



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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: 7 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2016 r., poz. 1764 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 skrótów

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention-deficit hyperactivity disorder)
AE	Adverse Effects
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	American Thoracic Society
CGI	clinical global impression
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CPAP	Wentylacja ze stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. Continuous Positive Airway Pressure)
CR	Zmodyfikowane uwalnianie leku
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EBM	Evidence Based Medicine
EDS	Nadmierna senność w ciągu dnia (ang. <i>excessive daytime sleepiness</i>)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESS	Skala senności Epworth (ang. <i>Epworth sleepiness scale</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
IH	Hipersomnia idiopatyczna
MSLT	pomiar czasu latencji snu (ang. <i>multiple sleep latency time</i>)
MWT	Test utrzymania czuwania (ang. <i>maintenance of wakefulness test</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NSD	Nadmierna senność dzienna
OBS	Obturacyjny bezdech senny
OR	iloraz szans (odds ratio)
OSS	Overall safety score
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

RD	różnica ryzyk
RR	ryzyko względne
SMD	standaryzowana średnia różnic
TEAEs	Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WRC	Tygodniowy wskaźnik katapleksji (ang. <i>weekly rate of cataplexy</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Technologia oceniana – opis	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	16
5. Opinie ekspertów klinicznych	17
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
8. Alternatywne technologie medyczne	26
9. Wskazanie dowodów naukowych	27
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	27
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
9.3. Ograniczenia badań i analizy	30
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 31	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	31
11. Kluczowe informacje i wnioski	34
12. Źródła	37
13. Załączniki	38
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	41
13.2. Refundowane technologie alternatywne	42

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	16.01.2019
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.183.2019.PG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną modafinilum, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną modafinilum:

- 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
-

Do finansowania we wskazaniach:

- hipersomnia
 - narkolepsja
 - narkolepsja z katapleksją
 - zaburzenia snu
 - obturacyjny bezdech senny
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.01.2019 r., znak PLD.46434.183.2019.PG (data wpływu do AOTMiT: 16.01.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną modafinilum:

- 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

we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Powyższe produkty nie są dopuszczone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej i są sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211 z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. 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).

Definicje

Zaburzenia snu to wszelkie dysfunkcje i nieprawidłowości, które dotyczą długości, jak i jakości snu. Dzielą się na dyssomnie i parasomnie. Dyssomnie, czyli zaburzenia ilościowe są związane z tym, że sen trwa za długo albo krócej niż powinien. Choroby należące do dyssomni to: insomnia, hipersomnia oraz zaburzenia snu okołodobowego. Drugi typ zaburzeń snu to parasomnie, czyli zaburzenia jakościowe, które charakteryzują się specyficznymi zachowaniami, które nie powinny mieć miejsca w czasie snu tj. somnambulizm i lęki nocne (Sykut 2017).

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 (Wichniak 2014).

Narkolepsja jest przewlekłą hipersomnią pochodzenia ośrodkowego, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną: nadmierną sennością w ciągu dnia (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 (Zawilska 2012).

Obturacyjny bezdech senny (OBS) charakteryzuje się powtarzającymi epizodami zapadania (bezdechy) lub zwężenia górnych dróg oddechowych (spłylenie 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) (PTChP 2014). 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 (PTChP 2014).

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 (Zawilska 2012).

Rozpoznanie

O nadmiernej senności mówi się, gdy wynik łączny w skali senności Epworth przekracza 10 punktów. Gdy przekracza on 15 punktów, mówi się o senności patologicznej (Wichniak 2014). Skala senności Epworth składa się z 8 pytań o możliwość zaśnięcia w konkretnych sytuacjach życiowych. Badany ma możliwość wyboru czterech możliwości, zero oznacza, że zaśnięcie jest niemożliwe, a 3 — wysokie prawdopodobieństwo zaśnięcia. Suma punktów może wynosić od 0 do 24 (PTChP 2014).

Narkolepsja z katapleksją: nadmierna senność w ciągu dnia, występująca prawie codziennie przez co najmniej 3 miesiące, w wywiadzie informacje o przebytych napadach kataleptycznych. Diagnoza powinna być potwierdzona przez: badanie polisomnograficzne i wielokrotny test pomiaru czasu latencji snu (multiple sleep latency time – MSLT): średni czas latencji snu ≤ 8 min, co najmniej dwukrotne wystąpienie fazy REM na początku snu (sleep onset REM SOREM) lub niskie stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym: ≤ 110 pg/ml lub 1/3 średniej wartości osób zdrowych. Hipersomnii nie można wytłumaczyć inną chorobą lub działaniem leków.

Narkolepsja bez katapleksji: nadmierna senność w ciągu dnia, występująca prawie codziennie przez co najmniej 3 miesiące. Diagnoza powinna być potwierdzona przez badanie polisomnograficzne i wielokrotny test pomiaru czasu latencji snu (MSLT): średni czas latencji snu ≤ 8 min, co najmniej dwukrotne wystąpienie fazy REM na początku snu (sleep onset REM; SOREM). Hipersomnii nie można wytłumaczyć inną chorobą lub działaniem leków (Zawilska 2012).

Obturacyjny bezdech senny

Przynajmniej jedno z poniższych trzech kryteriów zostało spełnione:

- zasypianie wbrew własnej woli, nadmierna senność dzienna, nieefektywny sen, zmęczenie lub bezsenność,
- przebudzenia z uczuciem zatrzymania oddechu, duszności lub dławienia,
- partner pacjenta stwierdza podczas snu nawykowe chrapanie, bezdechy.

W badaniu polisomnograficznym:

- stwierdzono co najmniej 5 epizodów oddechowych (np. bezdechy, spłycenia oddychania, RERA) na godzinę snu ($RDI \geq 5$),
- podczas powyższych epizodów stwierdzono pracę mięśni oddechowych.

W badaniu polisomnograficznym:

- stwierdzono co najmniej 15 epizodów oddechowych (np. bezdechy, spłycenia oddychania, RERA) na godzinę snu ($RDI \geq 15$),
- podczas powyższych epizodów stwierdzono pracę mięśni oddechowych.

Powyższe objawy nie są związane z innymi zaburzeniami snu, chorobami (w tym neurologicznymi) lub stosowaniem leków i innych substancji (PTChP 2014).

Obraz kliniczny, 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 (Zawilska 2012).

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 (Zawilska 2012).

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 (Zawilska 2012).

Najczęstszymi objawami obturacyjnego bezdechu sennego są nawykowe chrapanie, bezdechy oraz nadmierna senność dzienna (PTChP 2014), z tym że w przypadku dzieci nadmierna senność dzienna jest rzadkim objawem (Marcus 2012). Zaburzona architektura snu i wynikająca z niej zaburzona koncentracja uwagi i senność dzienna prowadzą u chorych na OBS do upośledzenia zdolności intelektualnych i zaburzeń sfery emocjonalnej. Najczęściej chorzy przejawiają trudności w koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci ponadto cechują się obniżonym nastrojem i spowolnieniem. U części chorych dominuje podwyższony poziom lęku i depresja. Stwierdzane zaburzenia mogą uniemożliwiać im nie tylko pracę zawodową, ale społeczne i rodzinne funkcjonowanie (PTChP 2014).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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).

Szacuje się, że 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 (Wichniak 2014). Liczba zdiagnozowanych przypadków nie przekracza jednak kilkuset, ponieważ choroba pozostaje najczęściej nierozpoznana (Wichniak

2014). Większość pacjentów cierpi na sporadyczną postać narkolepsji (...). Rodzinna narkolepsja jest rzadka (Zawilska 2012).

Powszechnie przyjmuje się, że częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego w populacji dorosłych wynosi 4% wśród mężczyzn i 2% wśród kobiet. Autorzy opublikowanego w 1996 roku podsumowania 12 badań epidemiologicznych (ocena występowania OBS u mężczyzn) oszacowali, że choroba może dotyczyć 1–5% badanych. Wyniki innych prac sugerują, że łagodna postać choroby (AHI ≥ 5) może dotyczyć 3–28%, a postać umiarkowana (AHI ≥ 15) 1–14% populacji. Według Young i wsp. (...) łagodna postać choroby (AHI ≥ 5) dotyczy co 5., a umiarkowana postać OBS (AHI ≥ 15) co 15. dorosłej osoby. W polskim badaniu epidemiologicznym Pływaczewski 2008 (676 badanych), OBS (AHI > 10 i skala senności Epworth ≥ 11 punktów) rozpoznano u 7,5% badanych (PTChP 2014).

Leczenie

W leczeniu pacjentów cierpiących na hipersomnie pochodzenia ośrodkowego stosuje się metody behawioralne polegające na wydłużeniu czasu spędzanego w nocy w łóżku co najmniej do 8 godzin oraz planowaniu krótkich (<30 min) drzemek w ciągu dnia. Jeśli oddziaływania behawioralne i łagodne substancje stymulujące, na przykład kofeina, nie dają poprawy, zaleca się przyjmowanie w dniach nauki/pracy leków stymulujących, takich jak modafinil, metylofenidat lub selegilina. Leczenie katapleksji umożliwia stosowanie leków przeciwdepresyjnych, takich jak wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna i klomipramina. W przypadku nasilonych zaburzeń snu nocnego i ciężkich katapleksji skutecznym jest hydroksymaślan sodu. Trwają badania poświęcone lekom o działaniu agonistycznym (aktywującym) na receptory hipokretynowe (Wichniak 2014).

W przypadku obturacyjnego bezdechu sennego w pierwszej linii stosuje się leczenie za pomocą dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych przy użyciu aparatu CPAP (*continuous positive airway pressure*) (PTChP 2014, Kuan 2016). Szacuje się, że u 5-10% pacjentów stosujących CPAP, mimo poprawy stanu zdrowia utrzymuje się nadmierna senność dzienna (Kuan 2016). U tych pacjentów wspomagająco do nieinwazyjnej wentylacji przy pomocy aparatu CPAP stosuje się modafinil lub jego R-enancjomer - armodafinil (Kuan 2016). Metylofenidat nie jest stosowany w tej populacji pacjentów ze względu na możliwe potencjalne zdarzenia niepożądane i możliwe nadużywanie (Kuan 2016).

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu i obturacyjny bezdech senny. Oszacowania obu ekspertów są zbliżone – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniane technologie byłyby stosowana po objęciu ich refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Dr n. med. Wojciech Jernajczyk Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem			Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Hipersomnia	Okolo 300	20-25 po diagnozie	55-60%	300	20 (rozpoznanych)	60%
Narkolepsja	500-700	40-60 po diagnozie	85%	500	40 (rozpoznanych)	80%
Narkolepsja z katapleksją	350-450	25-30 po diagnozie	85-90%	350	25 (rozpoznanych)	80%

Wskazanie	Dr n. med. Wojciech Jernajczyk Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem			Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Zaburzenia snu	Okolo 50% populacji	20-25% populacji	Nie dotyczy	>50% populacji polskiej	30% populacji w ciągu roku	Oceniana technologia ma zastosowanie tylko w zaburzeniach snu związanych z nadmierną sennością, w innych grupach w tym w bezsenności nie ma zastosowania
Obturacyjny bezdech senny	Ponad 1 mln	Ponad 10 tys.	4-5%	1,5 mln	Ok. 10 tys. (rozpoznanych)	5%

Tabela poniżej przedstawia dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, którzy złożyli wnioski dotyczące refundacji produktów leczniczych zawierających modafinil, w ramach importu docelowego w latach 2016-2019 (pismo z dnia 11.01.2019 r., znak PLD.46434.183.2019.1.PG). Łącznie złożonych zostało 115 wniosków o refundację, z czego 101 wniosków zostało rozpatrzonych pozytywnie, a produkty lecznicze zawierające modafinil zostały sprowadzone dla 43 pacjentów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy produktów leczniczych zawierających modafinilum

Wskazanie	Nazwa preparatu	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]
hipersomnia	Vigil	tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	14	13	4	24, 37, 42, 65
	Provigil	tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	5	5	2	23, 28
	Modalert	tabl., 200 mg, op. 30 tabl.	1	1	1	65
	Modafinil	tabl., 200 mg	1	0	1	65
Narkolepsja	Vigil	tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	23	18	9	19, 21, 24, 33, 37, 43
	Provigil	tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	1	1	1	16
	Modafinil	tabl., 200 mg, op. 100 tabl.	7	5	2	16, 33
Narkolepsja z katapleksją	Vigil	tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	39	35	15	16, 17, 18, 19, 25, 32, 35, 38, 42, 48, 53
	Modafinil-Neraxpharm	tabl., 100 mg, op. 100 tabl.	1	1	1	16
	Provigil	tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	23	22	7	16, 36, 39, 41, 48, 52, 60

Wskazanie	Nazwa preparatu	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]
Zaburzenia snu	Vigil	tabl., 100 mg	0	0	0	0
Obturacyjny bezdech senny	Vigil	tabl., 100 mg	0	0	0	0
Razem			115	101	43	-

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkty zawierające substancję czynną modafinil są dopuszczone do obrotu w ramach procedur narodowych w następujących krajach europejskich: Danii, Wielkiej Brytanii, Szwecji, Finlandii, Austrii, Hiszpanii, Portugalii, Holandii, Norwegii, Islandii, Francji, na Cyprze, Grecji, we Włoszech, Belgii, Luksemburgu, Irlandii, Czechach i Niemczech (stan na 17 maja 2018 r.).

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/modafinil-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00010242/201708_en.pdf

W Polsce nie ma dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających modafinil.

Źródło: <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych>

<http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/produkty-lecznicze/2018>

<http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/produkty-lecznicze/2019>

EMA/725532/2010 rev. (27 stycznia 2011 r.)

[W 2010 roku] Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności modafinilu. 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. 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. (...)

Co to jest modafinil?

