	NA	NA	NA	NA
0.17 (-2.52, 3.25)	Modafinil	0.67 (-0.63, 1.97)	3.57 (2.94, 4.19)	-1.86 (-4.18, 0.47)	-5.54 (-7.68, -3.39)
0.87 (-2.52, 4.26)	0.69 (-1.20, 2.59)	Pitolisant	2.89 (1.58, 4.21)	-2.53 (-5.17, 0.11)	-6.21 (-8.65, -3.78)
3.00 (0.11, 5.88)	2.82 (1.74, 3.90)	2.13 (0.33, 3.93)	Placebo	-5.43 (-7.77, -3.09)	-9.11 (-11.16, -7.05)
-0.19 (-4.11, 3.73)	-0.36 (-3.11, 2.73)	-1.06 (-4.23, 2.11)	-3.19 (-5.85, -0.53)	Sodium oxybate	-3.68 (-6.80, -0.57)
-1.78 (-5.16, 1.59)	-1.96 (-4.04, 0.11)	-2.65 (-5.18, -0.13)	-4.79 (-6.56, -3.01)	-1.59 (-4.79, 1.60)	Solriamfetol

Rysunek 1. Porównanie efektywności stosowania leków przeciwnarkolepsyjnych - MWT oraz ESS [Zhan 2023]

W 8 RCT oceniano skuteczność stosowania solriamfetolu, modafinilu, pitolisantu oraz placebo w ramach MWT (40-minutowe). ESS oceniano w 15 badaniach RCT. Wykazano istotną statystycznie średnią różnicę w:

- dla ESS PIT vs PLC na korzyść PLC – 2,13 (0,33-3,93);
- dla ESS PIT vs solriamfetol na korzyść solriamfetolu – 2,65 (0,13-5,18);
- dla MWT PIT vs PLC na korzyść PLC – 2,89 (1,58-4,21);
- dla MWT PIT vs solriamfetol na korzyść solriamfetolu – 6,21 (3,78-8,65).

B. Clinical Global Impression of Change (CGI-C) and Patient Global Impression of Change (PGI-C)					
Lower-sodium oxybate	3.56 (0.97, 13.07)	2.41 (0.53, 10.86)	9.67 (2.73, 34.26)	2.15 (0.57, 8.16)	1.61 (0.41, 6.25)
NA	Modafinil	0.67 (0.28, 1.61)	2.71 (2.01, 3.66)	0.60 (0.37, 0.97)	0.45 (0.25, 0.79)
NA	NA	Pitolisant	4.00 (1.78, 9.01)	0.89 (0.35, 2.21)	0.66 (0.26, 1.71)
0.21 (0.03, 1.604)	NA	NA	Placebo	0.22 (0.14, 0.33)	0.16 (0.10, 0.27)
NA	NA	NA	NA	Sodium oxybate	0.74 (0.39, 1.41)
2.05 (0.18, 23.14)	NA	NA	9.39 (2.37, 37.19)	NA	Solriamfetol

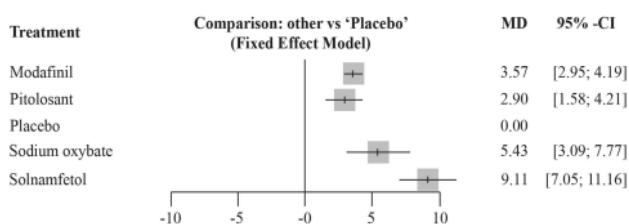
Rysunek 2. Porównanie efektywności stosowania leków przeciwnarkolepsyjnych – CGI-C oraz PGI-C [Zhan 2023]

GCI-C oceniano w 11 badaniach RCT. Wykazano istotną statystycznie różnicę dla porównania:

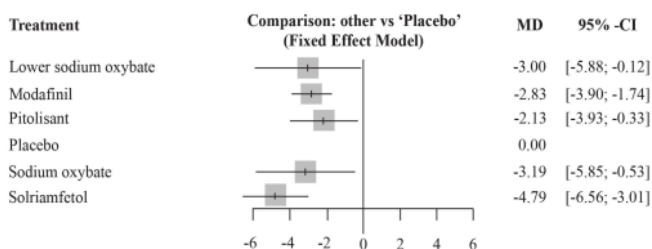
- PIT vs PLC na korzyść PLC – 4,00 (1,78-9,01).

² Wyższy wynik oznacza mniejszy wpływ senności i zmęczenia na codzienne funkcjonowanie chorych z zaburzeniami snu

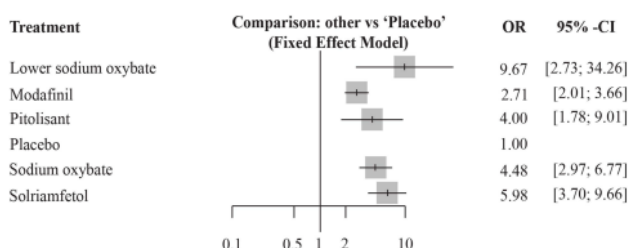
(A) Maintenance of Wakefulness Test



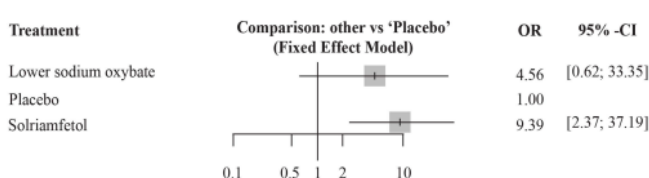
(B) Epworth Sleepiness Scale



(C) Clinical Global Impression of Change



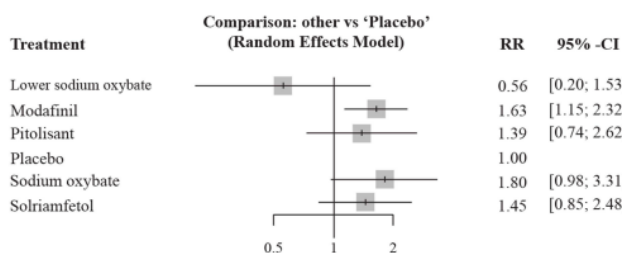
(D) Patients' Global Impression of Change



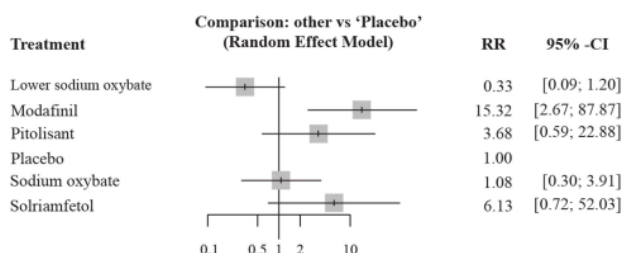
Wykres Forest Plot 1. Wyniki meta-analizy sieciowej dla ocenianych leków przeciwnarkolepsyjnych. (A) MWT, (B) ESS, (C) CGI-C, (D) PGI-C

W przypadku bezpieczeństwa stosowania leków przeciwnarkolepsyjnych badano częstość występowania: zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia oraz dyskontynuacji leczenia z jakiegokolwiek powodu. W porównaniu do placebo pitolisant nie wykazywał istotności statystycznej w żadnym z powyższych punktów końcowych.

