



## **Rekomendacja nr 15/2019**

**z dnia 10 kwietnia 2019 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów  
leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil  
(modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg,  
Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert  
(modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia,  
narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny  
bezdech senny**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją oraz za niezasadne we wskazaniach: hipersomnia, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych, odnoszących się ocenianej technologii, w tym w poszczególnych wskazaniach:



Lehert 2018 – narkolepsja, Kallweit 2017 – narkolepsja i narkolepsja z katapleksją, Evangelista 2017 – hipersomnia idiopatyczna, Sowa 2016 – hipersomnia idiopatyczna i zaburzenia z nadmierną sennością, Kuan 2016 – obturacyjny bezdech senny. Należy zaznaczyć, iż w przypadku narkolepsji dostępne są liczne badania RCT, obejmujące dużą liczbę pacjentów, w tym badania porównujące modafinil z aktywną technologią lekową (hydroksymaślanem sodu i pitolisantem). Natomiast w odniesieniu do hipersomnii odnalezione przeglądy systematyczne oparte są na małej liczbie badań RCT, obejmujących niewielkie populacje pacjentów, w których brak jest porównania modafinilu z aktywną technologią lekową. W badaniach dotyczących obturacyjnego bezdechu sennego również przedstawiono jedynie porównanie z placebo.

Wyniki metaanalizy obejmującej pacjentów z narkolepsją (Lehert 2018) w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS).

Wyniki dotyczące katapleksji towarzyszącej narkolepsji są niejednoznaczne. Według przeglądu Lehert 2018 metaanaliza badań RCT nie wykazała wpływu leczenia modafinilem na objawy katapleksji. Natomiast w przeglądzie Kallweit 2017, do którego włączano także dowody naukowe niższej jakości, u pacjentów przyjmujących modafinil obserwowano pewną poprawę łagodnej katapleksji (związaną z poprawą nadmiernej senności w ciągu dnia, EDS).

Zgodnie z wynikami przeglądu Sowa 2016 wykazano, że modafinil redukuje nadmierną senność w ciągu dnia (EDS) w hipersomnii idiopatycznej.

W przypadku pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym wyniki metaanalizy Kuan 2016 w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy Skali Senności Epworth.

Według autorów odnalezionych przeglądów systematycznych terapia modafinilem była generalnie dobrze tolerowana zarówno w przypadku narkolepsji (Kallweit 2017, Lehert 2017), jak i hipersomnii (Sowa 2016), czy w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego (Kuan 2016). Wyniki metaanalizy badań RCT wskazują na zrównoważony profil bezpieczeństwa i skuteczności w narkolepsji (Lehert 2018). Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów z narkolepsją obejmowały ból głowy, nudności, nerwowość/niepokój, bezsenność (Kallweit 2017), podobnie u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (Kuan 2016).

Należy zauważyć, że w 2011 roku EMA dokonała oceny bezpieczeństwa i skuteczności modafinilu. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania leków zawierających modafinil przewyższają ryzyko, jedynie w leczeniu narkolepsji. W przypadku obturacyjnego bezdechu sennego (także u pacjentów z nadmierną sennością pomimo właściwego stosowania aparatu utrzymującego stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), zaburzeń snu związanych z pracą zmianową i idiopatycznej hipersomnii CHMP uznał, że dane dotyczące skuteczności są niewystarczające, a co za tym idzie stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi modafinil, oprócz leczenia behawioralnego (regularny czas snu nocnego, zaplanowanie drzemek w ciągu dnia), zalecany jest jako pierwsza linia leczenia nadmiernej senności dziennej i narkolepsji.

Odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne (francuskie, australijskie i nowozelandzkie) dotyczące finansowania modafinilu w leczeniu narkolepsji. W najnowszej francuskiej rekomendacji z 2011, z uwagi na wspomnianą wcześniej ponowną ocenę EMA, zawieszono refundację w pozostałych wskazaniach tj. idiopatyczna hipersomnia oraz nadmierna senność w ciągu dnia, związana z bezdechem sennym/zespołem niewydolności oddechowej pomimo stosowania terapii mechanicznej.