Modafinil stosuje się w celu pobudzenia (pomaga pozostać w stanie przebudzenia). (...) Leki zawierające modafinil są stosowane u pacjentów cierpiących na nadmierną senność. Przyczyną nadmiernej senności może być narkolepsja – choroba, w wyniku której dochodzi do zasypiania w ciągu dnia lub zaburzenia trybu snu w nocy prowadzącego do uczucia senności w ciągu dnia. Można to obserwować u osób pracujących na zmiany lub cierpiących na obturacyjny bezdech senny (chorobę, w której dochodzi do powtarzających się przerw w oddychaniu w nocy, co zaburza sen). Nadmierna senność może także występować bez wyraźnej przyczyny (hipersomnia idiopatyczna).

W Europie leki zawierające modafinil po raz pierwszy wprowadzono do obrotu w 1992 r. (...)

Jakie są wnioski CHMP?

Po rozpatrzeniu danych z badań naukowych Komitet zwrócił uwagę, że skuteczność modafinilu u pacjentów z narkolepsją została udowodniona. Jednak dane z badań klinicznych dotyczących innych schorzeń nie stanowią mocnych dowodów popierających stosowanie tego produktu.

Rozpatrując dane dotyczące bezpieczeństwa, Komitet zwrócił uwagę, że stosowanie modafinilu wiąże się silnie z ryzykiem poważnych, zagrażających życiu reakcji skórnych, które to ryzyko wydaje się wyższe u dzieci. Komitet zwrócił także uwagę na związek pomiędzy stosowaniem modafinilu i niepożądanymi reakcjami psychicznymi, takimi jak myśli samobójcze, depresja, epizody psychotyczne oraz związek pomiędzy stosowaniem modafinilu i niepożądanymi działaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie (podwyższone ciśnienie tętnicze) i niemierny rytm serca.

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że w przypadku leczenia narkolepsji korzyści ze stosowania leków zawierających modafinil nadal przewyższają ryzyko. 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 przeważyć 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. (...)

Jakie są zalecenia dla lekarzy i pacjentów?

Lekarze przepisujący leki zawierające modafinil powinni pamiętać o zmianie wskazania: modafinil jest wskazany do stosowania jedynie w leczeniu narkolepsji.

Nie należy już stosować modafinilu w celu leczenia:

- obturacyjnego bezdechu sennego,
- zaburzeń snu związanych z pracą zmianową,
- hipersomnii idiopatycznej.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-modafinil-re-examination_pl.pdf

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o produktach leczniczych zawierających modafinil sprowadzanych w ramach importu docelowego.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających modafinil sprowadzanych w ramach importu docelowego w latach 2016-2019

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vigil, tabl. 100 mg	Provigil, tabl. 100 mg	Modafinil, tabl. 200 mg	Modafinil-Neuraxpharm, tabl. 100 mg	Modalert, tabl. 200 mg
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06BA				
Substancja czynna	modafinilum				
Wnioskowane wskazanie	hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny				
Wskazania zarejestrowane	Produkty lecznicze zawierające modafinil wskazane są do stosowania u dorosłych w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Nadmierna senność zdefiniowana jest jako trudność w utrzymaniu stanu czuwania i zwiększone ryzyko zaśnięcia w nieodpowiednich sytuacjach.				
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg. Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu pacjenta przez lekarza oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie. U pacjentów z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.				
Mechanizm działania	Modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm (mechanizmy) pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan.				
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CZ, DE: DE/H/3259/001 (MRP/DCP)	IT, BE, LU, IE, UK: DE/H/3259/001 (MRP/DCP)	UK: PL 04569/1367, PL 30684/0221 (narodowe)	DE: PZN 9292085	bd
Podmiot odpowiedzialny	CZ: TEVA PHARMACEUTICALS CR, S.R.O. DE: TEVA GMBH	IT: TEVA ITALIA S.R.L. BE, LU, IE, UK: TEVA PHARMA B.V.	UK: GENERICS [UK] LIMITED, DAWA LIMITED	DE: neuraxpharm Arzneimittel GmbH	bd

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/modafinil-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00010242/201708_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_pl.pdf

https://www.neuraxpharm.de/de/produkte/?tx_nxmedication_pi1%5Baction%5D=show&tx_nxmedication_pi1%5Bgroup%5D=92&cHash=135d58bdb48f214f57477f752f2a7399

<https://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Beipackzettel/MODAFINIL-neuraxpharm-100-mg-Tabletten-9292085.html>

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/81639.pdf

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkty lecznicze zawierające modafinil były sprowadzane dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W latach 2016-2019 Minister Zdrowia wydał 101 zgód dla 43 indywidualnych pacjentów w wieku od 16 do 65 lat – łącznie sprowadzono 951 opakowań produktów leczniczych zawierających modafinil.

Produkt leczniczy Vigil, zawierający modafinil był przedmiotem oceny Agencji w latach 2008 i 2010, we wskazaniu narkolepsja i hipersomnia idiopatyczna – w obu przypadkach Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vigil (modafinil). Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące modafinilu

Rok oceny	Stanowisko RK
2008	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 67/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie modafinilu (Vigil) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dostępne wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że modafinil poprawia część parametrów charakteryzujących poziom senności i stanu czuwania u chorych z narkolepsją. Brakuje jednak bezpośrednich porównań z innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu, zaś dostępne porównanie z działaniem hydroksymaślanu sodu wykazało, że efektywność tych leków nie różni się. Brak też danych na temat efektywności ekonomicznej. Ponadto zarówno obecna praktyka, jak i założenia wnioskowanego programu terapeutycznego wskazują, że leczeniem mogłaby być objęta tyko bardzo niewielka część szacowanej populacji chorych. Dlatego brak podstaw do rekomendowania finansowania wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych.</p>
2010	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 10/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych modafinilu (Vigil) w leczeniu narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących efektywności klinicznej ani bezpieczeństwa stosowania preparatu Vigil® oraz nie uzasadniono zadowalająco zmiany wnioskowanego sposobu finansowania, wobec czego Rada podtrzymuje swoje negatywne stanowisko dotyczące finansowania modafinilu ze środków publicznych.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wojciech Jernajczyk Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p><i>Hipersomnia: Concerta, Medikinet</i></p> <p><i>Narkolepsja: Medikinet, Concerta</i></p> <p><i>Narkolepsja z katapleksją: Medikinet, Concerta, leki przeciwdepresyjne</i></p> <p><i>Obturacyjny bezdech senny: Medikinet</i></p>	<p><i>Hipersomnia: Concerta, Medikinet</i></p> <p><i>Narkolepsja: Medikinet, Concerta, Xyrem, Wakix</i></p> <p><i>Narkolepsja z katapleksją: Medikinet, Concerta, leki przeciwdepresyjne, Xyrem, Wakix</i></p> <p><i>Obturacyjny bezdech senny: Medikinet</i></p> <p><i>Zaburzenia snu: Zbyt duża grupa chorób, brak możliwości wymienienia wszystkich technologii</i></p>
Technologia najtańsza	-	-
Technologia najskuteczniejsza	-	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Dostępne i stosowane w Polsce terapie farmakologiczne nie mają w kraju rejestracji we wskazaniach i nie są refundowane w leczeniu narkolepsji i innych hipersomnii (także w przetrwałej senności pacjentów z bezdechem, skutecznie leczonych metodą oddychania pod zwiększonym ciśnieniem). Leki stosowane w Polsce są przez specjalistów uznawane za drugą linię terapeutyczną w leczeniu powyżej wymienionych hipersomnii. W Europie rejestrację we wskazaniach narkolepsja i inne hipersomnie mają: modafinil (oceniana technologia), hydroksymaślan sodu (Xyrem) – niedostępny w Polsce, pitolisant (Wakix) – niedostępny w Polsce. Oceniany modafinil został jako pierwszy zarejestrowany ze wskazaniem do leczenia narkolepsji i innych hipersomnii w ostatnich latach XX wieku. Jest uznawany przez Naukowe Towarzystwa zajmujące się zaburzeniami snu (np. ESRs) za lek pierwszego wyboru podobnie jak hydroksymaślan sodu i pitolisant. Leczenie modafinilu jest porównywalne lub bardziej skuteczne do metylofenidatu. Terapia modafinilem przewyższa terapię dostępną w kraju (metylofenidat) pod względem: bezpieczeństwa i tolerancji. Metylofenidat może powodować szereg poważnych działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia zachowania, zaburzenia nastroju, ostre wytwórcze objawy psychiatryczne, zwiększona senność pod koniec działania leku, ryzyko uzależnienia.</i></p>	<p><i>Żadna dostępna w Polsce terapia farmakologiczna <u>nie jest refundowana</u> w leczeniu narkolepsji i innych hipersomnii (w tym przetrwałej senności u osób z bezdechem sennym, skutecznie leczonych aparatem CPAP). Leki stosowane w Polsce są na świecie uznawane za drugą linię terapeutyczną i <u>nie mają w Polsce rejestracji</u> w powyższych wskazaniach. Lekami zarejestrowanymi w Europie we wskazaniu narkolepsja, hipersomnia diopatyczna są: modafinil (oceniana technologia), hydroksymaślan sodu (Xyrem) – niedostępny w Polsce, pitolisant (Wakix) – niedostępny w Polsce. Oceniana technologia (modafinil) został jako pierwszy zarejestrowany do leczenia narkolepsji i innych typów hipersomnii w roku 1998, nadal uznawany przez towarzystwa międzynarodowe za jeden z leków pierwszego wyboru (poza hydroksymaślanem sodu). Skuteczność modafinilu jest porównywalna lub wyższa niż metylofenidatu (Medikinet), za to przewyższa terapię stosowaną w Polsce pod względem: bezpieczeństwa, tolerancji, znikomej liczby działań niepożądanych. Medikinet powoduje szereg działań niepożądanych z zakresu układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca), zaburzeń psychicznych (zaburzenia zachowania, obniżenie nastroju, ostre objawy psychiatryczne), objawy związane z efektem końca dawki (wzmocniona senność, zaburzenia psychiczne pod koniec działania leku), zwiększone ryzyko uzależnienia.</i></p>

Ekspert	Dr n. med. Wojciech Jernajczyk Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>A / Kontraktowanie przez NFZ w ramach poradni zaburzeń snu procedur diagnostycznych, takich jak wielokrotny test latencji snu (MSLT) i test utrzymania czuwania (MWT) oraz polisomnografii (PSG) we wskazaniach innych niż bezdech senny.</p> <p>B / Dostępność skutecznych i bezpiecznych terapii zarejestrowanych na świecie we wskazaniach narkolepsja, hipersomnia idiopatyczna: modafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant z refundacją.</p>	<p>1. Kontraktowanie przez NFZ procedur diagnostycznych (wielokrotny test latencji snu MSLT, test utrzymania czuwania MWT) w ramach poradni zaburzeń snu oraz polisomnografii we wskazaniach innych niż bezdech senny</p> <p>2. Dostępność skutecznych i bezpiecznych terapii zarejestrowanych na świecie we wskazaniach narkolepsja, hipersomnia idiopatyczna: modafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant z refundacją</p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>Nie dostrzegam potencjalnych problemów i zagrożeń, wynikających ze stosowania ocenianej technologii. Terapia modafinilem jest na świecie stosowana od ponad 20 lat. Może stanowić znaczny postęp skuteczności i jakości leczenia wskazanych zaburzeń oraz poprawić funkcjonowanie cierpiących na nie pacjentów.</p>	<p>Oceniana technologia jest uznana na świecie od ponad 20 lat; może przynieść jedynie korzyści dla pacjentów. Nie dostrzegam potencjalnych problemów, wynikających ze stosowania modafinilu.</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p>Prawidłowe rozpoznanie wymienionych w formularzu zaburzeń o typie nadmiernej senności jest punktem wyjścia do wdrożenia terapii ocenianą technologią. Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania tej technologii w powyższych wskazaniach jest znikome.</p> <p>Prawidłowe rozpoznanie omawianych zaburzeń wymaga wystąpienia objawów z kryteriami diagnostycznymi oraz poparcia wynikami badań neurofizjologicznych takich jak PSG i/lub MSLT. Kryteria diagnostyczne dla tych zaburzeń są zawarte w klasyfikacjach ICSD-3 (Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu) oraz DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).</p>	<p>Rozpoznanie: narkolepsja typu 1 (z katapleksją), narkolepsja typu 2 (bez katapleksji), hipersomnia idiopatyczna, hipersomnia związana z innymi chorobami wymagają spełnienia określonych kryteriów diagnostycznych, popartych wynikami badań neurofizjologicznych (w tym polisomnografii i/lub wielokrotnego testu latencji snu). Kryteria te są zawarte w klasyfikacjach ICSD-3 (Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu) oraz DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).</p> <p>Właściwe rozpoznanie implikuje wdrożenie leczenia ocenianą technologią. Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania tej technologii w powyższych wskazaniach jest znikome</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p>Oceniana technologia jest korzystna dla wszystkich pacjentów z narkolepsją z katapleksją i narkolepsją bez katapleksji oraz u większości chorych z grupy pacjentów z hipersomnią.</p>	<p>Oceniana technologia powinna być dostępna dla wszystkich chorych z narkolepsją typu 1 (z katapleksją) i typu 2 (bez katapleksji), a w pozostałych grupach pacjentów z hipersomnią w przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osób młodych, uczących się oraz osób dorosłych, aktywnych zawodowo z nasileniem senności >15 pkt mierzonym skalą senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale) ▪ Pacjentów ze współistniejącymi chorobami lub zaburzeniami, które są przeciwwskazaniem do leczenia metylofenidatem (Medikinet), w tym z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie – stosowanie ocenianej technologii nie jest pozbawione działań niepożądanych, ale są one znacząco mniejsze niż w przypadku leków typowo psychostymulujących ▪ Pacjentów, u których leczenie lekami psychostymulującymi nie przyniosło efektu i/lub wywołało działania niepożądane