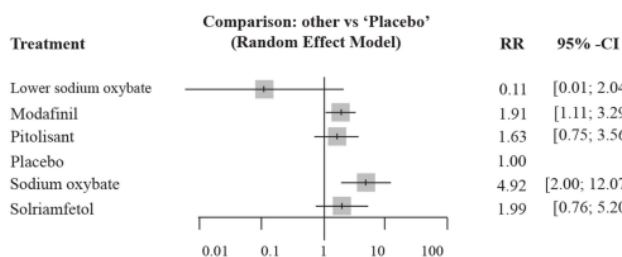
(A) Overall AE risk



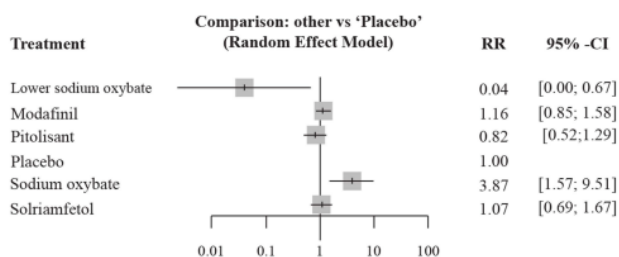
(B) Serious adverse events



(C) AE leading to discontinuation



(D) All-cause discontinuation



Wykres Forest Plot 2. Wyniki meta-analizy sieciowej dla ocenianych leków przeciwnarkolepsyjnych. (A) zdarzenia niepożądane ogólnie, (B) poważne zdarzenia niepożądane, (C) zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia, (D) dyskontynuacja leczenia

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W AKL wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, WHO UMC, FDA. Jako datę wyszukiwania wskazano 18.04.2023 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- EMA: ChPL Wakix oraz streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Wakix
- FDA: ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Wakix

- ADRReports: informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Wakix
- WHO UMC: informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Wakix

Szczegółowy opis odnalezionych referencji przedstawiono w rozdz. 3.23 AKL wnioskodawcy.

W ramach wyszukiwania własnego, przeprowadzonego w dniu 10.05.2023 r., analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących PIT.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego względem jednego z komparatorów - modafinilu. W odnalezionym badaniu HARMONY I porównano również pitolisant z placebo. Przedstawione wyniki wykazały porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo dla pitolisantu oraz modafinilu. W porównaniu skuteczności PIT z PLC wyniki wykazały wyższość PIT odnośnie zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS, czujności i uwagi ocenianej na podstawie testu MWT oraz SART, częstości występowania epizodów katapleksji oraz ogólnej oceny stanu zdrowia (poprawa wyniku w skali PGO). Przedstawione wyniki w badaniu wykazały również porównywalną skuteczność pitolisantu względem modafinilu na EDS. Dodatkowo wyniki badania wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa PIT. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą stosującą PIT, a grupą stosującą PLC. W porównaniu z modafinilem stwierdzono, że oba leki są dobrze tolerowane a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy.

Odnaleziono także 3 przeglądy systematyczny z metaanalizą Lehert 2018, Lehert 2020 oraz Chien 2022, na podstawie których przedstawiono dodatkową ocenę modafinilu oraz porównanie pośrednie względem hydroksymaślanu sodu. W badaniu Lehert 2018 na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że PIT nie jest gorszy niż MDF w odniesieniu do nadmiernej senności wg skali ESS oraz oceny czujności wg MWT. Dodatkowo wykazano istotnie statystyczną wyższość PIT w porównaniu do MDF w odniesieniu do katapleksji. W badaniu Lehert 2020 na podstawie wyników metaanalizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między PIT a hydroksymaślanu sodu. Na podstawie czego wnioskowano, że PIT nie jest mniej skuteczny niż hydroksymaślan sodu. Metodologia przeglądu systematycznego Lehert 2018 cechowała się wysoką wiarygodnością, natomiast Lehert 2020 umiarkowaną wiarygodnością.

W badaniu Chien 2022, dla porównania MDF vs PIT oraz hydroksymaślanu sodu vs PIT, obserwowano brak istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS oraz zmiany w czujności na podstawie testu MWT. Różnica między grupami wyniosła dla:

- zmiany nadmiernej senności w ciągu dnia wg ESS:
 - MDF vs PIT: MD=-1,49 (95% CI: -3,07; 0,09);
 - hydroksymaślan sodu vs PIT: MD=-0,32 (95% CI: -2,46; 1,82).
- zmiany w czujności na podstawie testu MWT:
 - MDF vs PIT: MD=0,03 (95% CI: -0,32; 0,38);
 - hydroksymaślan sodu vs PIT: MD=0,03 (95% CI: -0,41; 0,47).

Szczegółowe wyniki przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziałach 3.19, 3.20 i 3.21 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników z badań jednoramiennych (HARMONY III, ab. konf. Kallweit 2019, PASS, CUP France i CUP Germany) w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET. Badanie dla MET (Reinisch 1995) zawierało ocenę większości punktów końcowych ocenianych dla PIT (nadmierna senność w ciągu dnia, epizody katapleksji, halucynacje i paraliż przysenny, czy profil bezpieczeństwa), jednak ze względu na różne definicje punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania. Przedstawiono porównanie jedynie w sposób opisowy, a badania oceniono na heterogeniczne co stanowi dodatkowe ograniczenie analizy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było: „określenie opłacalności stosowania w Polsce pitolisantu (Wakix) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.”

W AE wnioskodawcy uwzględniono leczenie pacjentów za pomocą obu prezentacji leku Wakix: 4,5 i 18 mg. Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy wyłącznie dawki 4,5 mg. Dawka 18 mg była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

W ramach AE przeprowadzono porównanie kosztów stosowania pitolisantu z lekami aktualnie dostępnymi w ramach importu docelowego – modafinil oraz hydroksymaślan sodu – oraz lekiem najczęściej stosowanym w omawianym wskazaniu, lecz w nim nierefundowanym – metylofenidatem.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W ramach obliczeń własnych (rozdz. 5.3.4) analitycy.

Jako technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimization analysis). Przedstawiono również zestawienie kosztów-konsekwencji. Wyniki oszacowań wnioskodawcy przedstawiono z i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

W celu przeprowadzenia oszacowań CMA wykonano model, uwzględniający aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę w analizie klinicznej prawdopodobieństwo przerwania terapii i śmierci chorego nie są stałe w czasie. Zaimplementowano to w strukturę stworzonego modelu. Wartości te są zmienne w czasie i zależą od czasu od rozpoczęcia leczenia.