Uproszczona analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że koszty refundacji produktów leczniczych zawierających modafinil mogą wynieść od ok. 3,4 mln zł do ok. 19,3 mln zł rocznie w zależności przyjętego wariantu analizy. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań, ponieważ wysokość wydatków NFZ jest zależna od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji, a rzeczywiste zapotrzebowanie na lek uzależnione jest kilku czynników, m.in. od zróżnicowanego sposobu dawkowania leków.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2019 wydano łącznie 101 zgód dla 43 indywidualnych pacjentów w wieku od 16 do 65 lat na sprowadzenie produktów leczniczych Vigil, Provigil, Modalert, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach, sprowadzając łącznie 951 opakowań, na łączną kwotę ponad 0,55 mln zł.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zaburzenia snu G47 obejmują m.in. analizowane wskazania: zaburzenia z nadmierną sennością (hipersomnia) (G47.1); bezdech senny (ośrodkowy, obturacyjny) (G47.3) oraz narkolepsję i katapleksję (G47.4). Zaburzenia snu to wszelkie dysfunkcje i nieprawidłowości, które dotyczą długości (dyssomnie), jak i jakości snu (parasomnie).

Hipersomnie to zaburzenia snu, których główne objawy to zbyt długi czas snu i/lub nadmierna senność w ciągu dnia. Przyjmuje się, że zbyt długi czas snu to więcej niż 10 godzin.

Narkolepsja jest przewlekłą hipersomnią pochodzenia ośrodkowego, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną: nadmierną sennością w ciągu dnia (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS), katapleksją, porażeniem przysennym i omanami przysennymi.

Katapleksja jest to nagły, zwykle symetryczny, spadek napięcia mięśni szkieletowych, któremu nie towarzyszy utrata przytomności. Sądzi się, że katapleksja może wynikać z nadmiernej aktywacji zstępujących szlaków hamujących napięcie mięśni; szlaki te są aktywne podczas snu REM oraz w czasie silnych emocji.

Obturacyjny bezdech senny (OBS) charakteryzuje się powtarzającymi epizodami zapadania (bezdech) lub zwężenia górnych dróg oddechowych (spłycenie oddychania) na poziomie gardła przy zachowanej (w większości przypadków zwiększonej) pracy mięśni oddechowych. Powyższe epizody najczęściej prowadzą do obniżenia utlenowania krwi tętniczej i zazwyczaj kończą się przebudzeniami ze snu

(większość przebudzeń pozostaje nieświadomiona). OBS jest jedną z najczęstszych chorób powodujących nadmierną senność dzienną (NSD), tj. stan, w którym człowiek w ciągu dnia ulega trudnej do opanowania potrzebie zaśnięcia wbrew swej woli.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że w krajach rozwiniętych nadmierna senność w ciągu dnia jest częstą dolegliwością zdrowotną. Co najmniej przez kilka dni w miesiącu nadmierną senność, zaburzającą prawidłowe funkcjonowanie, odczuwa 18–25% badanych dorosłych. 11–14% badanych odczuwa senność co najmniej przez kilka dni w tygodniu; około 7–8% odczuwa ją niemal każdego dnia (Wichniak 2014).

W krajach europejskich na narkolepsję choruje 0,02–0,05% populacji ogólnej (Zawilska 2012). Oznaczałoby to, że w Polsce jest blisko 20 tys. chorych na narkolepsję, jednak liczba zdiagnozowanych przypadków nie przekracza kilkuset, ponieważ choroba pozostaje najczęściej nierozpoznana (Wichniak 2014).

Częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego w populacji dorosłych wynosi 4% wśród mężczyzn i 2% wśród kobiet. Zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych (ocena występowania OBS u mężczyzn) choroba może dotyczyć 1–5% badanych. Wyniki innych prac sugerują, że łagodna postać choroby może dotyczyć 3–28%, a postać umiarkowana 1–14% populacji. Według Young i wsp. łagodna postać choroby dotyczy co 5., a umiarkowana postać OBS co 15. dorosłej osoby. W polskim badaniu epidemiologicznym Pływaczewski 2008 (676 badanych), OBS (AHI > 10 i skala senności Epworth  $\geq 11$  punktów) rozpoznano u 7,5% badanych (PTChP 2014).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według odnalezionych wytycznych klinicznych:

- w leczeniu nadmiernej senności wskazuje się metylofenidat, dekstroamfetaminę, selegilinę;
- w leczeniu katapleksji – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: klomipraminę, imipraminę, dezypraminę oraz fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, escitalopram, wenlafaksynę, duloksetynę, reboksetynę, bupropion;
- w leczeniu ciężkich postaci narkolepsji - hydroksymaślan sodu (GBH).

Ww. leki nie są obecnie refundowane w ocenianych wskazaniach lub są niedostępne w obrocie na terenie RP.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., obecnie brak jest leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Reasumując, w ocenianych wskazaniach brak jest refundowanych alternatywnych technologii medycznych. Zatem alternatywą jest leczenie behawioralne, tj. planowanie drzemek w ciągu dnia oraz prawidłowa higiena snu. Jednakże zgodnie z wytycznymi takie postępowanie zalecane jest jako dodatek do leczenia farmakologicznego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z informacjami dotyczącymi ocenianych produktów leczniczych przedstawionymi przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency, EMA*) oraz według ulotek informacyjnych dla poszczególnych leków modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan.