Ekspert	Dr n. med. Wojciech Jernajczyk Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
W jakim miejscu schematu terapeutycznego znajduje się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	<i>Oceniana technologia jest stosowana w Polsce jako terapia drugiej linii w wypadku braku skuteczności działania metylofenidatu i/lub wystąpienia wywołanych przez ten lek istotnych działań niepożądanych. W wybranych przypadkach oceniana technologia jest stosowana jako leczenie z wyboru, np. u pacjentów z ryzykiem pogorszenia stanu zdrowia podczas leczenia metylofenidatem.</i>	<i>Obecnie w warunkach polskich oceniana technologia jest stosowana jako leczenie drugiej linii w sytuacji braku działania metylofenidatu i/lub wywołanych przez niego istotnych działań niepożądanych, wpływających negatywnie na zdrowie pacjenta. W wybranych przypadkach oceniana technologia jest stosowana jako leczenie z wyboru, np. u pacjentów z ryzykiem pogorszenia stanu zdrowia podczas leczenia metylofenidatem (m.in. u chorych z dodatkowymi chorobami somatycznymi).</i>
Jaki jest średni czas stosowania ocenianej technologii w poszczególnych ocenianych wskazaniach?	<i>Narkolepsja oraz hipersomnia są chorobami w zasadzie nieuleczalnymi, trwającymi do końca życia. Leczenie jest więc objawowe, stosowane jest przewlekłe. W zaburzeniach związanych z bezdechem lub innymi chorobami somatycznymi, w trakcie poprawy w zakresie choroby podstawowej i zmniejszenia sennaści, leczenie ocenianą technologią może być krótsze.</i>	<i>Narkolepsja, hipersomnia idiopatyczna są chorobami przewlekłymi, trwającymi do końca życia. Leczenie w tych chorobach jest objawowe, stosowane jest przewlekłe. W zaburzeniach związanych z bezdechem sennym lub innymi chorobami (np. zaburzeniami hormonalnymi, zaburzeniami funkcji wątroby), w sytuacji poprawy klinicznej choroby podstawowej i zmniejszenia stopnia sennaści, leczenie ocenianą technologią może być krótsze.</i>
Jaki jest schemat dawkowania ocenianej technologii w poszczególnych ocenianych wskazaniach?	<i>Początkowa i najczęściej skuteczna dawka to 2 x 200 mg/dziennie, przy braku efektu 2x400 mg, do maksymalnie 500 mg/dziennie. Schemat podobny jak we wszystkich hipersomniach.</i>	<i>Początkowa i najczęściej wystarczająca dawka to 2x200 mg/d, przy braku efektu 2x400 mg, maksymalnie 500m/d. Schemat jest taki sam we wszystkich hipersomniach</i>
Inne uwagi	<i>W krajach UE oraz innych krajach zachodnich z wyjątkiem Polski oceniana technologia jest lekiem pierwszej linii zarejestrowanym w tych wskazaniach i jest refundowanym. Inne leki zarejestrowane w tych wskazaniach (hydroksymaślan sodu, pitolisant) nie są dostępne w Polsce. Żaden z dostępnych i stosowanych w Polsce leków nie ma rejestracji w wyżej wymienionych wskazaniach. Żaden z tych leków nie jest w Polsce refundowany. Wprowadzenie ocenianej technologii a w bliskiej przyszłości także dwóch innych wymienionych leków zniwelowałoby zawstydzające w tym zakresie zapóźnienie możliwości terapeutycznych w Polsce.</i>	<i>We wszystkich krajach Europy Zachodniej i Środkowej z wyjątkiem Polski oceniana technologia jest lekiem pierwszej linii i jest refundowana. Żadne z dostępnych i stosowanych w Polsce technologii nie mają rejestracji w wymienionych wyżej wskazaniach. Technologie zarejestrowane w tych wskazaniach (modafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant) nie są dostępne w Polsce. Żadna technologia stosowana w Polsce nie jest refundowana.</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 21-22.02.2019 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z zaburzeniami snu:
 - Polskie Towarzystwo Badań nad Snem, PTBS (<http://www.medycynasnu.pl/>);
 - European Sleep Research Society, ESRS (https://www.esrs.eu/home.html?no_cache=1);
 - World Sleep Society, WSS (<http://worldsleepsociety.org/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z psychiatrią:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, PTP (<http://www.psychiatria.org.pl/>);
 - The European Psychiatric Association, EPA (<http://www.europsy.net/>);
 - The World Psychiatric Association, WPA (<http://www.wpanet.org/>);
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP (<http://www.wfsbp.org/home.html>);
- strony towarzystw naukowych związanych z chorobami płuc:
 - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, PTChP (<http://www.ptchp.org/>);
 - European Respiratory Society, ERS (<https://www.ersnet.org/>);
 - Forum of International Respiratory Societies, FIRS (<https://www.firsnet.org/>);
- wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: sleep disorders, sleep apnea, narcolepsy, cataplexy, hipersomnia. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, zarówno polskich jak i zagranicznych, oprócz leczenia behawioralnego (regularny czas snu nocnego, zaplanowanie drzemek w ciągu dnia) modafinil zalecany jest jako pierwsza linia leczenia nadmiernej senności dziennej i narkolepsji. Wskazuje się także m.in. na metylofenidat (gdy modafinil nie jest skuteczny) oraz hydroksymaślan sodu, który wykazuje skuteczność w leczeniu narkolepsji z katapleksją. Obturacyjny bezdech senny u pacjentów ze stwierdzoną narkolepsją należy leczyć tak samo jak w populacji generalnej, tj. poprzez wentylację ze stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP), aczkolwiek wykazano, że CPAP nie likwiduje nadmiernej senności dziennej u większości narkoleptyków. Modafinil zalecany jest u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w przypadku utrzymującej się nadmiernej senności dziennej pomimo skutecznego leczenia CPAP oraz u których nie zidentyfikowano innej przyczyny nadmiernej senności.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Jarema 2015 (Polska) Konflikt interesów: bd	<i>(...) W przypadku podejrzenia bezdechu sennego pacjent powinien zostać skierowany do poradni leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu akredytowanej przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, gdzie istnieje możliwość leczenia zgodnego z obowiązującymi standardami.</i> <i>W pozostałych przypadkach konieczne jest skierowanie pacjenta do ośrodka specjalistycznego w celu oceny w kierunku hipersomnii pochodzenia ośrodkowego. (...) Jeśli leczenie behawioralne (regularny czas snu nocnego</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>>8 godzin, zaplanowanie drzemek w ciągu dnia) nie powoduje ustąpienia nadmiernej senności, zachodzi konieczność wdrożenia leczenia farmakologicznego. Lekiem z wyboru stosowanym w leczeniu nadmiernej senności jest modafinil, niestety ze względu na wysoką cenę musi być u większości pacjentów zastępowany mniej skutecznymi (selegilina) lub mniej bezpiecznymi (metylofenidat) lekami. Leczenie katapleksji polega najczęściej na podawaniu małych dawek aktywizujących leków przeciwdepresyjnych.</p> <p>Leczenie nadmiernej senności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modafinil (zalecane dawki 100-400 mg/dzień) – lek pierwszego wyboru w leczeniu nadmiernej senności pochodzenia ośrodkowego, dostępny w Polsce tylko na import docelowy. Pacjent przyjmuje zwykle 100-200 mg rano oraz 100-200 mg we wczesnych godzinach popołudniowych (albo robi wtedy drzemkę); • Metylofenidat (10-60 mg/dzień), Metylofenidat CR (o zmodyfikowanym uwalnianiu) (10-60 mg/dzień), Metylofenidat o przedłużonym uwalnianiu (18-54 mg/dzień) – lek przeciwwskazany u pacjentów z dodatnim wywiadem, również rodzinnym, w kierunku zaburzeń psychiatrycznych. W trakcie leczenia należy monitorować parametry układu krążenia (wzrost ciśnienia tętniczego i tętna) oraz masę ciała (zmniejszenie apetytu). Doświadczenia w leczeniu dzieci z ADHD wskazują jednak, że jest to bezpieczny sposób leczenia. Zalecane postacie leku to zwykła i CR, pacjent przyjmuje zwykle 10-20 mg rano oraz 10-20mg po południu (albo robi wtedy drzemkę); • Dekstroamfetamina (10-60 mg/dzień) – lek niedostępny w Polsce, zalecany jako leczenie ostatniego wyboru; • Selegilina (10-40 mg/dzień) – działanie promujące czuwanie mają aktywne metabolity l-metaamfetamina, l-amfetamina. Lek bezpieczny w monoterapii, ale mniej skuteczny niż leki stymulujące. Możliwość wystąpienia groźnych interakcji w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi do leczenia katapleksji, prowadzących do zespołu serotoninowego i majaczenia. <p>Leczenie katapleksji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: klomipramina, imipramina, dezypramina (25-150 mg/dzień) – imipramina i dezypramina są niedostępne w Polsce, stosuje się przeważnie małe dawki 25-75 mg; działanie cholinolityczne nie stanowi wówczas problemu, hamują również halucynacje i porażenia przysenne, mogą nasilać zaburzenia zachowania w czasie snu REM; • Fluoksetyna (20-60 mg/dzień), paroksetyna (20-60 mg/dzień), sertralina (50-200 mg/dzień), escitalopram (10-20 mg/dzień), wenlafaksyna (75-375 mg/dzień), duloksetyna (30-120 mg/dzień), reboksetyna (4-12 mg/dzień), bupropion (150-300 mg/dzień) – podstawowa grupa leków do leczenia katapleksji. W przypadku braku skuteczności jednego leku zalecana jest stopniowa zmiana na inny. Nagłe odstawienie (szczególnie leków o krótkim okresie półtrwania, np. paroksetyny) może wywołać stan kataplektyczny. Stosuje się z reguły małe dawki. Leki o działaniu serotoninowym mogą nasilać zaburzenia zachowania w czasie snu REM i powodować zaburzenia funkcji seksualnych. W takich sytuacjach zaleca się stosowanie reboksetyny lub bupropionu. <p>Leczenie ciężkich postaci narkolepsji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GHB (hydroksymaślan sodu) (4,5-9 g/dzień) – lek podawany w 2 dawkach: przed snem i w nocy. Lek dostępny w Polsce tylko na import docelowy, znajduje się w wykazie substancji kontrolowanych. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby, narkolepsji z pełnym spektrum objawów (nadmierna senność, katapleksja, zaburzenia zachowania snu REM, halucynacje i paraliże przysenne) do rozważenia jako lek pierwszego wyboru. Jedyne leki zarejestrowane do leczenia narkolepsji przez FDA. <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie określono</p>
<p>PTChP 2013 (Polska) <u>Konfl kt interesów:</u> bd</p>	<p>Leczenie nadmiernej senności diennej jest uzależnione od ustalonej przyczyny. U osób z niedoborem snu należy przywrócić zwyczaj 7-8-godzinnego snu nocnego. Chorzy z zaburzeniami oddychania w czasie snu odczuwają szybką i znaczną poprawę po zastosowaniu nieinwazyjnej wentylacji (najczęściej CPAP). Inne przyczyny leczy się najczęściej objawowo, rzadziej przyczynowo.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie określono</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>Lopez 2016 <i>Konsensus ekspertów</i> (Francja) <u>Konfl kt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</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 diennej (NSD) w narkolepsji (C); • Zaplanowane drzemki oraz zastosowanie zdrowych nawyków snu są rekomendowane jako dodatek do leczenia farmakologicznego NSD w narkolepsji (C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p><u>Modafinil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modafinil jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1¹ (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><u>Metylofenidat:</u></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><u>Hydroksymaślan sodu:</u></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). <p><u>Pitolisant:</u></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><u>Mazindol:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mazindol i dekstroamfetamina są skuteczne w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (B); • Dekstroamfetamina jest ostatnią linią leczenia NSD w narkolepsji typu 1 (C). <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz</p> <p>B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</p> <p>C – opinia ekspertów i/ lub dane z badań prowadzonych na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów klinicznych</p>
<p>ATS 2013 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Wytyczne koncentrują się na występowaniu bezdechu sennego u kierowców i związanym z nim ryzykiem wypadków samochodowych. Część tłumaczenia zaczerpnięto z opracowania zamieszczonego na portalu mp.pl.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wszystkich pacjentów diagnozowanych w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) należy pytać o występowanie senności w ciągu dnia, szczególnie o bezwiedne zasypianie podczas wykonywania codziennych czynności, jak również o zaistniałe lub niedosłze wypadki drogowe związane z sennością, zmęczeniem lub nieuwagą. Pacjentów odpowiadających tej charakterystyce należy uznać za kierowców wysokiego ryzyka i pouczyć o zwiększonym ryzyku związanym z prowadzeniem samochodu do czasu wdrożenia skutecznego leczenia OBS.</i> • <i>Podczas pierwszej wizyty należy ustalić ciężkość rozpoznanego lub podejrzewanego OBS oraz jak chory był do tej pory leczony, z uwzględnieniem interwencji behawioralnych. Podczas kolejnych wizyt należy ocenić przestrzeganie zaleceń przez pacjenta i odpowiedź na leczenie, a także ponownie oszacować ryzyko senności w czasie prowadzenia samochodu, jeśli początkowo było zwiększone.</i> • <i>U pacjentów, u których prawdopodobieństwo kliniczne OBS jest duże i których uznano za kierowców wysokiego ryzyka, sugerujemy:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>wykonanie polisomnografii oraz, jeśli będzie to wskazane, rozpoczęcie leczenia najszybciej jak to możliwe, a nie w dowolnym dogodnym terminie [S/BN]. Oczywiście, określenie „najszybciej jak to możliwe” może oznaczać różny czas w zależności od dostępnych środków, jednak nie powinien on przekraczać 1 miesiąca. U właściwie wybranych pacjentów (np. bez chorób współistniejących, z dużym prawdopodobieństwem klinicznym OBS) rozsądną alternatywę dla polisomnografii stanowi monitorowanie w domu za pomocą przenośnych aparatów.</i>