Model wykonano w horyzoncie czasowym równym 1 rok. Wnioskodawca tłumaczy zastosowanie takiego horyzontu stabilizacją różnic kosztów między wnioskowaną technologią a komparatorami. Model przewiduje możliwość wydłużenia horyzontu – wydłużenie horyzontu czasowego nie spowodowało zmiany w treści wnioskowania, stosunek kosztów został zachowany. W związku z nieróżniącymi efektami klinicznymi między pitolisantem a komparatorami przyjęto identyczne krzywe dyskontynuacji leczenia. To założenie wpływa na zachowanie proporcji kosztów leczenia w następnych latach leczenia. Zrezygnowano z implementacji dyskontowania w modelu.

Dawkowanie omawianego leku jest uzależnione od odpowiedzi chorego na leczenie i jest stopniowo zwiększanie w celu osiągnięcia optymalizacji skuteczności leczenia. W związku z powyższym zastosowano podział na tygodniowe cykle, z uwzględnieniem korekty połowy cyklu.

Krzywą dyskontynuacji leczenia przyjęto na podstawie badań HARMONY I opisanych w publikacji Dauvilliers 2013. Wyniki w niej zawarte dotyczą 8 pierwszych tygodni leczenia – wymagane było wykonanie modelowania krzywej dla pełnego horyzontu czasowego analizy. W celu ograniczenia niepewności wykorzystano różne warianty w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowy opis wyników średnich błędów kwadratowych dopasowania krzywej dyskontynuacji leczenia znajduje się w rozdziale 7.2 AE wnioskodawcy.

Prawdopodobieństwo śmierci pacjenta w modelu zostało obliczone za pomocą wskaźników śmiertelności w populacji generalnej, uzależnionej od wieku udostępnianych przez GUS.

Model został opracowany w programie MS Excel, zawiera elementy stworzone w VBA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji kosztów. Jak opisano w rozdziale 5.1.1. niniejszej AWA, uwzględniono nieróżniącą skuteczność kliniczną tj. identyczną krzywą dyskontynuacji leczenia dla pitolisantu oraz wszystkich komparatorów, co jest zgodne z wynikami przedstawionymi w AKL oraz aneksie dostarczonym przez wnioskodawcę.

W ramach porównania pitolisantu z metylofenidatem nie odnaleziono żadnych badań, bezpośrednio porównujących te dwie technologie. Wnioskodawca zdecydował o zestawieniu wyników z publikacji Reinish 1995 z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla PIT.

W ramach porównania PIT z MOD przedstawiono wyniki badania HARMONY I, w którym porównywano bezpośrednio te dwie technologie. W pierwszej kolejności testowano hipotezę *superiority* dla porównania z PLC, w przypadku osiągnięcia istotności statystycznej podjęto się przetestowania hipotezy *non-inferiority* dla porównania skuteczności z MOD. Pomimo zbliżonych wyników PIT oraz MOD dla ustalonych punktów końcowych badania, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami (w odniesieniu do hipotezy *non-inferiority*). Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego Leher 2020, którego celem było wykazanie równoważności względem siebie terapii PIT i MOD. Wyniki meta-analizy wykonanej z 10 badań randomizowanych wykazała, że PIT jest nie gorszy od MOD w odniesieniu do punktu końcowego „nadmierna senność wg skali ESS” oraz „czujność wg MWT”. W przypadku redukcji objawów katapleksji stwierdzono wyższość PIT nad MOD.

Wyniki porównania PIT z hydroksymaślanem sodu zaciągnięto z przeglądu systematycznego Leher 2018. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami (hipoteza *superiority*). Autorzy na tej podstawie stwierdzili, że PIT jest nie mniej skuteczny od hydroksymaślanu sodu w leczeniu narkolepsji bez katapleksji.

Uwzględnione koszty

W ramach kosztów w AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie ceny leków oraz ich dawkowanie. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie nieróżniący między technologią wnioskowaną a komparatorami. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych też uznano za nieróżniący, na podstawie wyników przedstawionych w analizie bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Wakix, pitolisant należy stosować w najniższej dawce, przy której uzyskuje się skuteczność leczenia, w zależności od indywidualnej odpowiedzi oraz tolerancji pacjenta na lek, jednocześnie nie przekraczając dawki 36 mg/dobę. W pierwszym tygodniu zawsze zaczyna się od dawki 9 mg/dobę, pod koniec cyklu (trwającego tydzień) dawkę można zmniejszyć do 4,5 mg lub zwiększyć do 18 mg. Średnie dawkowanie w kolejnych tygodniach przyjęto na podstawie badania HARMONY I i wyniosło ono 29,2 mg. W modelu uwzględniono dawkowanie na poziomie: w 1. tygodniu na poziomie 9 mg/dobę (zgodnie z ChPL); w 2. tygodniu 10,5 mg (założenie wnioskodawcy).

Wartości dawkowania hydroksymaślanu sodu zaciągnięto z ChPL Xyrem. W analizie podstawowej przyjęto średnie dawkowanie hydroksymaślanu sodu na poziomie 6,75 mg/dobę. Alternatywne dawkowanie wszystkich omawianych interwencji testowano w ramach analizy wrażliwości.

Ceny leków

Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Wakix w ramach refundacji aptecznej i wydawany miałby być za odpłatnością ryczałtową. Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi

Ceny pozostałych substancji:

- Metylofenidat: żaden z produktów leczniczych zawierających substancję czynną metylofenidat nie jest refundowany we wskazaniu obejmującym wnioskowane. W związku z tym koszt ponoszony przez płatnika publicznego w analizie ekonomicznej będzie równy 0 PLN, a w perspektywie wspólnej średnią cenę detaliczną za opakowanie.

- Hydroksymaślan sodu: dostępny w Polsce w ramach importu docelowego. Dane kosztowe zaciągnięto z raportu AOTMiT OT.4211.36.2021 Xyrem. Cena hurtowa brutto sprowadzanego leku Xyrem wyniosła 2 363,45 PLN, cena detaliczna 2 612,93 PLN.
- Modafinil: dostępny w Polsce w ramach importu docelowego. Dane kosztowe zaciągnięto z raportu OT.4311.1.2019 Vigil. Średni koszt jednego opakowania wyniósł 580,18 PLN.