Zarejestrowane wskazania produktów leczniczych zawierających modafinil (Vigil, tabl. 100 mg; Provigil, tabl. 100 mg; Modafinil, tabl. 200 mg; Modafinil-Neuraxpharm, tabl. 100 mg; Modalert, tabl. 200 mg)

obejmują leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u dorosłych. Nadmierna senność zdefiniowana jest jako trudność w utrzymaniu stanu czuwania i zwiększone ryzyko zaśnięcia w nieodpowiednich sytuacjach.

Według informacji przedstawionych na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) aktualnie w Polsce nie ma dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających modafinil.

Podsumowując wnioskowane wskazanie w przypadku narkolepsji, narkolepsji z katapleksją są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktów leczniczych zawierających modafinil tj. leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u dorosłych. Natomiast w przypadku pozostałych ocenianych wskazań (hipersomnia, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny) wnioskowane wskazania stanowią wskazania pozarejestracyjne.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii odnaleziono w odniesieniu do poszczególnych wskazań opracowania wtórne:

#### Narkolepsja/Narkolepsja z katapleksją

- Leheret 2018 – przegląd systematyczny i metaanaliza danych pochodzących z opublikowanych badań RCT, oceniających skuteczność leków zarejestrowanych w leczeniu narkolepsji. Odnaleziono dowody naukowe dotyczące modafinilu, hydroksymaślanu sodu i pitolisantu. Włączono 9 badań RCT porównujących modafinil z placebo (łącznie 1 435 pacjentów): Billiard 1994 – 50 pacjentów, Broughton 1997 – 75 pacjentów, US-MDF 1998 – 283 pacjentów, US-MDF 2000 – 271 pacjentów, Moldofsky 2000 – 63 pacjentów, Black 2006 – 222 pacjentów, Saletu 2005 – 16 pacjentów, HARMONY I (Dauvilliers 2013) – 94 pacjentów, HARMONY I BIS (Kollb-Sielecka 2017) – 165 pacjentów oraz 1 badanie RCT porównujące armodafinil z placebo: Harsh 2006 – 196 pacjentów. W badaniach włączonych do przeglądu dawkowanie modafinilu było zróżnicowane (zakres 200-400 mg). Czas leczenia wynosił od 4 do 16 tygodni. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla modafinilu.
- Kallweit 2017 – przegląd systematyczny dotyczący narkolepsji. Do przeglądu włączono badania RCT dotyczące modafinilu w dawkach 200, 300 i 400 mg na dobę (Billiard 1994 – 50 pacjentów, Broughton 1997 – 75 pacjentów, US-MDF 1998 – 283 pacjentów, US-MDF 2000 – 271 pacjentów) oraz otwarte badania fazy przedłużonej (Beusterien 1999, Moldofsky 2000 – 63 pacjentów). W przeglądzie nie przedstawiono czasu leczenia z włączonych badań.

#### Hipersomnia idiopatyczna/Hipersomnia idiopatyczna i zaburzenia z nadmierną sennością

- Sowa 2015 – przegląd systematyczny dotyczący hipersomnii idiopatycznej i zaburzeń związanych z nadmierną sennością (ang. *hypersomnolence disorder*). Do przeglądu włączono 8 badań dotyczących modafinilu (łącznie 274 pacjentów), w tym 2 badania RCT porównujące modafinil z placebo (Philip 2014 – 14 pacjentów; Mayer 2015 – 17 pacjentów), 2 badania

otwarte (Bastuji 1988 – 15 pacjentów; Yaman 2014 – 18 pacjentów), 1 badanie prospektywne (Lavault 2011 – 104 pacjentów), 2 retrospektywne przeglądy serii przypadków (Anderson 2007 – 54 pacjentów; Ali 2009 – 50 pacjentów), 1 opis przypadku (Janackova 2011 – 2 pacjentów). W przeglądzie nie wskazano informacji o czasie trwania leczenia modafinilem we włączonych badaniach.

- Evangelista 2017 – przegląd systematyczny dotyczący hipersomnii idiopatycznej (IH). Większość danych dotyczących leczenia IH pochodziła z badań obserwacyjnych i opisów serii przypadków, włączono tylko trzy badania RCT, z czego dwa dotyczyły modafinilu (Philip 2014 – 14 pacjentów; Mayer 2015 – 17 pacjentów).

#### Obturacyjny bezdech senny

- Kuan 2016 – przegląd systematyczny i metaanaliza danych pochodzących z opublikowanych badań RCT, oceniających skuteczność modafinilu i armodafinilu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS). Odnaleziono 11 badań RCT dotyczących modafinilu, obejmujących 723 pacjentów oraz 5 badań RCT dotyczących armodafinilu obejmujących 1 009 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym była subiektywna i obiektywna senność. W badaniach włączonych do przeglądu dawkowanie modafinilu było zróżnicowane (zakres 200-400 mg). Czas leczenia wynosił od 1 dnia do 12 tygodni. W większości badań oceniano, czy modafinil stosowany równocześnie z CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*) pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie senności, zdolności neuropoznawczych oraz funkcjonowania pacjentów z OBS. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla modafinilu.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano następujące skale/testy medyczne:

- Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS) – skala stosowana w badaniach przesiewowych oraz leczeniu osób z nadmierną sennością. Jest to skala oceny własnej - osoba badana jest proszona o ocenę, w skali 0-3, prawdopodobieństwa zaśnięcia przez nią w 8 typowych sytuacjach z życia codziennego: 1. Siedzenie i czytanie; 2. Oglądanie telewizji; 3. Bierne siedzenie w miejscach publicznych (np. w teatrze, na zebraniu); 4. Jako pasażer w samochodzie, jadąc przez godzinę bez odpoczynku; 5. Leżenie i odpoczywanie po południu, jeśli okoliczności na to pozwalają; 6. W czasie rozmowy, siedząc; 7. Spokojne siedzenie po obiedzie bez alkoholu; 8. W samochodzie, podczas kilkuminutowego postoju w korku lub na czerwonym świetle. Skala uwzględnia zarówno sytuacje bierne, promujące sen, jak i sytuacje aktywne, nie sprzyjające zasypianiu. Stosując skalę ESS można łatwo wstępnie różnicować pomiędzy prawidłową, a zwiększoną sennością. Wyniki w skali ESS oznaczają: 0-10 punktów - wynik prawidłowy; 11-14 punktów - łagodna senność; 15-18 punktów - umiarkowana senność; powyżej 18 punktów - ciężka senność, konieczność konsultacji lekarskiej.
- Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (ang. multiple sleep latency time, MSLT) – badanie wykonywane w celu diagnozowania nadmiernej senności w trakcie dnia. Podczas badania MSLT pacjent otrzymuje co 2 godziny, pięciokrotnie w ciągu dnia możliwość położenia się do łóżka i odbycia 20 minutowej drzemki. Wykorzystując technikę badania polisomnograficznego podczas każdej drzemki oznacza się czas do zaśnięcia. Średni czas do zaśnięcia (latencja snu) poniżej 5 minut świadczy o patologicznej senności. Średnia latencja snu powyżej 10 minut świadczy o braku nadmiernej senności. Badanie MSLT jest szczególnie wskazane w przypadku podejrzenia narkolepsji. Osoby chore na narkolepsję w badaniu MSLT oprócz skrócenia średniej latencji snu poniżej 5 minut wykazują również obecność snu REM.
- Test utrzymania czuwania (ang. maintenance of wakefulness test, MWT) – badanie stosowane do pomiaru jakości czuwania w ciągu dnia. Badanie składa się z czterech 40-minutowych testów, które osoba badana spędza w wygodnym fotelu, w ciemnym cichym pomieszczeniu. Podczas każdego testu rejestrowana jest czynność bioelektryczna mózgu (EEG). Wykonanie

testu utrzymania czuwania wskazane jest u osób, które skarżą się na nadmierną senność, a wykonują pracę wymagającą pozostawania czujnym. Zaśnięcie przed upływem 8 min rejestracji oznacza nadmierną senność w ciągu dnia. Utrzymywanie czuwania podczas wszystkich rejestracji potwierdza zdolność do pracy na stanowisku wymagającym czuwania. Wyniki 8–39 min są trudne do oceny i wymagają indywidualnej decyzji.

### Skuteczność

#### Narkolepsja/Narkolepsja z katapleksją

- Lehert 2018

Wyniki metaanalizy w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy skali ESS. Średnia różnica wynosiła -2,37 pkt (95%CI: -3,41; -1,32).

Ponadto w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść modafinilu w zakresie następujących punktów końcowych:

- ✓ utrzymanie czuwania mierzone testem MWT – średnia zmiana względem stanu wyjściowego wynosiła 1,85 min (95%CI: 0,16%; 3,55%);
- ✓ nadmierna senność w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) – w publikacji wskazano, że złożony punkt końcowy obejmujący wyniki w skali ESS i wynik testu MWT wynosił 0,36 (95%CI: 0,18; 0,55). Przy czym w publikacji nie przedstawiono szczegółowej metodologii oszacowań.

W ramach metaanalizy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie:

- ✓ wpływu na katapleksję, mierzonego jako tygodniowy wskaźnik katapleksji (ang. *weekly rate of cataplexy*, WRC), podobnie jak miało to miejsce w badaniach rejestracyjnych modafinilu (US-MDF 1998, US-MDF 2000);

Dodatkowo wykonano analizę PCA (ang. *principal components analysis*), uwzględniającą wyniki wszystkich punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach, w której założono, że placebo ma najgorszą skuteczność i najlepsze bezpieczeństwo. Wyniki dla modafinilu wskazują na zrównoważony profil bezpieczeństwa i skuteczności w narkolepsji, natomiast nie wykazały wpływu leczenia modafinilem na objawy katapleksji.

Zdaniem autorów publikacji wyniki metaanalizy wykazały podobną skuteczność modafinilu, hydroksymaślanu sodu i pitolisantu w redukcji nadmiernej senności w ciągu dnia. Natomiast wpływ na objawy katapleksji został zaobserwowany jedynie w przypadku hydroksymaślanu sodu i pitolisantu.

- Kallweit 2017

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu w badaniach RCT wykazano skuteczność modafinilu w dawkach 200, 300 i 400 mg na dobę w zakresie redukcji nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) mierzonej za pomocą skali ESS, MWT i MSLT (Billiard 1994, Broughton 1997, US-MDF 2000).

W niektórych otwartych badaniach fazy przedłużonej raportowano skuteczność w okresie ponad 40 tygodni (Beusterien 1999, Moldofsky 2000). Obserwowano również pewną poprawę łagodnej katapleksji (związaną z poprawą EDS).

Zdaniem autorów przeglądu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) lekami pierwszego wyboru są: modafinil/armodafinil, pitolisant i hydroksymaślan sodu, natomiast w przypadku EDS z katapleksją: pitolisant i hydroksymaślan sodu.

### Hipersomnia idiopatyczna/Hipersomnia idiopatyczna i zaburzenia z nadmierną sennością

- Sowa 2015

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu RCT Philip 2014 u pacjentów z hipersomnią przyjmujących modafinil wykazano poprawę w teście prowadzenia pojazdów w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

W badaniu RCT Mayer 2015 u pacjentów z hipersomnią idiopatyczną 71% pacjentów odpowiedziało na leczenie - odpowiedź definiowano jako redukcję w skali ESS  $\leq 10$  pkt.

W dwóch otwartych badaniach stosowanie modafinilu wiązało się z poprawą w zakresie senności i zmniejszeniem liczby epizodów snu w ciągu dnia (Bastuji 1988), jak również znaczącym spadkiem latencji fali P300 u pacjentów leczonych modafinilem, sugerującym poprawę funkcji poznawczych (Yaman 2014).

W prospektywnym badaniu obejmującym pacjentów z hipersomnią idiopatyczną, zaobserwowano obniżenie punktacji w skali ESS średnio o 2,6 punktu (Lavault 2011).

Dwa retrospektywne przeglądy serii przypadków wykazały odpowiedź na leczenie u około 44% pacjentów przyjmujących modafinil (Anderson 2007, Ali 2009). Ponadto w jednym opisie przypadku wykazano dobrą odpowiedź na modafinil u członków 2 rodzin z IH leczonych modafinilem (Janackova 2011).

- Evangelista 2017

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach wykazano, że stosowanie modafinilu wiąże się z poprawą w zakresie nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) w IH (Philip 2014, Mayer 2015)

W badaniu Mayer 2015 wykazano kliniczną skuteczność modafinilu w zakresie nadmiernej senności ocenianej jako redukcja o 6 punktów w skali ESS i o 1 punkt w skali CGI (ang. *clinical global impression*) u 17 pacjentów z IH otrzymujących modafinil w dawce 200 mg/dzień przez trzy tygodnie, w porównaniu do 14 pacjentów z grupy placebo. Zaobserwowany wzrost w skali wielokrotnej latencji snu (MSL) i teście utrzymania czuwania (MWT) nie osiągnął istotności statystycznej.

W badaniu crossover Philip 2014 modafinil (400 mg dziennie) otrzymało 14 pacjentów z IH i 13 pacjentów z narkolepsją (w tym 7 z katapleksją) przez okres 5 dni. Następnie po co najmniej 13 dniowej fazie washout następowiała zmiana. W całej badanej populacji pacjentów terapia modafinilem w porównaniu do placebo poprawiała zdolność prowadzenia pojazdów i średnią latencję snu mierzoną testem MWT ( $19,7 \pm 9,2$  min vs  $30,8 \pm 9,8$ ), przy czym nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji IH.

### Obturacyjny bezdech senny

- Kuan 2016

Wyniki metaanalizy w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie:

- senności mierzonej przy pomocy skali ESS – średnia ważona różnica (WMD) wyniosła  $WMD = -2,96$  (95% CI: -3,73; -2,19);
- wydłużenia latencji snu mierzonego przy pomocy testu MWT – średnia ważona różnica wyniosła  $WMD = 2,71$  (95% CI: 0,04; 5,37).



## Bezpieczeństwo

### Narkolepsja/Narkolepsja z katapleksją

- Leheret 2018

Bezpieczeństwo terapii szacowano w oparciu o częstość zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs). Przy czym należy podkreślić, iż w publikacji nie przedstawiono w sposób szczegółowy zastosowanej metodologii. Oszacowań dokonano przy pomocy wskaźnika Overall Safety Score (OSS) obliczonego jako TEAE incidence risk ratio (IRR) modafinilu w porównaniu do placebo. Zgodnie z wnioskami autorów, dla terapii modafinilem wykazano dobry profil bezpieczeństwa – dla porównania z placebo wartość wskaźnika IRR wyniosła <1,5.

Zgodnie z wnioskami autorów, wyniki metaanalizy wskazują na istotny statystycznie, korzystny stosunek korzyści do ryzyka (ang. *benefit/risk*, BR) modafinilu, szacowany w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo terapii – wartość wskaźnika BR wyniosła BR=0,29 (95%CI: -0,09%; 0,49%).

- Kallweit 2017

Autorzy publikacji wskazują, że terapia modafinilem była dobrze tolerowana. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały: ból głowy (zazwyczaj przechodzący po kilku tygodniach), nudności, nerwowość/niepokój, bezsenność.

### Hipersomnia idiopatyczna/Hipersomnia idiopatyczna i zaburzenia z nadmierną sennością

- Sowa 2015

Zdaniem autorów przeglądu, spośród leków stosowanych w hipersomnii modafinil jest najlepiej przebadaną opcją terapeutyczną i wykazuje umiarkowaną skuteczność przy dobrej tolerancji leczenia.

- Evangelista 2017

W przeglądzie nie odniesiono się do wyników dotyczących bezpieczeństwa modafinilu.

### Obturacyjny bezdech senny

- Kuan 2016

W grupie przyjmującej modafinil zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie placebo. Według autorów przeglądu były one dobrze tolerowane przez pacjentów. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany był ból głowy: ryzyko wystąpienia bólu głowy było o 78% większe w grupie modafinilu vs grupa placebo – ryzyko względne (ang. *risk ratio*, RR) wyniosło RR=1,78 (95%CI: 1,20-2,65). Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych odnotowano: nudności, niepokój lub nerwowość, bezsenność, zawroty głowy. Większość raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmowało choroby sercowo-naczyniowe.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania modafinilu:

- Komunikat EMA z 27 stycznia 2011 r. - Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności modafinilu w 2010 r. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania leków

zawierających modafinil nadal przewyższają ryzyko, ale ich stosowanie należy ograniczyć do leczenia narkolepsji.

W przypadku obturacyjnego bezdechu sennego (także u pacjentów z nadmierną sennością pomimo właściwego stosowania aparatu utrzymującego stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), zaburzeń snu związanych z pracą zmianową i idiopatycznej hipersomnii CHMP uznał, że dane dotyczące skuteczności są niewystarczające, aby przeważać nad ryzykiem, zatem stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny. Komitet zalecił usunięcie tych wskazań z informacji o produkcie.

Ponadto Komitet zalecił niestosowanie leków zawierających modafinil u pacjentów z niezredukowanym nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami rytmu serca. Komitet zwrócił także uwagę na zwiększone ryzyko poważnych, zagrażających życiu reakcji skórnych związanych ze stosowaniem modafinilu u dzieci i zalecił niestosowanie leku u dzieci.

CHMP zalecił także wprowadzenie zmian w informacji o produkcie w celu zapewnienia właściwego stosowania tych leków i zwrócił się do wytwórców o wdrożenie środków minimalizacji ryzyka.

### Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń przeprowadzonej analizy klinicznej należą następujące kwestie:

- wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych są jednoznaczne w odniesieniu do oceny skuteczności modafinilu w leczeniu hipersomnii i narkolepsji, natomiast wyniki dotyczące katapleksji są niejednoznaczne;
- w przypadku hipersomnii odnalezione przeglądy systematyczne obejmują małą liczbę badań RCT i niewielkie populacje pacjentów. Brak jest także badań dotyczących porównania modafinilu z aktywną technologią lekową (w badaniach RCT porównywano modafinil z placebo, w dowodach naukowych niższej jakości brak było grupy kontrolnej);
- w badaniach dotyczących obturacyjnego bezdechu sennego także przedstawiono jedynie porównanie z placebo;
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa została wykonana w oparciu o dowody wtórne, co stanowi pewne ograniczenie przeprowadzonej analizy ze względu na możliwość pominięcia dowodów naukowych, które zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego we włączonych opracowaniach wtórnych.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 PLN (3 x 46 651 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa cena 1 opakowania, ważona liczbą opakowań sprowadzonych w latach 2016-2019, wyniosła 580,18 zł. Jednak ze względu na różną wielkość sprowadzanych dawek i opakowań oszacowania oparto na średnim koszcie 1 mg modafinilu ważonego liczbą sprowadzonych mg, który wyniósł 0,13 zł.

Przyjmując, zgodnie z indeksem Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) Światowej Organizacji Zdrowia, że zdefiniowana dawka dobową modafinilu wynosi 300 mg, średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosi 13 998,30 zł. Natomiast w zależności od sprowadzanego w ramach importu docelowego produktu leczniczego może wynieść:

- w wariantcie minimalnym dla leku Modalert – 3 835,13 zł;
- w wariantcie maksymalnym dla leku Provigil – 16 436,25 zł.

#### Ograniczenia

Cena produktu nie zawiera marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W związku z powyższym kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego będzie prawdopodobnie wyższą niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania, ze względu na fakt, iż produkty lecznicze w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych, jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób finansowania danego produktu, a tym samym ostateczną wielkość wydatków płatnika publicznego poniesionych na refundację.

Odnosząc się do kosztów z perspektywy pacjenta należy pamiętać, iż zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji produktów leczniczych, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2019 wydano łącznie 101 zgód na sprowadzenie produktów leczniczych Vigil, Provigil, Modalert, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach, sprowadzając łącznie 951 opakowań dla 43 pacjentów (w tym 8 pacjentów we wskazaniu hipersomnia, 12 pacjentów ze wskazaniem narkolepsja, 23 pacjentów ze wskazaniem narkolepsja z katapleksją), na łączną kwotę ponad 0,55 mln zł.

W celu oszacowania wielkości rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na produkty zawierające modafinil przyjęto następujące założenia:

- według opinii eksperta klinicznego populacja osób chorych na hipersomnię, narkolepsję i narkolepsję z katapleksją może wynosić od 1 150 do 1 450 osób. Natomiast liczba osób leczonych modafinilem może wynieść od 888 (wariant minimalny) do 1 180 (wariant maksymalny) osób rocznie, biorąc pod uwagę, że narkolepsja oraz hipersomnia są chorobami w zasadzie nieuleczalnymi, trwającymi do końca życia;
- zgodnie z indeksem Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) Światowej Organizacji Zdrowia zdefiniowana dawka dobowy modafinilu wynosi 300 mg;
- na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia szacunkowy koszt 1 mg modafinilu, ważony liczbą sprowadzonych mg, wyniósł 0,13 zł. Koszt 1 dawki wyniósł w latach 2016-2019 od 10,50 zł do 45 zł, w zależności od importowanego produktu leczniczego, a średni koszt 1 DDD wyniósł 38,33 zł.

Szacunkowy średni roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów, kwalifikujących się do leczenia modafinilem (zgodnie z opinią eksperta) wynosi:

- w wariantcie minimalnym (888 pacjentów) – 12 430 488 zł;
- w wariantcie maksymalnym (1 180 pacjentów) – 16 517 991 zł;

Biorąc pod uwagę koszty poszczególnych produktów leczniczych, roczne koszty mogą wynieść od ok. 3,4 mln zł (w wariantcie minimalnym 888 pacjentów, Modalert) do ok. 19,3 mln zł (w wariantcie maksymalnym 1 180 pacjentów, Provigil).

Jednak należy wskazać, że zgodnie ze zleceniem MZ, z procedury umożliwiającej refundację modafinilu w ramach importu docelowego, w latach 2016-2019 skorzystało łącznie 43 pacjentów (8 pacjentów we wskazaniu hipersomnia, 12 pacjentów ze wskazaniem narkolepsja, 23 pacjentów ze wskazaniem narkolepsja z katapleksją). Biorąc pod uwagę, że okres 2016-2019 zawiera 3 pełne lata kalendarzowe

przyjęto założenie, że każdego roku z refundacji skorzysta średnio ok. 14 pacjentów. Zatem koszty refundacji dla tak oszacowanej grupy pacjentów mogą wynieść średnio ok. 180 tys. zł rocznie.

#### *Ograniczenia*

Należy zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji produktów leczniczych zawierających modafinil mogą różnić się od powyższych oszacowań. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego obarczona jest niepewnością. Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą rzeczywistej ceny produktów leczniczych zawierających modafinil oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

W oszacowaniach nie uwzględniono w kosztach całkowitych leczenia modafinilem pacjentów z zaburzeniami snu oraz obturacyjnym bezdechem sennym. Powyższe podejście przyjęto ze względu na stanowisko EMA oraz opinie ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi modafinil powinien być stosowany jedynie w leczeniu narkolepsji z/bez katapleksji. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia dotychczas nie rozpatrywano wniosków o refundację modafinilu w imporcie docelowym we wskazaniu zaburzenia snu oraz obturacyjny bezdech senny.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, w tym 2 polskie, odnoszących się do analizowanych wskazań:

- Lopez 2016 (Francja),
- American Thoracic Society ATS 2013 (USA),
- European Federation of Neurological Societies EFNS 2011 (Europa),
- American Academy of Sleep Medicine AASM 2009 (USA),
- Jarema 2015 (Polska),
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc PTChP 2013 (Polska).

Podsumowując, według odnalezionych wytycznych klinicznych, zarówno polskich, jak i zagranicznych, oprócz leczenia behawioralnego (regularny czas snu nocnego, zaplanowanie drzemek w ciągu dnia) jako pierwsza linia leczenia nadmiernej senności dziennej i narkolepsji zalecany jest modafinil.

Rekomendacje wskazują także m.in. na metylofenidat w przypadku, gdy modafinil nie jest skuteczny oraz hydroksymaślan sodu, który wykazuje skuteczność w leczeniu narkolepsji z katapleksją.

W odniesieniu do wskazania obturacyjny bezdech senny u pacjentów ze stwierdzoną narkolepsją wytyczne amerykańskie AASM 2009 i ATS 2013 wskazują, że należy leczyć go tak samo, jak w populacji ogólnej, tj. poprzez wentylację ze stale dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. Continuous Positive Airway Pressure CPAP). Jednakże wykazano, że CPAP nie likwiduje nadmiernej senności dziennej u większości narkoleptyków. Wskazują one także na możliwość leczenia modafinilem, który zalecany jest u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w przypadku utrzymującej się nadmiernej senności dziennej pomimo skutecznego leczenia CPAP oraz u osób, u których nie zidentyfikowano innej przyczyny nadmiernej senności. Przy czym należy mieć na uwadze, że są to wytyczne amerykańskie – w wytycznych ATS 2013 brak jest odniesienia do opinii EMA z 2011 dotyczącej ponownej oceny modafinilu, a wytyczne AASM 2009 zostały opublikowane przed oceną przeprowadzoną przez EMA w 2011 r.

Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji modafinilu w leczeniu narkolepsji, wydane przez trzy instytucje:

- francuskie Haute Autorité de Santé (HAS 2001, 2005, 2009, 2011),
- australijskie Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2004, 2009),
- nowozelandzkie Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2007).

Należy zaznaczyć, że najnowsza rekomendacja HAS 2011 jest pozytywna dla utrzymania refundacji we wskazaniu: narkolepsja z/bez katapleksji. Natomiast w przypadku pozostałych wskazań, tj. idiopatyczna hipersomnia oraz nadmierna senność w ciągu dnia, związana z bezdechem sennym/zespołem niewydolności oddechowej pomimo stosowania terapii mechanicznej zawieszono refundację. W uzasadnieniu rekomendacji HAS wskazano, że powyższe ograniczenie wskazań modafinilu jest związane z ponowną oceną stosunku korzyści do ryzyka stosowania modafinilu przeprowadzoną przez EMA, ze względu na doniesienia o poważnych działaniach niepożądanych. PBAC w pozytywnej rekomendacji z 2009 roku definiuje narkolepsje i wskazuje szczegółowe ograniczenia dla stosowania modafinilu u pacjentów z narkolepsją. W pozytywnej rekomendacji PTAC 2007 również wskazano, że leczenie modafinilem może objąć pacjentów ze zdefiniowaną w sposób szczegółowy narkolepsją.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 11.01.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.183.2019.1.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny., na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 18/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, Modalert (modafinilum) we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, Modalert (modafinilum) we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.
2. Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.1.2019. Data ukończenia: 07.03.2019 r.