¹ Narkolepsja typu 1 charakteryzuje się niedoborem hipokretyny oraz nadmierną sennością dzienną z lub bez katapleksji, natomiast w narkolepsji typu 2 nie występuje katapleksja oraz poziom hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym mieści się w granicach normy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>niestosowanie empirycznego leczenia za pomocą wentylacji ze stale dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka wypadku w czasie jazdy [S/BN].</i> • <i>U pacjentów z rozpoznaniem OBS uznanych za kierowców wysokiego ryzyka zalecamy stosowanie CPAP w celu zmniejszenia ryzyka związanego z prowadzeniem samochodu [S/U]. Jest to jedyna metoda, której wpływ na bezpieczeństwo prowadzenia pojazdu został dobrze zbadany.</i> • <i>U pacjentów z podejrzanym lub potwierdzonym OBS uznanych za kierowców wysokiego ryzyka sugerujemy niestosowanie środków pobudzających tylko w celu zmniejszenia ryzyka związanego z prowadzeniem samochodu [S/BN].</i> <p>Autorzy wytycznych przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia badań dotyczących stosowania środków pobudzających u kierowców z OBS (m.in. modafinil, metylofenidat). Nie odnaleziono badań wysokiej jakości, zidentyfikowano natomiast jedno badanie w którym u 16 zdrowych osób po nocy spędzonej w stanie czuwania oceniano zdolność prowadzenia pojazdu na symulatorze jazdy po podaniu modafinilu lub placebo. Badanie wykazało, że zastosowanie modafinilu miało wpływ na prawidłowe utrzymywanie w pasie jezdni, natomiast nie miało wpływu na prędkość jazdy, wypadki czy też czas reakcji. Wśród uczestników badania zaobserwowano także lepszą subiektywną ocenę zdolności prowadzenia pojazdu co sugeruje, że leczenie modafinilem może prowadzić do nadmiernej pewności siebie w tym zakresie. Odnalezione badanie charakteryzuje się bardzo niską jakością dowodów, w związku z czym stwarza niepewność co do bilansu niepożądanych skutków (tj. kosztów, obciążenia, skutków ubocznych) i pożądaných efektów (tj. lepszej wydajności jazdy).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>U pacjentów z podejrzanym OBS należy zawsze zebrać wywiad w kierunku innych niż OBS przyczyn nadmiernej senności dziennej (np. niedobór snu, alkohol, leki sedatywne), współistniejących zaburzeń czynności poznawczych (np. depresja, choroby układu nerwowego) oraz ograniczonej sprawności fizycznej. Te czynniki mogą zwiększać ryzyko wypadków i wpływać na skuteczność leczenia OBS.</i> <p>Siła zaleceń: S – silne; Sł – słabe</p> <p>Jakość danych: W – wysoka; U – umiarkowana; N – niska; BN – bardzo niska</p>
<p>EFNS 2011 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Farmakologiczne leczenie pierwszego rzutu nadmiernej senności dziennej oraz epizodów snu nie jest jednoznaczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadkach, w których najbardziej uciążliwym objawem jest nadmierna senność dzienna, zaleca się stosowanie modafinilu, którego skuteczność i ograniczone występowanie działań niepożądanych zostały potwierdzone. • Jeśli nadmierna ospałość współwystępuje z katapleksją można zastosować hydroksymaślan sodu, aczkolwiek suplementacja z modafinilem jest bardziej skuteczna. • Metylofenidat można rozważyć w przypadku, gdy modafinil nie jest wystarczająco skuteczny, a hydroksymaślan sodu nie jest rekomendowany. • Metylofenidat i mazindol mogą mieć zastosowanie w ograniczonej liczbie przypadków. • Należy zawsze rozważyć leczenie behawioralne, tj. regularny czas snu nocnego oraz planowanie drzemek w ciągu dnia (tymczasowo obniżają skłonność do snu oraz skracają czas reakcji). • U pacjentów ze stwierdzoną narkolepsją obturacyjną bezdech senny należy leczyć tak samo jak w populacji generalnej (tj. CPAP), aczkolwiek wykazano że CPAP nie likwiduje nadmiernej senności dziennej u większości narkoleptyków. <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie określono</p>
<p>AASM 2009 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>OBS należy traktować jako chorobę przewlekłą wymagającą długoterminowego, wielodyscyplinarnego leczenia. Leczeniem z wyboru w przypadku łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego OBS jest PAP (wentylacja z dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych) i należy zawsze proponować tę opcję terapeutyczną pacjentom (konsensus). Modafinil zalecany jest u pacjentów z OBS w przypadku utrzymującej się nadmiernej senności dziennej pomimo skutecznego leczenia PAP, oraz u których nie zidentyfikowano innej przyczyny nadmiernej senności (standard). Przed zastosowaniem modafinilu należy wykluczyć inne przyczyny senności: nieoptymalne zastosowanie PAP, niedopasowana maska PAP, niewystarczająca długość snu, nieodpowiednia higiena snu, inne zaburzenia snu takie jak narkolepsja lub zespół niespokojnych nóg/ okresowe ruchy kończyn podczas snu, depresja. Modafinil powinien stanowić leczenie dodatkowe do terapii z wykorzystaniem PAP.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>Standard – generalnie akceptowana strategia leczenia pacjentów potwierdzona przez wysokiej jakości dowody naukowe</p> <p>Konsensus – wytyczne oparte na praktyce klinicznej (ograniczone lub niejednoznaczne dowody naukowe)</p>

Skróty: **AASM** – American Academy of Sleep Medicine; **ADHD** – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention-deficit hyperactivity disorder); **ATS** – American Thoracic Society; **CPAP** – wentylacja ze stale dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. Continuous Positive Airway Pressure); **CR** – zmodyfikowane uwalnianie leku; **EFNS** – European Federation of Neurological Societies; **NSD** – nadmierna senność dzienna; **OBS** – obturacyjny bezdech senny; **PTChP** – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających modafinil we wskazaniach hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 26.02.2019 z użyciem słów kluczowych modafinil, narcolepsy odnaleziono rekomendacje 3 instytucji: francuskiej HAS, australijskiej PBAC oraz nowozelandzkiej PTAC – wszystkie instytucje wydały pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji modafinilu w leczeniu narkolepsji.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających modafinil.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2001	<p>Rekomendacja pozytywna dla kontynuacji refundacji modafinilu (decyzja z 1995 roku) we wskazaniach: narkolepsja z/bez katapleksji, hipersomnia idiopatyczna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Narkolepsja z/bez katapleksji jest chorobą zagrażającą życiu, • Modafinil jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu objawowym, • Współczynnik skuteczności klinicznej i działań niepożądanych jest istotny <p>Proponowany poziom refundacji: 65%</p>
HAS 2005	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji we wskazaniu: leczenie nadmiernej senności w ciągu dnia, związanej z obturacyjnym bezdechem sennym/zespołem niewydolności oddechowej, pomimo stosowania terapii mechanicznej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nadmierna senność w ciągu dnia w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego/zespołu niewydolności oddechowej może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym i zawodowym (np. przeciwwskazanie do prowadzenia pojazdów, niezdolność do wykonywania określonych zawodów).</p> <p>Terapia modafinilem jest terapią wspomagającą konwencjonalne mechaniczne metody leczenia, w przypadku gdy są one niewystarczające. W tej sytuacji nie ma alternatywnej opcji terapeutycznej leczenia nadmiernej senności.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%</p>
HAS 2009	<p>Ponowna ocena modafinilu nie zmieniła wniosków płynących z wcześniejszej oceny– rekomendacja pozytywna dla utrzymania refundacji w ww. wskazaniach na poziomie 65%.</p>
HAS 2011	<p>Rekomendacja pozytywna dla utrzymania refundacji we wskazaniu: narkolepsja z/bez katapleksji, na poziomie 65%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Od czasu poprzedniej oceny HAS (2009), EMA dokonała ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania modafinilu, ze względu na doniesienia o poważnych działaniach niepożądanych. Ocena ta doprowadziła do ograniczenia wskazań modafinilu, który obecnie jest wskazany jedynie w leczeniu narkolepsji z/bez katapleksji.</p> <p>Pozostałe wskazania, tj. idiopatyczna hipersomnia oraz nadmierna senność w ciągu dnia, związana z bezdechem sennym/zespołem niewydolności oddechowej pomimo stosowania terapii mechanicznej, zostały zawieszono.</p>
PBAC 2004	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundowania modafinilu w leczeniu pacjentów z narkolepsją, w przypadku gdy:</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> leczenie siarczanem deksamfetaminy stanowi niedopuszczalne ryzyko medyczne, w tym ryzyko związane z zaburzeniami psychicznymi lub kardiologicznymi, nadużywaniem substancji, jaskrą lub w przypadku chorób współistniejących, w których stosowanie deksamfetaminy jest przeciwwskazane; konieczne jest zaprzestanie leczenia deksamfetaminą ze względu na ciężką nietolerancję. <p><u>Zalecane są ograniczenia w stosowaniu modafinilu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie inicjujące powinno być ordynowane przez lekarza specjalistę zaburzeń snu lub neurologa w leczeniu pacjentów z narkolepsją, spełniających poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> nadmierna senność w ciągu dnia, nawracające drzemki lub przedwczesny sen, występujące codziennie lub prawie codziennie przez ostatnie trzy miesiące, i udokumentowana historia katapleksji, lub średnie opóźnienie snu ≤ 10 min. w wielokrotnym teście latencji snu (ang. multiple sleep latency test, MSLT). MSLT musi być poprzedzony badaniem polisomnograficznym (nocnym), sen przed MSLT musi trwać co najmniej 6 godzin, lub zapis EEG wykazuje patologicznie szybki rozwój snu REM; i brak jakiegokolwiek innej choroby, która mogłaby w innym przypadku powodować nadmierną senność kontynuacja leczenia narkolepsji u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali receptę na modafinil. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC rekomenduje refundację modafinilu na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej w docelowej grupie pacjentów.</p>
PBAC 2008	<p>Rekomendacja negatywna dla refundacji modafinilu, jako leku pierwszej linii w leczeniu narkolepsji oraz zmian w zakresie ograniczeń w stosowaniu modafinilu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie przedstawiono przeglądu systematycznego badań potwierdzających, że deksamfetamina nie stanowi dłużej odpowiedniego komparatora dla modafinilu, który zdaniem wnioskodawców może być stosowany w ramach pierwszej linii.</p>
PBAC 2009	<p>Rekomendacja pozytywna dla zmian w zakresie ograniczeń stosowania modafinilu.</p> <p><u>Ograniczenia stosowania modafinilu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapia inicjująca prowadzona przez lekarza specjalistę zaburzeń snu lub neurologa w leczeniu pacjentów z narkolepsją, u których: <ul style="list-style-type: none"> leczenie deksamfetaminą stanowi niedopuszczalne ryzyko medyczne, lub występuje znaczna nietolerancja leczenia deksamfetaminą, wymagająca przerwania terapii. obecność jednego z poniższych objawów wskazuje, że leczenie deksamfetaminą stanowi niedopuszczalne ryzyko medyczne: <ul style="list-style-type: none"> zaburzenie psychiczne; zaburzenie sercowo-naczyniowe; historia nadużywania substancji; jaskra; wszelkie inne bezwzględne przeciwwskazania do siarczanu deksamfetaminy określone w ChPL. <p>Pacjenci muszą spełniać następującą definicję narkolepsji:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadmierna senność w ciągu dnia, nawracające drzemki lub przedwczesny sen, występujące prawie codziennie przez ostatnie trzy miesiące, i udokumentowana historia katapleksji, lub średnie opóźnienie snu ≤ 10 min. w wielokrotnym teście latencji snu (ang. multiple sleep latency test, MSLT). MSLT musi być poprzedzony badaniem polisomnograficznym (nocnym), sen przed MSLT musi trwać co najmniej 6 godzin, lub zapis EEG wykazuje patologicznie szybki rozwój snu REM; i brak jakiegokolwiek innej choroby, która mogłaby w innym przypadku powodować nadmierną senność.
PTAC 2007	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji modafinilu w leczeniu narkolepsji, definiowanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadmierna senność w ciągu dnia występująca niemal codziennie przez trzy miesiące lub dłużej; i przyczyną hipersomnii nie jest inne zaburzenie; i udokumentowana historia katapleksji i średnie opóźnienie snu ≤ 8 min. w MSLT, lub MSLT ze średnią latencją snu mniejszą ≤ 8 min. i 2 lub więcej okresów szybkiego ruchu gałek ocznych (REM); i MSLT musi być poprzedzone nocną polisomnografią, a sen przed MSLT musi wynosić co najmniej 6 godzin. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii komitetu przedstawione badania były dobrej jakości, a ich wyniki wskazują, że modafinil w dawce 200-400 mg, daje podobne efekty terapeutyczne jak metylfenidat (20-30 mg) i deksamfetamina (10-20 mg), przy mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych i niższym ryzyku nietolerancji, aczkolwiek potrzebne są dalsze badania bezpośrednio porównujące ww. substancje czynne.</p>

8. Alternatywne technologie medyczne

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.

Technologie alternatywne wskazywane przez polskie wytyczne kliniczne (Tabela 6), tj. metylofenidat, dekstroamfetamina, selegilina w leczeniu nadmiernej senności; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: klomipramina, imipramina, dezypramina oraz fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, escitalopram, wenlafaksyna, duloksetyna, reboksetyna, bupropion w leczeniu katapleksji; GBH (hydroksymaślan sodu) w leczeniu ciężkich postaci narkolepsji nie są obecnie refundowane w ocenianych wskazaniach lub są niedostępne w obrocie na terenie RP – szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 13.2.