Tabela 34. Koszty stosowania leków

Lek	1. tydzień	2. tydzień	3. tydzień
Perspektywa płatnika publicznego			
Pitolisant RSS			
Pitolisant bez RSS			
Metylofenidat			
Hydroksymaślan sodu			
Modafinil			
Perspektywa wspólna			
Pitolisant RSS			
Pitolisant bez RSS			
Metylofenidat			
Hydroksymaślan sodu			
Modafinil			

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie odnalezionej publikacji Dodel 2007 przyjęto że użyteczność stanów zdrowia w populacji chorych na narkolepsję, liczoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D, wynosi 0,87. Wnioskodawca założył nieróżniącą skuteczność leczenia narkolepsji wszystkimi substancjami brany pod uwagę w analizie (założenie CMA). W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) analiza podstawowa, wariant bez RSS [PLN]

Parametr	Pitolisant	Metylofenidat	Hydroksymaślan sodu	Modafinil
Perspektywa płatnika publicznego				
Koszt terapii				
Koszt inkrementalny				
Perspektywa wspólna				
Koszt terapii				
Koszt inkrementalny				

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) analiza podstawowa, wariant z RSS [PLN]

Parametr	Pitolisant	Metylofenidat	Hydroksymaślan sodu	Modafinil
Perspektywa płatnika publicznego				
Koszt terapii				
Koszt inkrementalny				
Perspektywa wspólna				
Koszt terapii				
Koszt inkrementalny				

Tabela 37. Zestawienie wyników analizy kosztów-konsekwencji dla pitolisantu i hydroksymaślanu sodu [PLN]

Parametr	Pitolisant z RSS		Pitolisant bez RSS		Hydroksymaślan sodu	
	analiza podstawowa	zakres zmienności (min; max)	analiza podstawowa	zakres zmienności (min; max)	analiza podstawowa	zakres zmienności (min; max)
Perspektywa NFZ						
Całkowity koszt [PLN]						
Perspektywa wspólna						
Całkowity koszt [PLN]						

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla metylofenidatu [PLN]

Parametr	Pitolisant z RSS		Pitolisant bez RSS		Metylofenidat	
	analiza podstawowa	zakres zmienności (min; max)	analiza podstawowa	zakres zmienności (min; max)	analiza podstawowa	zakres zmienności (min; max)
Perspektywa NFZ						
Całkowity koszt [PLN]						
Perspektywa wspólna						
Całkowity koszt [PLN]						

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 39. Maksymalne ceny zbytu netto Wakix względem przedstawionych komparatorów [PLN]

Parametr	Metylofenidat	Hydroksymaślan sodu	Modafinil
Perspektywa płatnika publicznego			
bez RSS			
z RSS			
Perspektywa wspólna			
bez RSS			
z RSS			

Zdaniem analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę wyniki analizy progowej wiążą się z dużą niepewnością. Nieścisłość w wynikach przejawia się w przedstawieniu ceny maksymalnej leku Wakix względem metylofenidatu. Zgodnie z założeniem o braku refundacji metylofenidatu we wnioskowanym wskazaniu cena maksymalna nie powinna istnieć lub powinna wynosić zero,

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy o nieróżniących efektach zdrowotnych stosowania pitolisantu i przedstawionych komparatorów, braku różnic w występowaniu działań niepożądanych oraz sposobie podawania leków, jedyną zmienną kosztową między technologiami medycznymi jest sam koszt substancji. W oparciu o powyższe cena maksymalna leku Wakix powinna być równa cenie komparatora.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził w ramach analizy wrażliwości (AW):

- jednokierunkową AE.

Wnioskodawca zrezygnował z przedstawienia wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 11 scenariuszy, w ramach których sprawdzano następujące parametry i założenia:

- minimalna (4,5 mg) średnia dawka Wakix w 2 tygodniu leczenia;
- maksymalna (18 mg) średnia dawka Wakix w 2 tygodniu leczenia;
- minimalna (4,5 mg) średnia dawka Wakix od 3 tygodnia leczenia;
- maksymalna (36 mg) średnia dawka Wakix od 2 tygodnia leczenia;

- minimalna dawka hydroksymaślanu sodu (4 500 mg)/ modafinilu (200 mg);
- maksymalna dawka hydroksymaślanu sodu (9 000 mg)/ modafinilu (400 mg).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla wszystkich testowanych scenariuszy, dla każdego z trzech przedstawionych komparatorów, zarówno w perspektywie NFZ, jak i perspektywie wspólnej. Pogrubioną czcionką zaznaczono scenariusze wpływające w największym stopniu na wyniki analizy podstawowej.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem proponowanego RSS

Parametr	MET	Hydroksymaślan sodu	MOD
Perspektywa NFZ			
analiza podstawowa	████████	████████	████████
minimalna dawka Wakix w 2 tygodniu (4,5 mg)	████████	████████	████████
maksymalna dawka Wakix w 2 tygodniu (18 mg)	████████	████████	████████
minimalna dawka Wakix od 3 tygodnia (4,5mg)	████████	████████	████████
maksymalna dawka Wakix od 3 tygodnia (36mg)	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
minimalna dawka hydroksymaślanu sodu (4 500 mg)		████████	
maksymalna dawka hydroksymaślanu sodu (9 000 mg)		████████	
minimalna dawka modafinilu (200 mg)			████████
maksymalna dawka modafinilu (400 mg)			████████
Perspektywa wspólna			
analiza podstawowa	████████	████████	████████
minimalna dawka Wakix w 2 tygodniu (4,5 mg)	████████	████████	████████
maksymalna dawka Wakix w 2 tygodniu (18 mg)	████████	████████	████████
minimalna dawka Wakix od 3 tygodnia (4,5mg)	████████	████████	████████
maksymalna dawka Wakix od 3 tygodnia (36mg)	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
████████████████	████████	████████	████████
minimalna dawka hydroksymaślanu sodu (4 500 mg)		████████	
maksymalna dawka hydroksymaślanu sodu (9 000 mg)		████████	
minimalna dawka modafinilu (200 mg)			████████
maksymalna dawka modafinilu (400 mg)			████████

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia proponowanego RSS

Parametr	MET	Hydroksymaślan sodu	MOD
Perspektywa NFZ			
analiza podstawowa	████████	████████	████████
minimalna dawka Wakix w 2 tygodniu (4,5 mg)	████████	████████	████████
maksymalna dawka Wakix w 2 tygodniu (18 mg)	████████	████████	████████

minimalna dawka Wakix od 3 tygodnia (4,5mg)			
maksymalna dawka Wakix od 3 tygodnia (36mg)			
minimalna dawka hydroksymaślanu sodu (4 500 mg)			
maksymalna dawka hydroksymaślanu sodu (9 000 mg)			
minimalna dawka modafinilu (200 mg)			
maksymalna dawka modafinilu (400 mg)			
Perspektywa wspólna			
analiza podstawowa			
minimalna dawka Wakix w 2 tygodniu (4,5 mg)			
maksymalna dawka Wakix w 2 tygodniu (18 mg)			
minimalna dawka Wakix od 3 tygodnia (4,5mg)			
maksymalna dawka Wakix od 3 tygodnia (36mg)			
minimalna dawka hydroksymaślanu sodu (4 500 mg)			
maksymalna dawka hydroksymaślanu sodu (9 000 mg)			
minimalna dawka modafinilu (200 mg)			
maksymalna dawka modafinilu (400 mg)			

Zgodnie z założonymi alternatywnymi parametrami mogącymi wpływać w istotnym stopniu na wyniki analizy podstawowej, największa niepewność wiąże się z przyjęciem

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są prawidłowe i obejmują wszystkie leki stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz leki importowane. Na podstawie opinii eksperta klinicznego, zdaniem Agencji zasadnym jest uwzględnienie leków przeciwdepresyjnych SSRI i SNRI jako komparatorów w subpopulacji dorosłych pacjentów z narkolepsją z katapleksją.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęta technika analityczna (CMA) oparta jest na wykazanych w badaniach klinicznych i praktycznych nieróżniących efektach klinicznych z komparatorami
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie PIT we wnioskowanej populacji
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont roczny – wystarczający, aby wykazać różnice w kosztach wynikających z leczenia poszczególnymi terapiami. W dłuższym horyzoncie proporcje kosztów, względem siebie, są zachowane.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	horyzont czasowy wynosi jeden rok – dyskontowanie nie jest wymagane.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Do celów analizy wybrano publikację <i>Dodel 2007</i> , która bada jakość życia chorych na narkolepsję. za pomocą kwestionariusza EQ-5D (zalecaną przez NICE oraz wytyczne AOTMiT).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „(...) brak badań klinicznych, które porównałyby bezpośrednio pitolisant z metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu. W przypadku porównania z MET w ramach *Analizy klinicznej* zdecydowano się jedynie na zestawienie wyników z publikacji opisującej skuteczność metylofenidatu z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla PIT (...).
- „W przypadku porównania skuteczności pitolisantu z modafinilem uwzględniono wyniki badania randomizowanego, na podstawie którego wpływ wymienionych technologii na punkty końcowe związane z nadmierną sennością oceniono jako zbliżony, jednakże nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do hipotezy *non-inferiority*”. Omawianą nie gorszość wykazano za pomocą meta-analizy sieciowej.
- „(...) ograniczenie niniejszej analizy związane jest ze sposobem obliczania średnich dawek pitolisantu w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. Z uwagi na to, że dawkowanie pitolisantu jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie odpowiedzi na leczenie, a dobową dawkę można być modyfikowaną między 4,5 mg a 36 mg, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej dawki w cyklu leczenia (...).”
- „W niniejszej analizie wystąpiła również potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (roczny). Wiąże się to z niepewnością (...).”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

Brak.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów, powołując się na wykazaną równowagę lub nie gorszość w badaniach klinicznych i meta-analizach. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy. W przypadku hydroksymaślanu sodu zdecydowano się również przedstawić wyniki analizy kosztów-konsekwencji, w związku ze stosowaniem tej substancji jedynie w subpopulacji chorych na narkolepsję z katapleksją.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla terapii PIT uwzględniono leki najczęściej stosowane w Polsce w omawianym wskazaniu [REDAKTOWANE] (metylofenidat) oraz zgodnie z realizowanymi importami (hydroksymaślan sodu i modafinilu). Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne, włączane do modelu, dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych oraz danych zawartych w raportach dotyczących importów docelowych Agencji.

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji oraz walidację wewnętrzną.

W ramach walidacji wewnętrznej, w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu z zastosowaniem standardowych procedur: przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wykonano systematyczne wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania PIT we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym. W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono 2 publikacje. „W przypadku analizy Bolin 2020 odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego udowodniono przewagę leczenia pitolisantem względem leczenia standardowego (modafinilu w połączeniu z wenlafaksyną) w zakresie wyższego efektu zdrowotnego (QALY) przy jednoczesnym wyższym koszcie terapii.”

„W opracowaniu NICE 2017 przedstawiono koszty pitolisantu i rozpatrywanych w raporcie komparatorów w okresie 30-dniowym w warunkach Wielkiej Brytanii. [REDAKTOWANE]”

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT walidacji zewnętrznej nie jest wymagana ze względu na krótki (jednoroczny) horyzont czasowy przyjęty w analizie.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji wykorzystali dane z bazy EURIPID, uzyskane z niej dane dotyczące kosztów stosowania modafinilu oraz hydroksymaślanu sodu w innych krajach. Na podstawie tych

danych w tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania pitolisantu z dwoma komparatorami w przypadku importowania tych leków z krajów, gdzie substancje te są najtańsze, tj. posiadają najniższy koszt za miligram substancji czynnej.

Do obliczeń wykorzystano model nadesłany przez wnioskodawcę, nadpisując dane dotyczące koszt za miligram substancji. Dane dotyczące dawkowania, długości horyzontu oraz skuteczności leczenia nie zostały zmodyfikowane. Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS zaproponowanego przez wnioskodawcę.

Tabela 43. Obliczenia własne Agencji - dane dotyczące komparatora uzyskane przez Agencję z bazy EURIPID

Parametr	Pitolisant	Hydroksymaślan sodu	Modafinil
Całkowity koszt różniący (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt Wakix (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa za opakowanie Wakix 4,5 mg (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z przeliczeniami z bazy EURIPID:

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji kosztów, [REDACTED]. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia PIT, w porównaniu z porównywanymi lekami jest technologią [REDACTED].

Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi ograniczony dostęp do informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji, braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze opcjonalnymi technologiami refundowanymi.

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono 2 publikacje ekonomiczne. W ramach publikacji Bolin 2020 stwierdzono, że PIT we wnioskowanym wskazaniu jest droższy i skuteczniejszy od modafinilu w skojarzeniu z wenlafaksyną. Wyniki publikacji NICE 2017 wykazały [REDACTED]

[REDACTED] Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA, ponad te, uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Wakix (pitolisant, PIT) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.”

W AWB wnioskodawcy uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie nie wskazano dokładnie których lat dotyczy przyjęty horyzont czasowy.

AWB została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

W AWB porównywano 2 scenariusze: istniejący oraz nowy. „Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.”

Założono refundację leku Wakix w ramach oddzielnej grupy limitowej, jego sprzedaż będzie następowała w ramach refundacji aptecznej, z odpłatnością ryczałtową.

„W scenariuszu istniejącym policzono koszty leków przyjmowanych przez chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Natomiast scenariusz nowy wlicza dodatkowo koszt pitolisantu, jaki zostanie poniesiony na leczenie chorych, którzy rozpoczną nim terapię. Jednocześnie koszt w tym scenariuszu został pomniejszony o koszt leków, które zostaną zastąpione przez pitolisant stosowany w monoterapii.”

W ramach AWB przedstawiono wyniki z i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS.