W piśmie MZ z 28.02.2019 (znak: PLD.46434.183.2019.3.PG) otrzymano informację, że w latach 2016-2019 złożone zostały łącznie 4 wnioski o refundację w imporcie docelowym produktów leczniczych, zawierających hydroksymaślan sodu, we wskazaniu narkolepsja z katapleksją. Należy jednak wskazać, że pozytywnie rozpatrzono jedynie 2 wnioski, złożone przez 1 pacjenta (oba w 2018 roku), a więc można uznać, że nie jest on istniejącą praktyką medyczną. Również wskazanie rejestracyjne hydroksymaślanu sodu nie obejmuje wszystkich analizowanych wskazań, tj. zaburzeń snu czy też obturacyjnego bezdechu sennego. Zatem w opinii analityków Agencji hydroksymaślan sodu nie jest technologią alternatywną dostępną w Polsce w analizowanych wskazaniach. W ww. piśmie przekazano również informację, że w latach 2016-2019 nie wpłynęły żadne wnioski dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynne inne niż modafinil oraz hydroksymaślan sodu w analizowanych wskazaniach.

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. Danuty Ryglewicz *„Żadna dostępna w Polsce terapia farmakologiczna nie jest refundowana w leczeniu narkolepsji i innych hipersomnii (w tym przetrwałej senności u osób z bezdechem sennym, skutecznie leczonych aparatem CPAP). Leki stosowane w Polsce są na świecie uznawane za drugą linię terapeutyczną i nie mają w Polsce rejestracji w powyższych wskazaniach. Lekami zarejestrowanymi w Europie we wskazaniu narkolepsja, hipersomnia diopatyczna są: modafinil (oceniana technologia), hydroksymaślan sodu (Xyrem) – niedostępny w Polsce, pitolisant (Wakix) – niedostępny w Polsce. Oceniana technologia (modafinil) został jako pierwszy zarejestrowany do leczenia narkolepsji i innych typów hipersomnii w roku 1998, nadal uznawany przez towarzystwa międzynarodowe za jeden z leków pierwszego wyboru (poza hydroksymaślanem sodu). Skuteczność modafinilu jest porównywalna lub wyższa niż metylofenidatu (Medikinet), za to przewyższa terapię stosowaną w Polsce pod względem: bezpieczeństwa, tolerancji, znikomej liczby działań niepożądanych. Medikinet powoduje szereg działań niepożądanych z zakresu układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca), zaburzeń psychicznych (zaburzenia zachowania, obniżenie nastroju, ostre objawy psychotyczne), objawy związane z efektem końca dawki (wzmoczona senność, zaburzenia psychiczne pod koniec działania leku), zwiększone ryzyko uzależnienia.”*

Również dr n. med. Wojciech Jernajczyk, Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem wskazuje, że *„w krajach UE oraz innych krajach zachodnich z wyjątkiem Polski oceniana technologia jest lekiem pierwszej linii zarejestrowanym w tych wskazaniach i jest refundowanym. Inne leki zarejestrowane w tych wskazaniach (hydroksymaślan sodu, pitolisant) nie są dostępne w Polsce. Żaden z dostępnych i stosowanych w Polsce leków nie ma rejestracji w wyżej wymienionych wskazaniach. Żaden z tych leków nie jest w Polsce refundowany”*.

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że modafinil nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianych wskazaniach. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie behawioralne, tj. planowanie drzemek w ciągu dnia oraz prawidłowa higiena snu, jednakże takie postępowanie zalecane jest jako dodatek do leczenia farmakologicznego.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 21 lutego 2019 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na któreś z następujących schorzeń hipersomnii, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny	-
Interwencja	Modafinil	-
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje.	- Inne typy badań
Inne	- Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim w ciągu ostatnich 5 lat. - Badania przeprowadzone u ludzi.	- Badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów; - Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

Do niniejszego przeglądu włączono następujące opracowania wtórne: Lehert 2018 (narkolepsja), Kallweit 2017 (narkolepsja, narkolepsja z katapleksją), Evangelista 2017 (hipersomnia idiopatyczna), Sowa 2015 (hipersomnia idiopatyczna i zaburzenia z nadmierną sennością), Kuan 2016 (obturacyjny bezdech senny).

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

- **Hipersomnia**

Sowa 2016

Przegląd systematyczny dotyczący hipersomnii idiopatycznej (IH) i zaburzeń związanych z nadmierną sennością (hypersomnolence disorder). W ramach przeglądu dokonano wyszukiwania dowodów naukowych w bazach: PubMed, EMBASE, Web of Science, Psychinfo, opublikowanych do września 2015 r. Odnaleziono 8 badań dotyczących modafinilu, w tym 2 badania RCT porównujące modafinil z placebo. W przeglądzie brak informacji o czasie trwania leczenia modafinilem we włączonych badaniach.

W badaniu RCT Philip 2014 (N=14) u pacjentów z hipersomnią przyjmujących modafinil wykazano poprawę w teście prowadzenia pojazdów w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. W badaniu RCT Mayer 2015 (N=17) u pacjentów z hipersomnią idiopatyczną 71% pacjentów odpowiedziało na leczenie - odpowiedź definiowano jako redukcję w Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) ≤ 10 . W dwóch otwartych badaniach stosowanie modafinilu wiązało się z poprawą w zakresie senności i zmniejszeniem liczby epizodów snu w ciągu dnia (Bastuji 1988, N=15), jak również znaczącym spadkiem latencji fali P300² u pacjentów leczonych modafinilem, sugerującym poprawę funkcji poznawczych (Yaman 2014, N=18). W prospektywnym badaniu

² Latencja fali P300 jest miarą czasu podejmowania decyzji i dostarcza informacji o sprawności procesów poznawczych (Senderski 2014, http://www.otorynolaryngologia-pk.pl/file/orl-2014_vol-13_issue-1_article-1140.pdf)

obejmującym 104 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 – N=54, Ali 2009 – N=50). Ponadto w jednym opisie przypadku wykazano dobrą odpowiedź na modafinil u członków 2 rodzin z IH leczonych modafinilem (Janackova 2011, N=2).

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

Evangelista 2017

Przegląd systematyczny dotyczący hipersomnii idiopatycznej (IH). W ramach przeglądu dokonano wyszukiwania dowodów naukowych w bazach Medline/PubMed/Web of Science oraz Clinicaltrial.gov, opublikowanych między rokiem 1997 a 2017. Większość danych dotyczących leczenia IH pochodził z badań obserwacyjnych i opisów serii przypadków, dostępne były tylko trzy dobrze zaplanowane badania RCT, z czego dwa dotyczyły modafinilu.

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 2011 roku EMA usunęła hipersomnię idiopatyczną ze wskazań zarejestrowanych dla modafinilu ze względu na niskiej jakości dowody naukowe pozwalające określić stosunek korzyści do ryzyka (Anderson 2007, Bassetti 1997, Ali 2009, Lavault 2011). Decyzja EMA nie została zmieniona mimo pozytywnych wyników późniejszych dwóch badań RCT (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 (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 (multiple sleep latency, MSL) i teście utrzymania czuwania (maintenance of wakefulness test, 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* następowała zmiana. W całej badanej populacji pacjentów terapia modafinilem w porównaniu do placebo poprawiła zdolność prowadzenia pojazdów i średnią latencję snu mierzoną MWT (19,7 ± 9,2 min vs 30,8 ± 9,8), nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji IH.

W przeglądzie Evangelista 2017 nie odniesiono się do wyników dotyczących bezpieczeństwa modafinilu.

- **Narkolepsja**

Lehert 2018

Publikacja Lehert 2018 stanowiła przegląd systematyczny i metaanalizę danych pochodzących z opublikowanych badań RCT, oceniających skuteczność leków zarejestrowanych w leczeniu narkolepsji.

W ramach przeglądu dokonano wyszukiwania dowodów naukowych w bazach: PubMed/MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Cochrane Library), the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE, Cochrane Library), the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, Cochrane Library), World Health Organization (WHO) International Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov, Stronach internetowych FDA i EMA. Odnaleziono dowody naukowe dotyczące modafinilu, hydroksymaślanu sodu i pitolisantu, z czego 9 badań RCT porównujących modafinil z placebo: Billiard 1994 – N=50, Broughton 1997 – N=75, US-MDF 1998 – N=283, US-MDF 2000 – N=271, Moldofsky 2000 – N=63, Black 2006 – N=222, Saletu 2005 – N=16, HARMONY I (Dauvilliers 2013) – N=94, HARMONY I BIS (Kollb-Sielecka 2017) – N=165 oraz 1 badanie RCT porównujące armodafinil z placebo: Harsh 2006 – N=196. W badaniach włączonych do przeglądu dawkowanie modafinilu było zróżnicowane, zakres od 200 do 400 mg, czas leczenia wynosił od 4 do 16 tygodni. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla modafinilu

Wyniki metaanalizy 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): średnia różnica: -2,37 (95%CI: -3,41; -1,32), p<0,001.

Ponadto w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść modafinilu w zakresie następujących punktów końcowych: test utrzymania czuwania, MWT (średnia zmiana względem stanu wyjściowego): 1,85 min (95%CI: 0,16%; 3,55%, p<0,001); nadmierna senność w ciągu dnia, EDS (złożony punkt końcowy obejmujący ESS i MWT): 0,36 (95%CI: 0,18; 0,55), p<0,001, skala narkolepsji, NS (złożony punkt końcowy stanowiący średnią z EDS i WRC, wyższa wartość oznacza poprawę): wartość p=0,57.

W ramach metaanalizy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wpływu na katapleksję, mierzonego jako tygodniowy wskaźnik katapleksji (weekly rate of cataplexy, WRC), podobnie jak miało to miejsce w badaniach rejestracyjnych modafinilu (US-MDF 1998, US-MDF 2000).

Bezpieczeństwo terapii szacowano w oparciu o częstość zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia (treatment-emergent adverse events, TEAEs), przy pomocy wskaźnika Overall Safety Score (OSS) obliczonego jako IRR (TEAE incidence risk ratio) modafinilu w porównaniu do placebo. Dla terapii modafinilem wykazano dobry profil bezpieczeństwa – dla porównania z placebo wartość wskaźnika IRR wyniosła <1,5.

Wyniki metaanalizy wskazują na korzystny stosunek korzyści do ryzyka (benefit/risk, BR) modafinilu, szacowany w oparciu o skuteczność (NS) i bezpieczeństwo (OSS) terapii, BR = 0,29 (95%CI: -0,09%; 0,49%), p=0,036.

Dodatkowo wykonano analizę PCA (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

Przegląd systematyczny dotyczący narkolepsji. W ramach przeglądu dokonano w bazie PubMed wyszukiwania dowodów naukowych opublikowanych do 31 stycznia 2017 roku. Dodatkowo dokonano przeglądu publikacji dotyczących leczenia narkolepsji, w tym wytycznych EFNS 2006, AASM 2007, Krahn 2015.

W badaniach RCT wykazano skuteczność modafinilu w dawkach 200, 300 i 400 mg na dobę w zakresie redukcji EDS, ESS, MWT i MSLT (Billiard 1994 – N=50, Broughton 1997 – N=75, US-MDF 2000 – N=271). W niektórych otwartych badaniach fazy przedłużonej raportowano skuteczność w okresie ponad 40 tygodni (Beusterien 1999, Moldofsky 2000 – N=63). Obserwowano również pewną poprawę łagodnej katapleksji (związaną z poprawą EDS).

Autorzy publikacji uznali, że terapia modafinilem była dobrze tolerowana. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały: ból głowy (zazwyczaj przechodzący po kilku tygodniach), nudności, nerwowość/niepokój, bezsenność (Billiard 1994, Broughton 1997, US-MDF 2000, Beusterien 1999, Moldofsky 2000).

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.

- **Obturacyjny bezdech senny**

Kuan 2016

Publikacja Kuan 2016 stanowiła przegląd systematyczny i metaanalizę 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). W ramach przeglądu w bazach PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials dokonano wyszukiwania dowodów naukowych opublikowanych przed październikiem 2015 r. Odnaleziono 11 badań RCT dotyczących modafinilu, obejmujących 723 pacjentów oraz 5 badań RCT dotyczących armodafinilu obejmujących 1009 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym była subiektywna i obiektywna senność.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla modafinilu. W badaniach włączonych do przeglądu dawkowanie modafinilu było zróżnicowane, zakres od 200 do 400 mg, czas leczenia od 1 dnia do 12 tygodni. W większości badań oceniano czy modafinil stosowany równocześnie z CPAP (continuous positive airway pressure) pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie senności, zdolności neuropoznawczych oraz funkcjonowania pacjentów z OBS.

Wyniki metaanalizy 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): średnia ważona różnica (WMD): -2,96 (95% CI: -3,73; -2,19) oraz wydłużenie latencji snu mierzonej przy pomocy the Maintenance of Wakefulness Test, WMD: 2,71 (95%CI: 0,04; 5,37).

W grupie przyjmującej modafinil zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie placebo. Według autorów przeglądu były one dobrze tolerowane przez pacjentów. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy: RR 1,78 (95%CI: 1,20-2,65). Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych wystąpiły:

nudności, niepokój lub nerwowość, bezsenność, zawroty głowy. Większość raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmowało choroby sercowo-naczyniowe.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu została wykonana w oparciu o dowody wtórne, co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy ze względu na możliwość pominięcia dowodów naukowych, które zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego we włączonych opracowaniach wtórnych. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że modafinil jest skuteczny w leczeniu hipersomnii i narkolepsji, natomiast wyniki dotyczące katapleksji są niejednoznaczne. Modafinil wykazuje również skuteczność w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS). Mimo zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy placebo, autorzy publikacji uznawali, że terapia modafinilem była generalnie dobrze tolerowana przez pacjentów.

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 głównym ograniczeniem dowodów naukowych dotyczących hipersomnii, włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych, jest mała liczba badań RCT obejmujących niewielką populację pacjentów oraz brak 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.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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, sprowadzając łącznie 951 opakowań, na łączną kwotę ponad 0,55 mln zł – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych zawierających substancję czynną modafinil, w latach 2016-2019

Wskazanie	Nazwa preparatu	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Hipersomnia	Vigil	tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	13	4	118	77 223,92
	Provigil	tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	5	2	30	13 248,60
	Modalert	tabl., 200 mg, op. 30 tabl.	1	1	12	2 520,00
	Modafinil	tabl., 200 mg	0	1	0	-
Narkolepsja	Vigil	tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	18	9	ok. 153	99 605,77
	Provigil	tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	1	1	24	10 598,88
	Modafinil	tabl., 200 mg, op. 100 tabl.	5	2	13	14 175,00
Narkolepsja z katapleksją	Vigil	tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	35	15	ok. 309	202 221,96
	Modafinil-Neuraxpharm	tabl., 100 mg, op. 100 tabl.	1	1	7	6 300,00
	Provigil	tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	22	7	285	125 861,70
Zaburzenia snu	Vigil	tabl., 100 mg	0	0	0	-
Obturacyjny bezdech senny	Vigil	tabl., 100 mg	0	0	0	-
Razem			101	43	951	551 755,83

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych przekazanych przez MZ oszacowano, że średnia cena 1 opakowania ważona liczbą opakowań, sprowadzonego w latach 2016-2019 wyniosła 580,18 zł. Jednak ze względu na różną wielkość sprowadzanych dawek i opakowań, oszacowania dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oparto na średnim koszcie 1 mg modafinilu ważonego liczbą sprowadzonych mg, który wyniósł 0,13 zł.

Tabela 10. Koszty produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego na podstawie informacji MZ

Produkt	Wielkość opakowania	Dawka	Liczba zrefundowanych mg	Koszt 1 mg [zł]	Koszt 1 dawki [zł] ²	Roczny koszt leczenia 1 pacjenta [zł] ³
Vigil	50 tabl.	100 mg	2 900 tys.	0,13	39,00	14 244,75
Provigil	30 tabl.	100 mg	1 017 tys.	0,15	45,00	16 436,25
Modalert	30 tabl.	200 mg	72 tys.	0,04	10,50	3 835,13
Modafinil	100 tabl.	200 mg	260 tys.	0,05	16,36	5 973,94
Modafinil-Neuraxpharm	100 tabl.	100 mg	70 tys.	0,09	27,00	9 861,75
Ogółem	-	-	4 319 tys.	0,13¹	38,33⁴	13 998,30

¹ średnia ważona liczbą zrefundowanych mg

² DDD = 300 mg

³ przy założeniu codziennego zażywania dawki 300 mg; rok = 365,35 dni

⁴ iloczyn 1 DDD i średniego kosztu 1 mg modafinilu (300 mg × 0,13 zł)

Zgodnie z indeksem ATC/DDD Światowej Organizacji Zdrowia³ zdefiniowana dawka dobowy modafinilu wynosi 300 mg. 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.

Według opinii dr. n. med. Wojciecha Jernajczyka populacja osób chorych na hipersomnię, narkolepsję i narkolepsję z katapleksją może wynosić od 1 150 – 1 450 osób, natomiast liczba osób leczonych modafinilem może wynieść 888 – 1 180 osób rocznie, biorąc pod uwagę, że „narkolepsja oraz hipersomnia są chorobami w zasadzie nieuleczalnymi, trwającymi do końca życia. Leczenie jest więc objawowe, stosowane jest przewlekłe”. Z kolei populacja osób z obturacyjnym bezdechem sennym wynosi więcej niż 1 mln osób, z czego 4-5%, tj. 40-50 tys. osób, może być leczonych modafinilem. Szacunki przekazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, prof. dr hab. n. med. Danutę Ryglewicz są zbliżone. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Wielkość populacji docelowej

Wskazanie	Zgodnie z opinią dr. n. med. Wojciecha Jernajczyka				Średnia roczna liczba pacjentów, którym zrefundowano modafinil ¹
	Obecna liczba chorych	Odsetek leczonych modafinilem	Liczba leczonych modafinilem - min.	Liczba leczonych modafinilem - max.	
Hipersomnia	ok. 300	55-60%	165	180	2
Narkolepsja	500-700	85%	425	595	4
Narkolepsja z katapleksją	350-450	85-90%	298	405	8
Łącznie	1 150 – 1 450	-	888	1 180	14
Obturacyjny bezdech senny	>1 mln	4-5%	40 000	50 000	0
Zaburzenia snu	ok. 50% populacji	nd.	-	-	0

¹ Zgodnie ze zleceniem MZ, w latach 2016-2019 modafinil został zrefundowany u 7 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, zdecydowano o podzieleniu ww. liczb pacjentów przez 3 i zaokrągleniu wyników do liczb naturalnych.

Na podstawie danych opisanych powyżej oszacowano, że średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosi ok. 14 tys. zł, natomiast w zależności od sprowadzanego w ramach importu docelowego produktu leczniczego może wynieść od 3 835,13 zł (Modalert) do 16 436,25 zł (Provigil). Średni roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów, kwalifikujących się do leczenia modafinilem (zgodnie z opinią eksperta) może wynieść od ok. 12,4 mln zł (888 pacjentów) do ok. 16,5 mln zł (1 180 pacjentów). Biorąc pod uwagę koszty poszczególnych produktów leczniczych, roczne koszty mogą wynieść od ok. 3,4 mln zł (888 pacjentów, Modalert) do ok. 19,3 mln zł (1 180 pacjentów,

³ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 5.03.2019r.]

Provigil). Należy jednak wskazać, że z procedury umożliwiającej refundację modafinilu w ramach importu docelowego, w latach 2016-2019 skorzystało każdego roku średnio 14 pacjentów, a koszty refundacji dla tak małej grupy pacjentów mogą wynieść średnio ok. 180 tys. zł rocznie. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Ze względu na stanowisko EMA, zgodnie z którym modafinil powinien być stosowany jedynie w leczeniu narkolepsji z/bez katapleksji, oraz dane przekazane przez MZ wg których dotychczas nie rozpatrywano wniosków o refundację modafinilu w imporcie docelowym we wskazaniu zaburzenia snu oraz obturacyjny bezdech senny (Tabela 2), a także opinie ekspertów klinicznych (rozdział 5.) zdecydowano o nieuwzględnieniu w kosztach całkowitych leczenia modafinilem pacjentów z zaburzeniami snu oraz OBS.

Tabela 12. Koszty produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego, oszacowane na podstawie informacji MZ oraz opinii eksperta

Produkt	Roczny koszt leczenia 1 pacjenta [zł] ^{1,2}	Koszt roczny ogółem [zł] na podst. opinii eksperta		Koszt roczny ogółem na podst. danych MZ
		Min.	Max.	
Vigil	14 244,75	12 649 338	16 808 805	185 182
Provigil	16 436,25	14 595 390	19 394 775	213 671
Modalert	3 835,13	3 405 591	4 525 448	49 857
Modafinil	5 973,94	5 304 863	7 049 255	77 661
Modafinil-Neuraxpharm	9 861,75	8 757 234	11 636 865	128 203
Średnia	13 998,30	12 430 488	16 517 991	181 978

¹ DDD = 300 mg

² przy założeniu codziennego zażywania dawki 300 mg; rok = 365,35 dni

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny produktów leczniczych zawierających modafinil oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 11.01.2019 r., znak PLD.46434.183.2019.PG (data wpływu do AOTMiT: 16.01.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną modafinilum:

- 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

we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Powyższe produkty nie są dopuszczone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej i są sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211 z późn. zm.).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkty lecznicze zawierające modafinil były sprowadzane dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W latach 2016-2019 Minister Zdrowia wydał 101 zgód dla 43 indywidualnych pacjentów w wieku od 16 do 65 lat – łącznie sprowadzono 951 opakowań produktów leczniczych zawierających modafinil.

Produkt leczniczy Vigil, zawierający modafinil był przedmiotem oceny Agencji w latach 2008 i 2010, we wskazaniu narkolepsja i hipersomnia idiopatyczna – w obu przypadkach Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vigil (modafinil).

Problem zdrowotny

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 (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 (bezdechy) lub zwężenia górnych dróg oddechowych (spłylenie 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 przebudzeni pozostaje nieświadomiona). OBS jest jedną z najczęstszych chorób powodujących nadmierną sennością dzienną (NSD), tj. stan, w którym człowiek w ciągu dnia ulega trudnej do opanowania potrzebie zaśnięcia wbrew swej woli.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, zarówno polskich jak i zagranicznych, oprócz leczenia behawioralnego (regularny czas snu nocnego, zaplanowanie drzemek w ciągu dnia) modafinil zalecany jest jako pierwsza linia leczenia nadmiernej senności dziennej i narkolepsji. Wskazuje się także m.in. na metylofenidat (gdy modafinil nie jest skuteczny) oraz hydroksymaślan sodu, który wykazuje skuteczność w leczeniu narkolepsji z katapleksją. Obturacyjny bezdech senny u pacjentów ze stwierdzoną narkolepsją należy leczyć tak samo jak w populacji generalnej, tj. poprzez wentylację ze stale dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP), aczkolwiek wykazano że CPAP nie likwiduje nadmiernej senności dziennej u większości narkoleptyków. Modafinil

zalecany jest u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w przypadku utrzymującej się nadmiernej senności dziennej pomimo skutecznego leczenia CPAP, oraz u których nie zidentyfikowano innej przyczyny nadmiernej senności.

Technologie alternatywne wskazywane przez polskie wytyczne kliniczne, tj. metylofenidat, dekstroamfetamina, selegilina w leczeniu nadmiernej senności; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: klomipramina, imipramina, dezypramina oraz fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, escitalopram, wenlafaksyna, duloksetyna, reboksetyna, bupropion w leczeniu katapleksji; GBH (hydroksymaślan sodu) w leczeniu ciężkich postaci narkolepsji nie są obecnie refundowane w ocenianych wskazaniach lub są niedostępne w obrocie na terenie RP. W piśmie MZ otrzymano informację, że w latach 2016-2019 złożone zostały łącznie 4 wnioski o refundację w imporcie docelowym produktów leczniczych, zawierających hydroksymaślan sodu, we wskazaniu narkolepsja z katapleksją. Należy jednak wskazać, że pozytywnie rozpatrzono jedynie 2 wnioski, złożone przez 1 pacjenta (oba w 2018 roku), a więc uznano, że nie jest on istniejącą praktyką medyczną. Również wskazanie rejestracyjne hydroksymaślanu sodu nie obejmuje wszystkich analizowanych wskazań, tj. zaburzeń snu czy też obturacyjnego bezdechu sennego. W opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych przez Agencję wskazano, że żaden z dostępnych i stosowanych w Polsce leków nie ma rejestracji w analizowanych wskazaniach oraz nie jest w Polsce refundowany.

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że modafinil nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianych wskazaniach. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie behawioralne, tj. planowanie drzemek w ciągu dnia oraz prawidłowa higiena snu, jednakże takie postępowanie zalecane jest jako dodatek do leczenia farmakologicznego.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 26.02.2019 z użyciem słów kluczowych modafinil, narcolepsy odnaleziono rekomendacje 3 instytucji: francuskiej HAS, australijskiej PBAC oraz nowozelandzkiej PTAC – wszystkie instytucje wydały pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji modafinilu w leczeniu narkolepsji.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że modafinil jest skuteczny w leczeniu hipersomnii i narkolepsji oraz nadmiernej senności w ciągu dnia u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym.

W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach wykazano, że modafinil redukuje nadmierną senność w ciągu dnia (EDS) w hipersomnii idiopatycznej (Sowa 2016).

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): średnia różnica: -2,37 (95%CI: -3,41; -1,32), $p < 0,001$.

Również 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 (Epworth Sleepiness Scale, ESS): średnia ważona różnica (WMD): -2,96 (95% CI: -3,73; -2,19).

Wyniki dotyczące katapleksji towarzyszącej narkolepsji są niejednoznaczne. Wg przeglądu Lehert 2018 metaanaliza badań RCT nie wykazała wpływu leczenia modafinilem na objawy katapleksji. Z kolei wg przeglądu Kallweit 2017, do którego włączano także dowody naukowe niższej jakości, u pacjentów przyjmujących modafinil obserwowano pewną poprawę łagodnej katapleksji (związaną z poprawą EDS).

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).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie danych przekazanych przez MZ oszacowano, że średnia cena 1 opakowania ważona liczbą opakowań, sprowadzonego w latach 2016-2019 wyniosła 580,18 zł. Jednak ze względu na różną wielkość sprowadzanych dawek i opakowań, oszacowania dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oparto na średnim koszcie 1 mg modafinilu ważonego liczbą sprowadzonych mg, który wyniósł 0,13 zł.

Zgodnie z indeksem ATC/DDD Światowej Organizacji Zdrowia⁴ zdefiniowana dawka dobową modafinilu wynosi 300 mg. 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.

Według opinii dr. n. med. Wojciecha Jernajczyka populacja osób chorych na hipersomnię, narkolepsję i narkolepsję z katapleksją może wynosić od 1 150 – 1 450 osób, natomiast liczba osób leczonych modafinilem może wynieść 888 – 1 180 osób rocznie, biorąc pod uwagę, że „*narkolepsja oraz hipersomnia są chorobami w zasadzie nieuleczalnymi, trwającymi do końca życia. Leczenie jest więc objawowe, stosowane jest przewlekłe*”. Z kolei populacja osób z obturacyjnym bezdechem sennym wynosi więcej niż 1 mln osób, z czego 4-5%, tj. 40-50 tys. osób, może być leczonych modafinilem. Szacunki przekazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, prof. dr hab. n. med. Danutę Ryglewicz są zbliżone.