Dla analizowanych scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej: minimalny, prawdopodobny i maksymalny. Dodatkowo przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której testowano parametry obciążone największym ryzykiem wpływu na wyniki analizy.

W AWB przyjęto, iż pacjenci z populacji docelowej będą stopniowo w ciągu roku włączani do leczenia, w 4 tygodniowych odstępach, w związku z czym około 1/13 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie na początku pierwszego roku analizowanego horyzontu czasowego. Na podstawie powyższego założenia, w modelu AWB wnioskodawcy obliczono koszty ponoszone na leczenie pacjentów rozpoczynających terapię w poszczególnych odstępach czasu. Następnie na ich podstawie wyznaczono średnie koszty roczne (oddzielnie dla 1 i 2 roku AWB) dla wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych. „W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowania liczebności populacji uwzględnionych w AWB wnioskodawcy zostały przeprowadzone na podstawie [redacted]

Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana (zgodnie z ChPL Wakix) jest tożsama z populacją docelową wskazaną w przedmiotowym wniosku refundacyjnym.

[redacted]

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów,

Liczebność nowo diagnozowanych w ciągu roku pacjentów

Koszty

Koszty uwzględnione w AWB zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W AWB jako koszty różniące uwzględniono koszty leków, natomiast pozostałe kategorie kosztów zostały uznane za nieróżniące (koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych).

Koszt pitolisantu został ustalony na podstawie ceny wskazanej przez wnioskodawcę, schematu dawkowania wskazanego w ChPL Wakix oraz danych dotyczących schematów leczenia stosowanych przez pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym HARMONY I. „W analizie podstawowej wykorzystano średnią ważoną dawkowania z badania HARMONY I, która wynosi 29,2 mg pitolisantu. W analizie wrażliwości testowano minimalne oraz maksymalne dawkowanie dla tygodnia 2 oraz od 3 tygodnia, odpowiednio 4,5 mg i 18 mg oraz 4,5 mg i 36 mg.” W ramach obliczeń przedstawiono wariant z i bez uwzględnienia zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

). Przy obliczaniu kosztów technologii alternatywnych uwzględniono również krzywą dyskontynuacji leczenia, którą zastosowano w AE dla pitolisantu (opracowana na podstawie danych z badania HARMONY I).

Podsumowanie danych wejściowych

Tabela 44. Dane wejściowe do modelu AWB wnioskodawcy

Parametr analizy podstawowej	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródło danych dla wartości parametru
Długość cyklu (dni)	7	Założenie
Horyzont czasowy (cykle)	52,00	Założenie
Horyzont czasowy BIA (w latach)	2	Założenie

Populacja	I rok	II rok

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Jako uzasadnienie wskazano brak alternatywnej technologii finansowanej w rozważanym wskazaniu w ramach Wykazu leków refundowanych, w związku z czym lek Wakix powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodne z warunkami obowiązującymi na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono warianty maksymalny i minimalny analizy oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla niepewnych założeń/parametrów

Ograniczenia wskazane w AWB wnioskodawcy

- „Ograniczenie niniejszej analizy związane jest ze sposobem obliczania średnich dawek pitolisantu w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. Z uwagi na to, że dawkowanie pitolisantu jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie odpowiedzi na leczenie, a dobowy dawka może być modyfikowana między 4,5 mg a 36 mg, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej dawki w cyklu leczenia. W związku z tym, że na podstawie dobowego dawkowania przedstawionego w ChPL Wakix nie sposób oszacować średniego zużycia pitolisantu w cyklu leczenia, wartości te postanowiono uzyskać z badań klinicznych. Średnią dawkę pitolisantu przyjęto na podstawie wyników badania HARMONY I [EMA AR 2015]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wartości skrajne tych parametrów.”

- „W niniejszej analizie wystąpiła również potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia dla wszystkich terapii na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dwuletni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”
- „Jednym z ograniczeń jest również sposób oszacowania liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w poszczególnych scenariuszach analizy, (...). Aby zminimalizować niepewność związaną z precyzją oszacowań wykonano kilka dodatkowych wariantów obliczeń, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”
- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Wakix, 18 mg tabletki powlekane w związku z tym, że będzie jedyną prezentacją leku dostępnego w ramach tej grupy limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicyści Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W związku z faktem, że część kosztów analizy wpływu na budżet opierało się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusze skrajne

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusze skrajne, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
wydatki inkrementalne, analiza podstawowa [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, wariant maksymalny [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, wariant minimalny [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				

Wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy skrajnych, z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii

Tabela 50. . Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusze skrajne, perspektywa wspólna (pacjent+NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
wydatki inkrementalne, analiza podstawowa [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, wariant maksymalny [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, wariant minimalny [tys. PLN]				
Koszty wnioskowanego leku [tys. PLN]				
Koszty pozostałe [tys. PLN]				
Koszty sumaryczne [tys. PLN]				

Wyniki

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca oprócz analizy scenariuszy skrajnych przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości w ramach której testowano wpływ przyjęcia skrajnych wartości dla uwzględnionych przy modelowaniu złożeń i parametrów:

- ;
- ;
- średnia dawka pitolisantu w 2 i od 3 tyg. terapii;
- krzywa dyskontynuacji leczenia;
- średnia dawka modafinilu

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla 3 wariantów mających największy wpływ na spadek i wzrost kosztów inkrementalnych. Wyniki dla wszystkich wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: jednokierunkowa analiza wrażliwości, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
wydatki inkrementalne, analiza podstawowa [tys. PLN]				
analiza podstawowa [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, warianty z najwyższym wzrostem [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, warianty z najwyższym obniżeniem [tys. PLN]				

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: jednokierunkowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna (pacjent+NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
wydatki inkrementalne, analiza podstawowa [tys. PLN]				
analiza podstawowa [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, warianty z najwyższym wzrostem [tys. PLN]				
wydatki inkrementalne, warianty z najwyższym obniżeniem [tys. PLN]				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted] związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted].

Główne ograniczenia wynikają z braku opublikowanych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji docelowej w Polsce. [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Wakix do finansowania ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.”

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.05.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „pitolisant” oraz „Wakix”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 4 negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na umiarkowane korzyści płynące z zastosowania Wakix. Negatywne opinie zostały wydane ze względu na brak wykazanych istotnych dodatkowych korzyści płynących z refundacji leku Wakix lub braku przedłożenia odpowiednich dokumentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Wakix

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2023	CADTH nie zaleca refundacji leku Wakix w narkolepsji z katapleksją lub bez. Nadal nie ma pewności, czy Wakix przynosi jakąkolwiek korzyść terapeutyczną w porównaniu z innymi metodami leczenia EDS lub katapleksji. Dwa podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badania porównawcze nie wykazały, że Wakix był co najmniej tak samo dobry jak modafinil w leczeniu EDS i nie wykazały żadnych korzyści klinicznych ze stosowania Wakix w porównaniu z modafinilem. Jedno badanie skupiało się na katapleksji. Badanie to porównano z placebo, a wyniki były niespójne pod względem wyników katapleksji we wszystkich badaniach. Na podstawie dowodów komitet ekspertów nie mógł stwierdzić, czy Wakix spełniał którąkolwiek z potrzeb, które uznano za ważne dla pacjentów, w tym był bardziej skuteczny i niezawodny w kontrolowaniu objawów narkolepsji i na które pacjenci mieliby mniejszą tolerancję.
Zorginstituut 2019	W leczeniu narkolepsji z katapleksją pitolisant może mieć korzystniejsze działanie w porównaniu z modafinilem, w oparciu o możliwą klinicznie istotną różnicę w zmniejszeniu liczby ataków katapleksji. W leczeniu narkolepsji z katapleksją pitolisant ma terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu z terapią skojarzoną z hydroksymaślanem sodu i modafinilem oraz z monoterapią hydroksymaślanem sodu, w oparciu o klinicznie istotną różnicę w działaniach niepożądanych. Rekomendowane jest włączenie pitolisantu (Wakix) do systemu refundacji leków (GVS).
AWMSG 2017	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 we wnioskowanej populacji.
SMC 2017	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.
NCPE 2017	Pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana.
G-BA 2016	Decyzja dotycząca leku Wakix stosowanego u osób dorosłych w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez. Rekomendacja pozytywna do stosowania w chorobie rzadkiej. Zakres dodatkowej korzyści niewymierny. Ocena na podstawie pełnego raportu instytucji.
HAS 2016	Rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Wakix są umiarkowane. Lek ten zapewnia niewieką poprawę rzeczywistej korzyści klinicznej w strategii leczenia narkolepsji z katapleksją lub bez. Rekomendowane jest włączenie pitolisantu do wykazu produktów refundowanych do dystrybucji przez farmaceutów i do użytku szpitalnego (odpłatność 30%).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Tak	100%	Nie
Bulgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	100%	Nie
Francja	Tak	100%	Nie
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	100%	Nie
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Tak	100%	Nie
Luksemburg	Tak	100%	Nie
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100%	Nie
Norwegia	Tak	100%	Nie
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Tak	100%	Nie
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	100%	Nie
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Wakix jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.02.2023 r., znak PLR.4500.144.2023.4.JWI (data wpływu do AOTMiT 15.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Wakix, (pitolisant), tabletki powlekane, 4,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600360 w ramach refundacji aptecznej.

Przedmiotowy wniosek refundacyjny obejmuje jedynie dawkę 4,5 mg. Stanowi on uzupełnienie wniosku o refundację leku Wakix (pitolisant) 18 mg z 21.10.2021 r.

Problem zdrowotny

Narkolepsja (ICD-103: G47.4 – narkolepsja z katapleksją [ICD-10 2018]) jest chorobą należąca do hipersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Cechuje się występowaniem nadmiernej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych.

Katapleksja polega na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości. Do czynników wyzwalających należą gniew, śmiech, zaskoczenie, wysiłek fizyczny.

Termin paraliż przysenny oznacza porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się. Omamy hipnagogiczne to żywe marzenia senne, które występują w czasie zasypiania, natomiast omamy hipnopompiczne pojawiają się w półśnie przed wybudzeniem. Omamy mogą mieć charakter wzrokowy, słuchowy lub czuciowy.

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym należy podkreślić, że katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą, która wpływając na większość aspektów życia pacjenta, w tym naukę, aktywność zawodową, uprawianie sportu, życie rodzinne i towarzyskie, prowadzi do wielopłaszczyznowej niepełnosprawności.

Napad katapleksji trwa zwykle kilka-kilkanaście sekund, rzadko kilka minut. Zmniejszenie napięcia może obejmować wszystkie grupy mięśni poprzecznie prążkowanych (z wyjątkiem mięśni oddechowych i gałkoruchowych) lub tylko niektóre partie mięśni; częściej twarzy, żuchwy i szyi niż rąk i nóg. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane. Najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, żuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymany przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono metylofenidat, modafinil oraz hydroksymaślan sodu. Zdaniem analityków Agencji, zgodnie z opinią ankietowanego eksperta klinicznego oraz wytycznych klinicznych dla subpopulacji stanowiącej dorosłych pacjentów z narkolepsją z katapleksją komparatorem powinny być również leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI oraz SNRI.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa PIT w leczeniu dorosłych pacjentów z narkolepsją z katapleksją lub bez. Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego dla jednego z komparatorów PIT vs MDF oraz z PLC. Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla porównania wnioskowanej technologii z hydroksymaślanem sodu. Z powodu heterogeniczności pomiędzy badaniami dla metylofenidatu i pitolisantu wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników dla tego komparatora.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z dwoma wskazanymi komparatorami. Co więcej porównanie z jednym z komparatorów jest przeprowadzone jedynie w sposób opisowy.

Porównanie bezpośrednie PIT vs MDF oraz PIT vs PLC

W ramach porównania bezpośredniego wykazano skuteczność PIT w porównaniu z PLC odnośnie zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS, czujności i uwagi ocenianej na podstawie

testu MWT oraz SART, częstości występowania epizodów katapleksji oraz ogólnej oceny stanu zdrowia (poprawa wyniku w skali PGO). W ramach porównania bezpośredniego PIT z MDF wykazano porównywalną skuteczność obu terapii.

Porównanie pośrednie PIT vs hydroksymaślan sodu

W badaniu Leher 2020 na podstawie wyników metaanalizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między PIT a hydroksymaślanu sodu. Na podstawie czego wnioskowano, że PIT nie jest mniej skuteczny niż hydroksymaślan sodu. Metodologia przeglądu systematycznego Leher 2020 cechowała się umiarkowaną wiarygodnością.

Porównanie pośrednie PIT vs MET

Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników z badań jednoramiennych (HARMONY III, ab. konf. Kallweit 2019, PASS, CUP France i CUP Germany) w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET. Badanie dla MET (Reinisch 1995) zawierało ocenę większości punktów końcowych ocenianych dla PIT (nadmierna senność w ciągu dnia, epizody katapleksji, halucynacje i paraliż przysenny, czy profil bezpieczeństwa), jednak ze względu na różne definicje punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania. Przedstawiono porównanie jedynie w sposób opisowy. Na podstawie zestawienia wyników wnioskowano, że PIT nie jest terapią gorszą od MET.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie PIT vs MDF oraz PIT vs PLC

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą stosującą PIT, a grupą stosującą PLC. W porównaniu z MDF stwierdzono, że oba leki są dobrze tolerowane a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. Profil bezpieczeństwa PIT oceniony na podstawie badań randomizowanych był spójny z informacjami zawartymi w publikacjach odnalezionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Podczas terapii PIT odnotowano nieliczne działania niepożądane.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było: „określenie opłacalności stosowania w Polsce pitolisantu (Wakix) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.” Jako technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimization analysis). Przedstawiono również zestawienie kosztów-konsekwencji. Wyniki oszacowań wnioskodawcy przedstawiono z i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Analiza podstawowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Wakix (pitolisant, PIT) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.”

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 4 negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na umiarkowane korzyści płynące z zastosowania Wakix. Negatywne opinie zostały wydane ze względu na brak wykazanych istotnych dodatkowych korzyści płynących z refundacji leku Wakix lub braku przedłożenia odpowiednich dokumentów.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wnioskodawca jako komparatory przyjął technologie medyczne wymieniane przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne, poza jedną, stanowiącą leki przeciwdepresyjne SSRi i SNRi. Zdaniem analityków Agencji, zgodnie z informacjami przedstawionymi w opisanych w AWA wytycznych klinicznych oraz odpowiedzią zapytanego o opinię przez Agencję eksperta klinicznego, zasadnym było uwzględnienie leków przeciwdepresyjnych SSRi i SNRi jako komparatorów w subpopulacji dorosłych pacjentów z narkolepsją z katapleksją.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bolin 2020** Bolin K., Niska P., et al., The cost utility of pitolisant as narcolepsy treatment, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2020
- Chien 2022** Chien P.-Y., Kuo C.-Y., Lin M.-H., i in. *Pharmacological Interventions for Excessive Daytime Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*. *Journal of Clinical Medicine* 2022 11:21 Article Number 6302.
- Dodel 2007** Dodel R., Peter H., et al., Health-related quality of life in patients with narcolepsy, *Sleep Medicine* 8 (2007) 733-741
- Figorilli 2022** Figorilli M., Mutti C., Brunetti V., *The Italian multicenter cohort of the Post Authorization Safety Study on pitolisant (PASS-pitolisant) in narcolepsy: response to treatment*, *Sleep Medicine* 2022, 100 Supplement 1 (S168-)
- HARMONY III** Dauvilliers Y., Arnulf I., Szakacs Z. i in., Long-term evaluation of safety and efficacy of pitolisant in narcolepsy: HARMONY III study, *Sleep. Conference: 32nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Sleep*, 2018, United States, 41 (Suppl. 1): 231-232
- HARMONY I** Dauvilliers Y., Bassetti C., Lammers G. J. i in., HARMONY I study group., Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial, *Lancet Neurol* 2013, 12 (11): 1068-1075
- HARMONY CTP** Szakacs Z., Dauvilliers Y., Mikhaylov V. i in., Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol* 2017, 16 (3): 200-207
- Lehert 2020** Lehert P., Szoeké C. Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach. *Drugs Context*. 2020 Jul 8;9:2020-6-2. doi: 10.7573/dic.2020-6-2. PMID: 32699548; PMCID: PMC7357684
- Lehert 2018** Lehert P., Falissard B., Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis, *Sleep* 2018, 41 (12): 1-13
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence, Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant, 2017
- Reinish 1995** Reinish L. W., MacFarlane J. G., et al., REM Changes in Narcolepsy With Selegiline, *American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society*, 1995
- CUP France (abstrakt konferencyjny Arnulf 2017)** Arnulf I., Dauvilliers Y., Schwartz J.-C. i in., Pitolisant safety and efficacy in adult narcoleptic patients with or without cataplexy or idiopathic hypersomnia patients in a compassionate use program in France: Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUC), *Sleep Medicine. Conference: 14th World Sleep Congress. Czech Republic*, 2017, 40 (Suppl. 1): 17-18
- CUP Germany (abstrakty konferencyjne Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a)** Hidalgo P. H., Mayer G., Young P. i in., Pitolisant as alternative therapeutic option for narcolepsy: Results from the German compassionate use program 2015/16, *European Journal of Neurology. Conference: 2nd Congress of the European Academy of Neurology. Copenhagen Denmark*, 2016, 23 (Suppl. 2): 478
Hidalgo H., Mayer G., Geisler P. i in., Pitolisant as therapeutic option for narcolepsy: Results from the German compassionate-program 2015/16, *Journal of Sleep Research. Conference: 23rd Congress of the European Sleep Research Society, ESRS 2016. Italy*, 25 (Suppl. 1): 366
- Zhan 2023** Zhan S, Ye H, Li N, Zhang Y, Cheng Y, Wang Y, Hu S, Hou Y. Comparative Efficacy and Safety of Multiple Wake-Promoting Agents for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy: A Network Meta-Analysis. *Nat Sci Sleep*. 2023;15:217-230 <https://doi.org/10.2147/NSS.S404113>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASM 2021** Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(9):1881-1893
- EAN/ESRS/EU-NN 2021** Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L i in., European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*. 2021
- ASENT 2021** Franceschini C, Pizza F, Cavalli F, Plazzi G. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):6-19. doi: 10.1007/s13311-021-01051-4. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886090; PMCID: PMC8061157.
- Madscape 2020** Sagarika Nallu, MD; Chief Editor: Selim R Benbadis, MD, Narcolepsy. *Medscape* Aug 03, 2020
- Lopez 2016** Lopez R., Arnulf I., Drouot X. i in., French consensus. Management of patients with hypersomnia: Which strategy?, *Rev Neurol (Paris)* 2017, 173 (1-2): 8-18, Epub 2016 Nov 16

AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, Pitolisant (Wakix) film-coated tablets Bioprojet Pharma Ltd, czerwiec 2016 r.
HAS 2016	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, 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), 29 czerwca 2016 r.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant, es8, 14 marca 2018 r.
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium, pitolisant (Wakix®) 4.5mg/18mg film-coated tablets (No: 1229/17), 13 stycznia 2017 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Wakix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wakix-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Xyrem	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyrem https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_pl.pdf
EMA AR 2015	European Medicines Agency, Wakix Assessment report, 2015 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf
Zawilska 2012	Zawilska, Jolanta B., et al. Narcolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie* Narcolepsy: etiology, clinical features, diagnosis and treatment. <i>Postepy Hig Med Dosw (online)</i> , 2012, 66: 771-786.
Jakubiak 2017	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
Wierzbicka 2014	Wierzbicka A., Wichniak A., Jernajczyk W., Narcolepsja – Czy poznaliśmy wszystkie tajemnice choroby?, <i>Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych</i> 2014, 63 (2): 245-252
Raport OT.4311.1.2019	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/013/RPT/OT.4311.1.2019_Modafinilum_7.03.2019.pdf
Raport OT.4230.20.2021	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7542-145-2021-zlc

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2022, wersja 1.0;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023, wersja 1.1;
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analiz dla leku Wakix stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, Warszawa, 2023;