Na podstawie danych opisanych powyżej oszacowano, że średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosi ok. 14 tys. zł, natomiast w zależności od sprowadzanego w ramach importu docelowego produktu leczniczego może wynieść od 3 835,13 zł (Modalert) do 16 436,25 zł (Provigil). Średni roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów, kwalifikujących się do leczenia modafinilem (zgodnie z opinią eksperta) może wynieść od ok. 12,4 mln zł (888 pacjentów) do ok. 16,5 mln zł (1 180 pacjentów). Biorąc pod uwagę koszty poszczególnych produktów leczniczych, roczne koszty mogą wynieść od ok. 3,4 mln zł (888 pacjentów, Modalert) do ok. 19,3 mln zł (1 180 pacjentów, Provigil). Należy jednak wskazać, że z procedury umożliwiającej refundację modafinilu w ramach importu docelowego, w latach 2016-2019 skorzystało każdego roku średnio 14 pacjentów, a koszty refundacji dla tak małej grupy pacjentów mogą wynieść średnio ok. 180 tys. zł rocznie.

Ze względu na stanowisko EMA, zgodnie z którym modafinil powinien być stosowany jedynie w leczeniu narkolepsji z/bez katapleksji, oraz dane przekazane przez MZ wg których dotychczas nie rozpatrywano wniosków o refundację modafinilu w imporcie docelowym we wskazaniu zaburzenia snu oraz obturacyjny bezdech senny (Tabela 2), a także opinie ekspertów klinicznych (rozdział 5.) zdecydowano o nieuwzględnieniu w kosztach całkowitych leczenia modafinilem pacjentów z zaburzeniami snu oraz OBS.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz „*Żadna dostępna w Polsce terapia farmakologiczna nie jest refundowana w leczeniu narkolepsji i innych hipersomnii (w tym przetrwałej senności u osób z bezdechem sennym, skutecznie leczonych aparatem CPAP). Leki stosowane w Polsce są na świecie uznawane za drugą linię terapeutyczną i nie mają w Polsce rejestracji w powyższych wskazaniach. Lekami zarejestrowanymi w Europie we wskazaniu narkolepsja, hipersomnia diopatyczna są: modafinil (oceniata technologia), hydroxymaślan sodu (Xyrem) – niedostępny w Polsce, pitolisant (Wakix) – niedostępny w Polsce. Oceniana technologia (modafinil) został jako pierwszy zarejestrowany do leczenia narkolepsji i innych typów hipersomnii w roku 1998, nadal uznawany przez towarzystwa międzynarodowe za jeden z leków pierwszego wyboru (poza hydroksymaślanem sodu). Skuteczność modafinilu jest porównywalna lub wyższa niż metylofenidatu (Medikinet), za to przewyższa terapię stosowaną w Polsce pod względem: bezpieczeństwa, tolerancji, znikomej liczby działań niepożądanych. Medikinet powoduje szereg działań niepożądanych z zakresu układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca), zaburzeń psychicznych (zaburzenia zachowania, obniżenie nastroju, ostre objawy psychotyczne), objawy związane z efektem końca dawki (wzmocniona senność, zaburzenia psychiczne pod koniec działania leku), zwiększone ryzyko uzależnienia*”.

Również Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem dr n. med. Wojciech Jernajczyk wskazuje, że „*Dostępne i stosowane w Polsce terapie farmakologiczne i nie mają w kraju rejestracji we wskazaniach i nie są refundowane w leczeniu narkolepsji innych hipersomnii (także w przetrwałej senności pacjentów z bezdechem, skutecznie leczonych metodą oddychania pod zwiększonym ciśnieniem). Leki stosowane w Polsce są przez specjalistów uznawane za drugą linię terapeutyczną w leczeniu powyżej wymienionych hipersomnii. W Europie rejestrację we wskazaniach narkolepsja i inne hipersomnie mają: modafinil (oceniata technologia), hydroxymaślan sodu (Xyrem) – niedostępny w Polsce, pitolisant (Wakix) – niedostępny w Polsce. Oceniany modafinil został jako pierwszy zarejestrowany ze wskazaniem do leczenia narkolepsji i innych hipersomnii w ostatnich latach XX wieku. Jest uznawany przez Naukowe Towarzystwa zajmujące się zaburzeniami snu (np. ESRS) za lek pierwszego wyboru podobnie jak hydroksymaślan sodu i pitolisant. Leczenie modafinilu jest porównywalne lub bardziej skuteczne do metylofenidatu. Terapia modafinilem przewyższa terapię dostępną w kraju (metylofenidat) pod względem: bezpieczeństwa i tolerancji. Metylofenidat może powodować szereg poważnych działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia zachowania, zaburzenia nastroju, ostre wytwórcze objawy psychotyczne, zwiększona senność pod koniec działania leku, ryzyko uzależnienia*”.

⁴ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 5.03.2019r.]

12. Źródła

Badania wtórne	
Evangelista 2017	Evangelista, Elisa; Lopez, Régis; Dauvilliers, Yves. Update on treatment for idiopathic hypersomnia. <i>Expert opinion on investigational drugs</i> , 2018, 27.2: 187-192.
Kallweit 2017	Kallweit, Ulf; Bassetti, Claudio L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> , 2017, 18.8: 809-817.
Kuan 2016	Kuan, Yi-Chun, et al. Effects of modafinil and armodafinil in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clinical therapeutics</i> , 2016, 38.4: 874-888.
Lehert 2018	Lehert, Philippe; Falissard, Bruno. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. <i>Sleep</i> , 2018, 41.12: zsy185.
Sowa 2016	Sowa, Nathaniel A. Idiopathic hypersomnia and hypersomnolence disorder: a systematic review of the literature. <i>Psychosomatics</i> , 2016, 57.2: 152-164.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AASM 2009	Epstein, Lawrence J., et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. <i>Journal of clinical sleep medicine</i> , 2009, 5.03: 263-276.
ATS 2013	Strohl, Kingman P., et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , 2013, 187.11: 1259-1266.
EFNS 2011	Billiard, M., et al. Management of narcolepsy in adults. <i>European handbook of neurological management</i> , 2010, 1: 513-528.
HAS 2001	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020811.pdf
HAS 2005	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031902.pdf
HAS 2009	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/modiodal - ct-2921.pdf
HAS 2011	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1188955/fr/modiodal
Jarema 2015	Jarema M. et al., Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Gdańsk 2015, wyd. Via Medica
Lopez 2016	Lopez, Régis, et al. French consensus. Management of patients with hypersomnia: which strategy?. <i>Revue neurologique</i> , 2017, 173.1-2: 8-18.
PBAC 2004	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-11/positive-recommendations
PBAC 2008	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-modafinil-nov08.pdf;jsessionid=kon95ccqxtmk11uqjsi8cvly/
PBAC 2009	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations
PTAC 2007	https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2007-02.pdf
PTChP 2014	Pływaczewski, R., et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> , 2013, 81.3: 221-58.
Pozostałe publikacje	
Sykut 2017	Sykut, Anna; Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego, Zakład Medycyny. Zaburzenia snu jako powszechny problem społeczny—wybrane uwarunkowania i konsekwencje zdrowotne. 2016.
Wichniak 2014	https://www.mp.pl/poz/psychiatria/zaburzenia_snu/100364.hipersomnie-nadmierna-sennosc.html , dostęp: 06.03.2019 r.
Zawilska 2012	Zawilska, Jolanta B., et al. Narkolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie* Narcolepsy: etiology, clinical features, diagnosis and treatment. <i>Postepy Hig Med Dosw (online)</i> , 2012, 66: 771-786.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Sleep Wake Disorders[MeSH Terms]	81467
2	(sleep[Title/Abstract]) AND disorder*[Title/Abstract]	37808
3	(Sleep Wake Disorders[MeSH Terms]) OR ((sleep[Title/Abstract]) AND disorder*[Title/Abstract])	97612
4	Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms]	6736
5	(Hypersomnia[Title/Abstract]) OR Hypersomnolence[Title/Abstract]	2255
6	daytime sleepiness[Title/Abstract]	6556
7	(Narcolepsy[Title/Abstract]) OR Narcoleptic[Title/Abstract]	4448
8	Cataplexy[Title/Abstract]	1730
9	(((((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms]) OR ((Hypersomnia[Title/Abstract]) OR Hypersomnolence[Title/Abstract])) OR daytime sleepiness[Title/Abstract]) OR ((Narcolepsy[Title/Abstract]) OR Narcoleptic[Title/Abstract])) OR Cataplexy[Title/Abstract])	13866
10	(((((Sleep Wake Disorders[MeSH Terms]) OR ((sleep[Title/Abstract]) AND disorder*[Title/Abstract]))) OR (((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms]) OR ((Hypersomnia[Title/Abstract]) OR Hypersomnolence[Title/Abstract])) OR daytime sleepiness[Title/Abstract]) OR ((Narcolepsy[Title/Abstract]) OR Narcoleptic[Title/Abstract])) OR Cataplexy[Title/Abstract])	99922
11	Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms]	18292
12	Sleep Apnea[Title/Abstract]	28078
13	(sleep-related breathing disorders[Title/Abstract]) OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract]	6879
14	((Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms]) OR Sleep Apnea[Title/Abstract]) OR ((sleep-related breathing disorders[Title/Abstract]) OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract])	36709
15	modafinil[MeSH Terms]	1188
16	modafinil*[Title/Abstract]	1516
17	(Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract])	1796
18	((modafinil[MeSH Terms]) OR modafinil*[Title/Abstract]) OR ((Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))	2000
19	(((((Sleep Wake Disorders[MeSH Terms]) OR ((sleep[Title/Abstract]) AND disorder*[Title/Abstract]))) OR (((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms]) OR ((Hypersomnia[Title/Abstract]) OR Hypersomnolence[Title/Abstract])) OR daytime sleepiness[Title/Abstract]) OR ((Narcolepsy[Title/Abstract]) OR Narcoleptic[Title/Abstract])) OR Cataplexy[Title/Abstract]) AND ((modafinil[MeSH Terms]) OR modafinil*[Title/Abstract]) OR ((Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))	800
20	(((((Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms]) OR Sleep Apnea[Title/Abstract]) OR ((sleep-related breathing disorders[Title/Abstract]) OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract]))) AND (((modafinil[MeSH Terms]) OR modafinil*[Title/Abstract]) OR ((Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))	131
21	((((((((Sleep Wake Disorders[MeSH Terms]) OR ((sleep[Title/Abstract]) AND disorder*[Title/Abstract]))) OR (((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms]) OR ((Hypersomnia[Title/Abstract]) OR Hypersomnolence[Title/Abstract])) OR daytime sleepiness[Title/Abstract]) OR ((Narcolepsy[Title/Abstract]) OR Narcoleptic[Title/Abstract])) OR Cataplexy[Title/Abstract]) AND (((modafinil[MeSH Terms]) OR modafinil*[Title/Abstract]) OR ((Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract])))) OR (((Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms]) OR Sleep Apnea[Title/Abstract]) OR ((sleep-related breathing disorders[Title/Abstract]) OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract])) AND (((modafinil[MeSH Terms]) OR modafinil*[Title/Abstract]) OR ((Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract])))) Sort by: PublicationDate Filters: Humans	602
22	((((((((Sleep Wake Disorders[MeSH Terms]) OR ((sleep[Title/Abstract]) AND disorder*[Title/Abstract]))) OR (((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms]) OR ((Hypersomnia[Title/Abstract]) OR Hypersomnolence[Title/Abstract])) OR daytime sleepiness[Title/Abstract]) OR	801

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	((Narcolepsy[Title/Abstract] OR Narcoleptic[Title/Abstract]) OR Cataplexy[Title/Abstract]) AND ((modafinil[MeSH Terms] OR modafinil*[Title/Abstract] OR (Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))) OR (((Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms] OR Sleep Apnea[Title/Abstract] OR (sleep-related breathing disorders[Title/Abstract] OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract]))) AND ((modafinil[MeSH Terms] OR modafinil*[Title/Abstract] OR (Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))) Sort by: PublicationDate	
23	(((((Sleep Wake Disorders[MeSH Terms] OR (sleep[Title/Abstract] AND disorder*[Title/Abstract])) OR (((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms] OR (Hypersomnia[Title/Abstract] OR Hypersomnolence[Title/Abstract]) OR daytime sleepiness[Title/Abstract] OR (Narcolepsy[Title/Abstract] OR Narcoleptic[Title/Abstract]) OR Cataplexy[Title/Abstract])) AND ((modafinil[MeSH Terms] OR modafinil*[Title/Abstract] OR (Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))) OR (((Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms] OR Sleep Apnea[Title/Abstract] OR (sleep-related breathing disorders[Title/Abstract] OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract]))) AND ((modafinil[MeSH Terms] OR modafinil*[Title/Abstract] OR (Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))) Sort by: PublicationDate Filters: English; Polish	757
24	(((((Sleep Wake Disorders[MeSH Terms] OR (sleep[Title/Abstract] AND disorder*[Title/Abstract])) OR (((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Terms] OR (Hypersomnia[Title/Abstract] OR Hypersomnolence[Title/Abstract]) OR daytime sleepiness[Title/Abstract] OR (Narcolepsy[Title/Abstract] OR Narcoleptic[Title/Abstract]) OR Cataplexy[Title/Abstract])) AND ((modafinil[MeSH Terms] OR modafinil*[Title/Abstract] OR (Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))) OR (((Obstructive Sleep Apnea[MeSH Terms] OR Sleep Apnea[Title/Abstract] OR (sleep-related breathing disorders[Title/Abstract] OR sleep-disordered breathing[Title/Abstract]))) AND ((modafinil[MeSH Terms] OR modafinil*[Title/Abstract] OR (Vigil[Title/Abstract] OR Provigil[Title/Abstract] OR Modafinil[Title/Abstract] OR Modalert[Title/Abstract]))) Sort by: PublicationDate Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Review; English; Polish	169

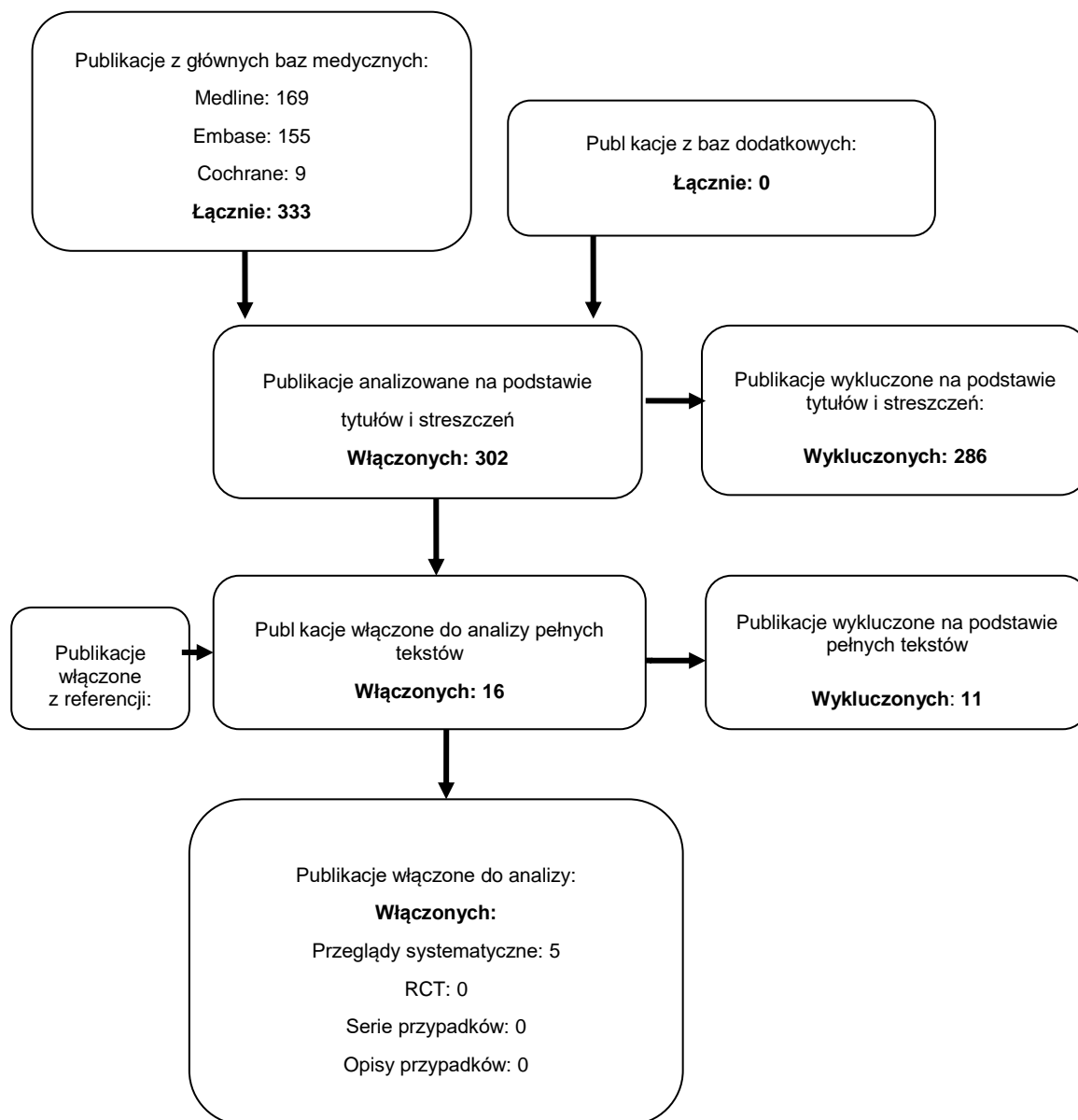
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Sleep Wake Disorders/	210588
2	sleep.ab,kw,ti.	223207
3	"disorder*".ab,kw,ti.	1396391
4	2 and 3	63775
5	1 or 4	230756
6	exp "Disorders of Excessive Somnolence"/	39033
7	(Hypersomnia or Hypersomnolence).ab,kw,ti.	3737
8	daytime sleepiness.ab,kw,ti.	11831
9	(Narcolepsy or Narcoleptic).ab,kw,ti.	6778
10	Cataplexy.ab,kw,ti.	2843
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	54693
12	5 or 11	232509
13	exp Obstructive Sleep Apnea/	41759
14	Sleep Apnea.ab,kw,ti.	47263
15	(sleep-related breathing disorders or sleep-disordered breathing).ab,kw,ti.	11880
16	13 or 14 or 15	65282
17	exp modafinil/	5276
18	"modafinil*".ab,kw,ti.	2322
19	(Vigil or Provigil or Modafinil or Modalert).ab,kw,ti.	2710
20	17 or 18 or 19	5749
21	12 and 20	2982

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
22	16 and 20	549
23	21 or 22	2996
24	exp meta analysis/	158065
25	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	165869
26	systematic review.ab,kw,ti.	155905
27	"systematic*" .ab,kw,ti.	486838
28	"review*" .ab,kw,ti.	2415036
29	27 and 28	224796
30	24 or 25 or 26 or 29	360211
31	23 and 30	155

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Sleep Wake Disorders] explode all trees	6839
2	(sleep AND disorder*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10954
3	#1 OR #2	13336
4	MeSH descriptor: [Disorders of Excessive Somnolence] explode all trees	367
5	(Hypersomnia OR Hypersomnolence):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	252
6	(daytime sleepiness):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1191
7	(Narcolepsy OR Narcoleptic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	345
8	(Cataplexy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	140
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1751
10	#3 OR #9	13949
11	MeSH descriptor: [Sleep Apnea Syndromes] explode all trees	2132
12	(Sleep Apnea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5295
13	(sleep-related breathing disorders OR sleep-disordered breathing):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2215
14	#11 OR #12 OR #13	5781
15	(modafinil*)	745
16	(Vigil OR Provigil OR Modafinil OR Modalert)	875
17	#15 OR #16	875
18	#10 AND #17	307
19	#14 AND #17	87
20	#18 OR #19	326
21	#18 OR #19 in Cochrane Reviews	9

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

13.2. Refundowane technologie alternatywne

Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające substancje stosowane w leczeniu hipersomnii i narkolepsji z/bez katapleksji refundowane w ramach refundacji aptecznej (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27.02.2019 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methylphenidatum	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	47,95	50,35	54,73	ryczałt	8,17
	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg		97,20	102,06	109,46		9,79
	Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg		20,52	21,55	28,09		3,20
	Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg		28,08	29,48	39,37		3,20
	Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg		10,80	11,34	15,20		3,53
	Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg		32,40	34,02	30,41		13,35
	Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg		64,80	68,04	60,81		20,32
	Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg		78,30	82,22	91,22		6,74
	Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg		102,60	107,73	121,62		4,27
Selegilini hydrochloridum	Segan, tabl., 5 mg	Choroba i zespół Parkinsona	15,98	16,78	21,64		6,40
Selegilinum	Selgres, tabl. powl., 5 mg		13,50	14,18	18,03		5,78
Clomipraminum	Anafranil, tabl. powl., 10 mg		6,91	7,26	4,63	bezpłatny do limitu	4,07
	Anafranil, tabl. powl., 25 mg		10,91	11,46	11,57		3,09
	Anafranil SR 75, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		17,17	18,03	23,14		0,00
Fluoxetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	15,10	15,86	13,03	30%	10,14
	Bioxetin, tabl., 20 mg		15,30	16,07	13,03		10,34
	Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg		11,56	12,14	12,16		6,83
	Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg		15,11	15,87	13,03		10,14
	Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg		10,37	10,89	13,03		5,16
	Seronil, tabl. powl., 10 mg		39,53	41,51	21,72		31,03
	Seronil, tabl. powl., 10 mg		13,61	14,29	6,52		11,66
Paroxetinum	Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg		15,12	15,88	13,03		10,15
	Parogen, tabl. powl., 20 mg		15,12	15,88	13,03		10,15

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Parogen, tabl. powł., 20 mg		30,13	31,64	26,06		18,76
	Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg		8,86	9,30	12,69		3,81
	Paroxinor, tabl. powł., 20 mg		9,18	9,64	13,03		3,91
	Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg		14,58	15,31	13,03		9,58
	Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg		30,02	31,52	26,06		18,65
	Rexetin, tabl. powł., 20 mg		15,12	15,88	13,03		10,15
	Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg		14,04	14,74	13,03		9,01
Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 100 mg		19,42	20,39	25,75		7,73
	ApoSerta, tabl. powł., 50 mg		9,71	10,20	13,03		4,47
	Asentra, tabl. powł., 100 mg		21,60	22,68	24,32		10,76
	Asentra, tabl. powł., 50 mg		10,80	11,34	12,16		6,03
	Asertin 100, tabl. powł., 100 mg		21,59	22,67	26,06		9,79
	Asertin 50, tabl. powł., 50 mg		9,61	10,09	13,03		4,36
	Miravil, tabl. powł., 100 mg		18,36	19,28	24,64		7,39
	Miravil, tabl. powł., 50 mg		9,18	9,64	13,03		3,91
	Sastium, tabl. powł., 100 mg		13,69	14,37	19,47		5,84
	Sastium, tabletki powlekane, 100 mg		14,67	15,40	20,76		6,23
	Sastium, tabl. powł., 100 mg		41,08	43,13	53,04		15,91
	Sastium, tabl. powł., 50 mg		6,85	7,19	10,39		3,12
	Sastium, tabletki powlekane, 50 mg		7,33	7,70	11,09		3,33
	Sastium, tabl. powł., 50 mg		20,54	21,57	28,12		8,44
	Sertagen, tabl. powł., 100 mg		15,44	16,21	21,31		6,39
	Sertagen, tabl. powł., 50 mg		7,72	8,11	11,31		3,39
	Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg		15,98	16,78	22,14		6,64
	Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg		7,99	8,39	11,78		3,53
	Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg		7,24	7,60	10,99		3,30
	Sertranorm, tabl. powł., 100 mg		18,36	19,28	24,64		7,39
	Sertranorm, tabl. powł., 50 mg		9,18	9,64	13,03		3,91
	Setalof 100 mg, tabl. powł., 100 mg		21,28	22,34	26,06		9,47
	Setalof 50 mg, tabl. powł., 50 mg		9,72	10,21	13,03		4,48
Stimuloton, tabl. powł., 50 mg		12,96	13,61	13,03		7,88	
Zolof, tabl. powł., 100 mg		25,16	26,42	24,32		14,50	

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Zolofit, tabl. powł., 50 mg		13,82	14,51	12,16		9,21
	Zotral, tabl. powł., 100 mg		28,07	29,47	24,32		17,55
	Zotral, tabl. powł., 50 mg		15,11	15,87	12,16		10,56
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrowane: bólowa polineuropatia cukrzycowa; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	22,68	23,81	30,39		9,12
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		34,02	35,72	35,66		17,34
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg		75,60	79,38	76,41		36,22
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		8,74	9,18	8,92		5,48
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		17,01	17,86	17,83		9,60
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		11,34	11,91	16,13		4,84
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		10,91	11,46	15,88		4,76
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		37,80	39,69	38,21		19,81
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg		34,13	35,84	35,66		17,47
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg		8,86	9,30	8,92		5,60
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		17,06	17,91	17,83		9,65
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		34,51	36,24	35,66		17,86
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		19,50	20,48	17,83		12,22
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		34,02	35,72	35,66		17,34
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		7,34	7,71	8,92		4,01
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		17,01	17,86	17,83		9,60
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		28,51	29,94	35,66		11,56

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		7,13	7,49	8,92		3,80
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		14,26	14,97	17,83		6,71
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		36,29	38,10	35,66		19,72
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		9,07	9,52	8,92		5,81
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		17,71	18,60	17,83		10,34
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		37,37	39,24	35,66		20,86
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg		9,34	9,81	8,92		6,11
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		18,68	19,61	17,83		11,35
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		22,68	23,81	30,39		9,12
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		78,84	82,78	96,04		28,81
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		6,48	6,80	8,92		3,10
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		22,14	23,25	29,32		8,80
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		12,96	13,61	17,83		5,35
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		43,20	45,36	54,62		16,39
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		39,00	40,95	35,66		22,57
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		9,74	10,23	8,92		6,53
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		19,49	20,46	17,83		12,20
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym		22,14	23,25	29,83		8,95

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	uwalnianiu, twarde, 150 mg						
	Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		6,32	6,64	8,92		2,94
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		12,85	13,49	17,71		5,31
	Velafax, tabl., 37.5 mg		9,61	10,09	8,92		6,39
	Velafax, tabl., 37.5 mg		19,22	20,18	17,83		11,93
	Velafax, tabl., 75 mg		19,22	20,18	17,83		11,93
	Velafax, tabl., 75 mg		38,45	40,37	35,66		21,99
	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		34,56	36,29	35,66		17,91
	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg		8,64	9,07	8,92		5,37
	Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		17,28	18,14	17,83		9,88
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		16,42	17,24	23,82		7,15
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		8,21	8,62	12,84		3,85
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg		35,10	36,86	35,66		18,48
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg		8,75	9,19	8,92		5,49
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		17,39	18,26	17,83		10,00

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy