



IGNORANTIA NOCET

# Wakix<sup>®</sup> (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 26.01.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników;</li> <li>⊗ Opis punktów końcowych;</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń, podsumowania, wniosków i dyskusji;</li> <li>⊗ Streszczenie.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Kontrola jakości i kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do analizy.</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>26</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>28</b>
3.1. Źródła danych .....	28
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	29
3.3. Ocena jakości badań.....	29
3.4. Strategia wyszukiwania .....	30
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	31
3.5.1. Porównanie bezpośrednie .....	31
3.5.2. Porównanie pośrednie.....	34
3.6. Badania włączone .....	36
3.6.1. Opracowania wtórne .....	41
3.6.2. Badania pierwotne .....	41
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	64
3.7. Ocena homogeniczności .....	65
3.8. Ekstrakcja danych .....	66
3.9. Ocena jakości informacji .....	67
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	70

---

---

3.11. Ocena skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez na podstawie badania randomizowanego.....	75
3.11.1. Jakość życia.....	75
3.11.2. Nadmierna senność w ciągu dnia.....	76
3.11.3. Epizody katapleksji.....	78
3.11.4. Czujność i uwaga .....	79
3.11.5. Ogólna ocena stanu zdrowia .....	80
3.12. Ocena skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją na podstawie badania randomizowanego .....	81
3.12.1. Jakość życia.....	82
3.12.2. Nadmierna senność w ciągu dnia.....	82
3.12.3. Epizody katapleksji.....	84
3.12.4. Czujność .....	87
3.12.5. Ogólna ocena stanu zdrowia .....	88
3.12.6. Halucynacje .....	89
3.13. Ocena bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez na podstawie badania randomizowanego.....	90
3.13.1. Działania niepożądane .....	90
3.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	91
3.13.3. Zdarzenia niepożądane.....	92
3.13.4. Masa ciała.....	94
3.14. Ocena bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją na podstawie badania randomizowanego .....	94

---

---

3.14.1. Działania niepożądane .....	95
3.14.2. Zdarzenia niepożądane.....	95
3.14.3. Ocena depresji na podstawie skali BDI .....	98
3.14.4. Nocne przebudzenia .....	98
3.15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu na podstawie badań jednoramiennych.....	100
3.15.1. Nadmierna senność w ciągu dnia.....	102
3.15.2. Epizody katapleksji.....	111
3.15.3. Halucynacje i paraliż przysenny .....	116
3.15.4. Napady snu.....	117
3.15.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	117
3.15.1. Ogólna ocena stanu zdrowia .....	118
3.15.2. Zdarzenia niepożądane.....	119
3.15.3. Ocena depresji na podstawie skali BDI .....	122
3.16. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET – zestawienie wyników 124	
3.16.1. Nadmierna senność w ciągu dnia.....	125
3.16.2. Epizody katapleksji.....	127
3.16.3. Czujność .....	128
3.16.4. Halucynacje i paraliż przysenny .....	129
3.16.5. Nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia .....	130
3.16.6. Profil bezpieczeństwa.....	131
3.17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	134

---

---

3.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	135
3.18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach EMA .....	135
3.18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	139
3.18.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	147
3.18.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	148
3.18.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	150
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>154</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>158</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>168</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>177</b>
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	177
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	179
7.2.1. Porównanie bezpośrednie .....	179
7.2.2. Porównanie pośrednie.....	179
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	180
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	181
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	185
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	188
7.6.1. HARMONY I.....	188
7.6.2. HARMONY CTP.....	192
7.6.3. Badania jednoramienne .....	196
7.6.4. Reinish 1995 .....	207

---

---

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	208
7.7.1. Porównanie bezpośrednie, opracowania wtórne .....	208
7.7.2. Porównanie pośrednie.....	211
7.8. Skale oceny jakości badań.....	214
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	221
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	222
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>224</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>230</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>231</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADHD	ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
b/d	brak danych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Skala Depresji Becka
BOCF	ang. <i>Baseline Observation Carried Forward</i> – analiza metodą ekstrapolacji wyjściowej obserwacji
C <sub>max</sub>	ang. <i>maximum concentration</i> – stężenie maksymalne
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGI-C	ang. <i>Clinical Global Impression – Change</i> – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
CUP	ang. <i>compassionate use program</i> – tzw. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp do leku (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu)
DCR	ang. <i>daily cataplexy rate</i> – dobowy wskaźnik epizodów katapleksji
DSM-4	ang. <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> – kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych
EDS	ang. <i>excessive daytime sleepiness</i> – nadmierna senność w ciągu dnia
EIT	ang. <i>extended intent to treat</i> – rozszerzona populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GO	liczba pominiętych naciśnięć klawisza w teście SART



Skrót	Rozwinięcie
GSD	ang. <i>geometric standard deviation</i> – geometryczne odchylenie standardowe
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICSD	ang. <i>International Classification of Sleep Disorders</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny internetowy system odpowiedzi głosowej
k [w indeksie dolnym]	wartość określona na końcu badania
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – analiza metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	metylofenidat
MOD	modafinil
MSLT	ang. <i>Multiple Sleep Latency Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu
MWT	ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NO-GO	liczba naciśnień przycisku nieprawidłowo w teście SART
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p [w indeksie dolnym]	wartość określona na początku badania
PASS	ang. <i>Post-Authorisation Safety Study</i> – badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia

Skrót	Rozwinięcie
PEACE	ang. <i>Pitolisant Expanded Access Clinical Evaluation</i> – program rozszerzonego dostępu do pitolisantu
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PGO	ang. <i>Patient Global Opinion on Efficacy</i> – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIT	pitolisant
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSG	ang. <i>polysomnography</i> – badanie polisomnograficzne
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> – Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REM	ang. <i>rapid eye movement</i> – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
rR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
SART	ang. <i>Sustained Attention to Response Test</i> – test podtrzymania uwagi
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEL	selegilina
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SOREMP	ang. <i>sleep onset REM period</i> – występowanie fazy REM na początku snu
SPT	ang. <i>sleep period time</i> – okres snu
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TST	ang. <i>total sleep time</i> – całkowity czas snu
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WCR	ang. <i>weekly cataplexy rate</i> – tygodniowy wskaźnik epizodów katapleksji
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upsalla Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Wakix® (PIT, pitolisant) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Jako alternatywne postępowanie medyczne, szczegółowo opisane w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®*, stanowiącej integralną część raportu, wskazano **metylofenidat (MET)**.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

### WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do analizy włączono 4 opracowania wtórne (*Lehert 2018, Romigi 2018, Calik 2017, Kallweit 2017, Lehert 2020, Fabara 2021, Wang 2021*) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PIT względem zdefiniowanego komparatora, w związku z powyższym zdecydowano o włączeniu do analizy badań pierwotnych porównujących PIT z dowolnym komparatorem (np. placebo (PLC)), umożliwiającymi wykonanie porównania pośredniego z MET oraz kompleksowe przedstawienie danych dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT. Odnaleziono następujące badania pierwotne:

- ⊗ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *HARMONY I* (publikacja *Dauvilliers 2013*, abstrakty konferencyjne *Thorpy 2018*, *Davis 2021a*, *Davis 2021b* i *Meskill 2021*) – badanie o okresie obserwacji równym 8 tygodni, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PIT stosowanego w dawkach od 10 do 40 mg/dobę względem PLC (hipoteza *superiority* w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana w EDS<sup>1</sup> ocenianej na podstawie skali ESS<sup>2</sup> w czasie 8 tygodni)) oraz względem modafinilu stosowanego w dawkach od 100 do 400 mg/dobę (*hipoteza non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego) u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez;
- ⊗ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *HARMONY CTP* (publikacja *Szakacs 2017*, abstrakty konferencyjne *Thorpy 2018*, *Szakacs 2017* i *Davis 2021a*, *Davis 2021b* i *Meskill 2021*) – badanie umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PIT stosowanego w dawkach od 5 do 40 mg/dobę względem PLC w czasie 7 tygodni u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją;
- ⊗ jednoramienne, eksperymentalne, otwarte badanie *HARMONY III* (publikacja *Dauvilliers 2019*, dokument EMA<sup>3</sup> AR 2015 oraz abstrakty konferencyjne: *Dauvilliers 2018*, *Dauvilliers 2017*, *Thorpy 2018*). Badanie stanowiące dodatkowe źródło danych na temat długoterminowej (1 rok) skuteczności i bezpieczeństwa PIT, stosowanego w dawkach 5-40 mg/dobę u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Badanie zaplanowano na okres 5 lat. W badaniu tym brali udział chorzy włączeni wcześniej do innych badań dla PIT, m.in. *HARMONY I* lub chorzy na narkolepsję i EDS, którzy w opinii badacza nie mogliby uczestniczyć w badaniu podwójnie zaślepionym vs PLC, ale mogliby uzyskać korzyści z zastosowania PIT w ramach badania otwartego lub chorzy otrzymujący uprzednio PIT w ramach programu specjalnego dostępu do leku we Francji (*CUP<sup>4</sup> France*). Wyniki przedstawiono z podziałem na podgrupy chorych wcześniej nieleczonych PIT (*de novo*) oraz podgrupy chorych wcześniej leczonych PIT (*exposed*).
- ⊗ badanie *PEACE* (ab. konf. *Bauer 2019*) – nieopublikowane w pełnym tekście jednoramienne badanie, w którym oceniano bezpieczeństwo terapii pitolisantem, który dostępny był dla chorych w ramach rozszerzonego dostępu (ang. *Pitolisant Expanded*

<sup>1</sup> ang. *excessive daytime sleepiness* – nadmierna senność w ciągu dnia

<sup>2</sup> ang. *Epworth Sleepiness Scale* – Skala Senności Epworth

<sup>3</sup> ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

<sup>4</sup> ang. *compassionate use program* – tzw. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp do leku (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu)

*Access Clinical Evaluation*). W analizie przedstawiono wyniki dla analizy śródkresowej, obejmujące okres do października 2018 r.;

- ⊗ ab. konf. *Kallweit 2019* – jednoramienne, obserwacyjne, otwarte nieopublikowane w pełnym tekście badanie, w którym średni czas leczenia PIT wynosił 10,2 mies., mające na celu ocenę wpływu terapii PIT na sen nocny u chorych na narkolepsję;
- ⊗ ab. konf. *Triller 2020* – jednoramienne, obserwacyjne, otwarte nieopublikowane w pełnym tekście badanie, w którym uczestniczyli chorzy wcześniej nieleczeni pitolisantem. Celem badania była długookresowa ocena PIT w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; okres obserwacji chorych wyniósł 104 tyg.
- ⊗ jednoramienne, obserwacyjne, otwarte badanie *PASS*<sup>5</sup> (abstrakt konferencyjny *Plazzi 2018*) – nieopublikowane w pełnym tekście badanie, którego koniec zaplanowano na rok 2023, co określono w ramach RMP<sup>6</sup> dla produktu leczniczego Wakix®. Miało ono na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania PIT w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W analizie przedstawiono wstępne, nieliczne wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok;
- ⊗ jednoramienne badanie *CUP France* (abstrakt konferencyjny *Arnulf 2017*) – nieopublikowane w pełnym tekście badanie trwające od 2014 r. do 2016 r. Badanie obejmowało chorych stosujących PIT w ramach programu *compassionate use* we Francji. Do programu włączano chorych na narkolepsję lub hipersomnię idiopatyczną, natomiast w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dla chorych na narkolepsję;
- ⊗ jednoramienne badanie *CUP Germany* (abstrakty konferencyjne *Hidalgo 2016* i *Hidalgo 2016a*) – badanie, którego wyniki nie zostały opublikowane w pełnym tekście, w którym podobnie jak w badaniu *CUP France*, chorzy otrzymywali PIT w ramach programu *compassionate use* w Niemczech. Dane w badaniu raportowano do 30.11.2015 r. oraz 31.03.2016 r. (dane dla analizy śródkresowej trwającego badania);

Dodatkowo, wyniki z badań *HARMONY I* i *HARMONY CTP* uzupełniono o dane pochodzące z publikacji *EMA AR 2015* oraz o informacje zawarte w *ChPL Wakix®*.

W badaniach *HARMONY I* i *HARMONY CTP* dozwolona była kontynuacja leczenia dotychczas stosowanymi lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami

<sup>5</sup> ang. *Post-Authorisation Safety Study* – badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia

<sup>6</sup> ang. *Risk Management Plan* – plan zarządzania ryzykiem

przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Stosowanie leków przeciw katapleksji i/lub zaburzeniom snu dozwolone było także w badaniach *HARMONY III*, *PEACE*, *PASS*, czy *CUP France*. W badaniu ab. konf. *Triller 2020* większość chorych stosowała współtowarzyszące leczenie przeciwnarkoleptyczne na początku badania (nie wyszczególniono jakie terapie były stosowane). W ab. konf. *Kallweit 2019* i badaniu *CUP Germany* nie przedstawiono informacji na temat terapii współtowarzyszących. Dla uproszczenia w niniejszej analizie przyjęto nazewnictwo dla poszczególnych grup: PIT oraz PLC, należy mieć jednak na uwadze, że chorzy w poszczególnych grupach mogli stosować także inne wyżej wymienione leki.

Aby umożliwić wykonanie oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii PIT vs MET. W etapie tym zidentyfikowano tylko jedno badanie – *Reinish 1995*, na podstawie którego możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla analizowanej interwencji i MET. Obserwacyjne, retrospektywne badanie *Reinish 1995* miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MET stosowanego w średniej dawce 43 mg/dobę względem terapii selegiliną (SEL) u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Czas terapii metylofenidatem wynosił średnio 66,5 tyg. w grupie MET i 32,7 tyg. w grupie SEL. Liczba chorych wynosiła po 11 chorych w grupie MET i SEL. Biorąc pod uwagę metodykę badania *Reinish 1995*, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z badań jednoramiennych oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo PIT (badania *HARMONY III*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *PASS*, *CUP France*, *CUP Germany*<sup>7</sup>). Dodatkowo, w celu uzupełnienia informacji na temat profilu bezpieczeństwa MET, przedstawiono dane z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*. Należy mieć na uwadze, iż zestawienie to ma głównie charakter opisowy, ze względu na rozbieżności w metodyce czy definicjach punktów końcowych, przez co homogeniczność należy określić jako bardzo niską, jednak porównanie to stanowi najlepsze źródło danych umożliwiających wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PIT w porównaniu z MET.

---

<sup>7</sup> w zestawieniu nie uwzględniono badania *PEACE*, ze względu na brak danych umożliwiających określenie okresu obserwacji (w badaniu podano jedynie informację, iż do października 2018 r. tylko 3 chorzy ukończyło ≥6-miesięczną terapię PIT)

Biorąc pod uwagę, iż w powyższym zestawieniu wykorzystano badania jednoramienne dla PIT, tak wyniki z badania *HARMONY I* przedstawiono jedynie dla porównania PIT z PLC, w celu kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT, natomiast nie prezentowano wyników dla porównania z modafinilem, gdyż nie stanowił on komparatora w niniejszej analizie. Również przedstawienie wyników z badania *HARMONY CTP* miało na celu dokładną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa PIT, gdyż PLC również nie stanowiło zdefiniowanego komparatora w niniejszej analizie.

W analizie uwzględniono także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. *EMA RMP 2015, Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Wakix®* oraz dane dla PIT zamieszczone w bazach ADRReports<sup>8</sup> oraz WHO UMC<sup>9</sup>. Dodatkowo, na podstawie dokumentu *EMA AR 2015* przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Wakix®.

## Skuteczność kliniczna

### PIT vs PLC w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez – porównanie bezpośrednie

W 8. tygodniu badania *HARMONY I* wykazano wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu EQ-5D<sup>10</sup> oceniającym jakość życia, u chorych w grupie PIT (73,8 punktów) niż w grupie PLC (70,2 punkty). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Znamienne statystycznie przewagę PIT nad PLC odnotowano dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni badania. Średnia redukcja wyniku w skali ESS wyniosła 5,8 punktu u chorych stosujących PIT oraz 3,4 punktu w grupie PLC. Powyższe wyniki, jak i różnica między grupami (MD<sup>11</sup>(95% CI<sup>12</sup>): -3,0 (-5,6; -0,4)) były istotne klinicznie, gdyż MCID<sup>13</sup> dla skali

<sup>8</sup> ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

<sup>9</sup> ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

<sup>10</sup> ang. *Euro-Quality Of Life Questionnaire* – europejski kwestionariusz oceny jakości życia

<sup>11</sup> ang. *mean difference* – różnica średnich

<sup>12</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

<sup>13</sup> ang. *minimal clinically important difference* – minimalna klinicznie istotna różnica

ESS wynosi 3 punkty. Istotną statystycznie różnicę wskazującą na korzyść PIT względem PLC odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów ( $ESS_k^{14} \leq 10$  punktów) oraz normalizacji objawów lub ich klinicznie istotnej poprawie ( $ESS_k \leq 10$  lub  $(ESS_k - ESS_p^{15}) \geq 3$  punkty). Niskie wartości parametru  $NNT^{16}$  (4) świadczą o wysokiej sile interwencji (analiza *post-hoc*).

Wpływ PIT na EDS został potwierdzony w dwóch laboratoryjnych testach czujności i uwagi. Wyniki uzyskane w teście MWT<sup>17</sup> wykazały istotną statystycznie przewagę PIT względem grupy kontrolnej (Ratio (95% CI): 1,47 (1,01; 2,14)). W grupie PLC wyniki testu uległy pogorszeniu względem wartości początkowych, natomiast w grupie PIT uległy one poprawie. Liczba błędów NO-GO<sup>18</sup> w teście SART<sup>19</sup> zwiększyła się względem wartości z początku badania w grupie PLC i uległa redukcji w grupie PIT, a różnica między grupami dot. zmian tych wartości, była istotna statystycznie na korzyść PIT. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami dla wyniku ogółem i liczby błędów GO<sup>20</sup> w teście SART.

Również w przypadku oceny częstości występowania epizodów katapleksji wykazano istotną statystycznie przewagę PIT nad PLC. Dobowa częstość występowania epizodów katapleksji uległa zmianie wyrażonej jako  $DCR^{21}_{k/p} = 0,38$  (redukcja o 65%) w grupie badanej i 0,92 (redukcja o 10%) w grupie PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie ( $p = 0,034$ ) – analiza *post-hoc*.

U chorych stosujących PIT zaobserwowano także poprawę ogólnej oceny stanu zdrowia. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść PIT w odniesieniu do poprawy wyniku w skali PGO<sup>22</sup>. Niska wartość  $NNT$  (4) świadczy o wysokiej sile interwencji. Zaobserwowano także wyższy odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C<sup>23</sup>, dla domen oceniających katapleksję oraz EDS w grupie PIT niż w grupie PLC. Różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

<sup>14</sup> k – wartość określona na końcu badania

<sup>15</sup> p – wartość określona na początku badania

<sup>16</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>17</sup> ang. *Maintenance of Wakefulness Test* – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania

<sup>18</sup> liczba nieprawidłowych naciśnień przycisku w teście SART

<sup>19</sup> ang. *Sustained Attention to Response Test* – test podtrzymania uwagi

<sup>20</sup> liczba pominiętych naciśnień klawisza w teście SART

<sup>21</sup> ang. *daily cataplexy rate* – dobowy wskaźnik epizodów katapleksji

<sup>22</sup> ang. *Patient Global Opinion on Efficacy* – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności

<sup>23</sup> ang. *Clinical Global Impression – Change* – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej



## **PIT vs PLC w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją – porównanie bezpośrednie**

Na podstawie badania *HARMONY CTP*, trwającego 7 tygodni odnotowano podobne zmiany w grupie PIT i PLC odnośnie oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wykazano, iż różnica między grupami PIT i PLC w odniesieniu do zmian wyniku w skali ESS, pozwalającej ocenić nadmierną senność w ciągu dnia była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. W grupie PIT redukcja wyniku wynosiła 5,4 punktu (zmiana istotna klinicznie), natomiast w grupie PLC 1,9 punktu. Zaobserwowana różnica między grupami była także istotna klinicznie, gdyż wynosiła >3 punkty w skali ESS. Również w przypadku oceny odpowiedzi w skali ESS zaobserwowano, że w grupie PIT odsetek chorych z normalizacją objawów lub ich klinicznie istotną poprawą był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą PLC.

Korzystny wpływ PIT na EDS został także potwierdzony za pomocą obiektywnych metod pomiarowych. Ocena czujności na podstawie testu MWT wykazała, iż zmiana wyrażona jako iloraz średnich geometrycznych wyniósł w grupie PIT 1,95 min., natomiast w grupie PLC 1,06 min. Różnica między grupami była istotna statystycznie (p=0,003).

Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu, a mianowicie zmian w średniej liczbie epizodów katapleksji na tydzień, między 2 tygodniami początkowego okresu badania, a 4 tygodniami okresu stabilnego leczenia pod koniec badania wykazała istotną statystycznie przewagę pitolisantu względem placebo, zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanych podgrupach chorych wyodrębnionych, w zależności od stosowanej dawki PIT w okresie stabilnego leczenia. Ogółem, w grupie badanej zaobserwowano 75-procentową redukcję epizodów katapleksji (zmiana  $WCR_{k/p}^{24}=0,25$ ), natomiast w grupie PLC wynosiła ona 38% (zmiana  $WCR_{k/p}=0,62$ ). Wyniki były spójne, niezależnie od tego czy chorzy stosowali jednocześnie leczenie przeciwkataplektyczne. Ponadto, odsetek chorych z wysokim wskaźnikiem katapleksji na końcu badania ( $WCR_k >15$ ) był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej (7,4% chorych) niż kontrolnej (53,5% chorych). Niska wartość NNT (7) świadczy o wysokiej sile interwencji.

<sup>24</sup> ang. *weekly cataplexy rate* – tygodniowy wskaźnik epizodów katapleksji

Odnotowano także istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść PIT w redukcji wyniku w skali CGI-C dot. katapleksji oraz EDS ( $p < 0,0001$ ). Również odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C (domeny oceniające katapleksję i EDS) oraz PGO był znamienne statystycznie wyższy w grupie PIT niż PLC. Niskie wartości NNT (odpowiednio 4, 3 i 3) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Wykazano także istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT względem PLC w odniesieniu do tygodniowej częstości występowania halucynacji. Zmiana wyrażona jako iloraz średnich geometrycznych wyniósł w grupie PIT 0,39, natomiast w grupie PLC 0,57.

## **Bezpieczeństwo**

### **PIT vs PLC w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez – porównanie bezpośrednie**

Profil bezpieczeństwa PIT wykazany na podstawie badania HARMONY I uznano za akceptowalny.

W badaniu wyłącznie u 1 (3,2%) chorego z grupy PIT odnotowano działanie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia (dyskomfort w jamie brzusznej).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u podobnego, nieznacznego odsetka chorych w obu grupach (ok. 7% chorych). Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 71,0% chorych z grupy PIT oraz 33,3% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była znamienne statystycznie. W obu grupach najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. W grupie PIT często obserwowano także bezsenność, nudności oraz ból lub dyskomfort w jamie brzusznej. Pozostałe zdarzenia obserwowano u pojedynczych chorych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla oceny pojedynczych zdarzeń.

Co istotne, u żadnego z chorych nie odnotowano zespołu odstawienia podobnego do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy.

Ocena masy ciała w 8., jak i 9. tygodniu badania, podczas którego chorzy otrzymywali placebo, nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Także dla zmian w 8. tyg.

badania względem wartości początkowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### **PIT vs PLC w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją – porównanie bezpośrednie**

Na podstawie badania HARMONY CTP wykazano akceptowalną tolerancję chorych na pitolisant.

U chorych stosujących PIT działania niepożądane odnotowano u ok. 28% chorych, natomiast w grupie PLC u ok. 12% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Jednakże większość z obserwowanych działań niepożądanych miała stopień nasilenia od łagodnego do umiarkowanego, z wyjątkiem 1 przypadku w grupie PIT – wystąpienia nudności o ciężkim stopniu nasilenia, które ustąpiły bez wystąpienia następstw, po odstawieniu PIT.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupie PIT (ok. 35% chorych) i PLC (ok. 31% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (także dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (<10% w grupie) były: ból głowy w obu grupach, drażliwość, lęk i nudności w grupie PIT oraz senność w grupie PLC.

Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy odnotowano u 1 (2,0%) chorego z grupy kontrolnej i u żadnego z chorych stosujących PIT.

Wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami ( $p=0,02$ ), wskazującą na korzyść PIT, odnośnie zmian w nasileniu depresji na podstawie skali BDI<sup>25</sup>.

Czas trwania nocnych przebudzeń nie różnił się znamiennej statystycznie między grupami.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo PIT ocenione na podstawie badań jednoramiennych**

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii PIT oceniono na podstawie wyników badań jednoramiennych – badania HARMONY III oraz badań PEACE, ab. konf. Kallweit 2019, PASS, CUP France i CUP Germany i ab. konf. Triller 2020.

---

<sup>25</sup> ang. Beck Depression Inventory – Skala Depresji Becka

Odnotowano utrzymującą się poprawę w nadmiernej senności w ciągu dnia u chorych stosujących PIT. W badaniu *HARMONY III* w populacji ogólnej średnia zmiana (redukcja) wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wyniosła -4.6 (SE: 0,59) pkt. Po zastosowaniu metody *LOCF* w celu uzupełniania brakujących danych (tj. z uwzględnieniem chorych, którzy przegrali leczenie przed 12 mies.) zmiana wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych w populacji ogółem wyniosła -4,0 (SE: 0,49) pkt. Zmiana ta była istotna statystycznie. Redukcja wyniku była istotna statystycznie niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na pitolisant. Redukcja wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych w podgrupie chorych wcześniej leczonych PIT i wcześniej nieleczonych PIT wyniosła odpowiednio -4,2 oraz -4,9 pkt. Z kolei, w czasie 2 lat trwania badania *CUP France*, wykazano redukcję wyniku w skali ESS średnio o 3,4 punkty u 10 chorych wcześniej nieleczonych PIT, stosujących w ten lek w ramach monoterapii oraz o 2,8 punktu u 19 chorych stosujących PIT w ramach terapii skojarzonej. Natomiast wyniki dla 29 chorych leczonych wcześniej PIT wykazały, iż u chorych stosujących PIT w monoterapii wynik ten uległ redukcji o 2,7 punktu, a u pozostałych chorych, leczonych produktem leczniczym Wakix® w skojarzeniu z innymi lekami (N=21) wynik ten uległ redukcji o 1,3 punktu. W kolejnym badaniu długookresowym ab. konf. *Triller 2020*, średni wynik na początku badania w skali ESS wyniósł 16,2 pkt. i uległ redukcji o -3,6 pkt. w 24. miesiącu badania. W badaniu ab. konf. *Triller 2020* uczestniczyli wyłącznie chorzy nie leczeni wcześniej PIT. W badaniu *HARMONY III* odnotowano ponadto, iż częstość występowania odpowiedzi w skali ESS świadczącej o normalizacji objawów wynosiła 36,8% chorych, natomiast odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź wskazującą na normalizację objawów i/lub ich klinicznie istotną poprawę wyniósł ponad 60%. Z kolei, w badaniu *CUP Germany* około 61% chorych opisało zmianę EDS jako poprawę (ocena subiektywna oraz na podstawie skali ESS).

Na podstawie ab. konf. *Kallweit 2019* dokonano obiektywnej i subiektywnej oceny snu. Wykazano, iż wyniki uzyskane w całościowym badaniu snu były podobne do obserwowanych na początku badania. Podobne wyniki zaobserwowano w ocenie kwestionariusza PSQI<sup>26</sup> dla wyniku całkowitego. Jedynie w przypadku oceny wydajności snu odnotowano znamienne statystycznie wzrost wartości względem początku badania

W czasie roku trwania badania *HARMONY III* odnotowano także utrzymującą się redukcję WCR wynoszącą 75% w przypadku całkowitych epizodów katapleksji oraz 64% w przypadku

---

<sup>26</sup> ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index* – Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh

epizodów częściowych. W czasie 104 tygodni badania ab. konf. *Triller 2020* odnotowano redukcję WCR wynoszącą 31%.

W badaniu *HARMONY III* odnotowano także redukcję objawów towarzyszących narkolepsji, tj. halucynacji hipnagogicznych i paraliżu przysennego – częstość ich występowania uległa redukcji o odpowiednio 54% i 63% w czasie roku trwania badania.

Profil bezpieczeństwa PIT wykazany w jednoramiennych badaniach o dłuższym okresie obserwacji był zbliżony z przedstawionym w ramach randomizowanych badań trwających 7-8 tygodni. Długookresowe wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że leczenie pitolisantem jest dobrze tolerowane.

W badaniach *PASS* oraz *CUP Germany* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W badaniu *HARMONY III* ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych. Wszystkie ciężkie TEAE określono jako niezwiązane z pitolisantem, z wyjątkiem jednego poronienia, które było prawdopodobnie związane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane (TEAE związane lub niezwiązane z leczeniem ogółem) wystąpiły ogółem u 56,9% chorych leczonych PIT w ciągu 52 tygodni badania *HARMONY III*. Były to najczęściej: ból głowy, bezsenność, zwiększenie masy ciała, lęk, depresja czy nudności. Większość TEAE miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, przy czym TEAE o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u 14,7% chorych. Autorzy badania *HARMONY III* wskazali, iż zarówno wyniki dot. skuteczności, jak i bezpieczeństwa były lepsze u chorych, którzy otrzymywali PIT w monoterapii w porównaniu z PIT stosowanym z innymi lekami przeciwnarkoleptycznymi. Autorzy badania *PEACE* wskazali natomiast, iż obserwowane zdarzenia niepożądane miały w większości łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i zazwyczaj pojawiały się niedługo po rozpoczęciu leczenia.

W porównaniu z badaniem *HARMONY III*, w badaniu *PASS* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u znacznie niższego odsetka chorych (6 zdarzeń niepożądanych u 3 chorych), czego przyczyny można upatrywać w odmiennej metodyce badania *PASS*. W badaniu *CUP Germany* dla obu dat odcięcia odnotowano ból głowy u ok. 8% chorych, bezsenność u ok. 16% chorych oraz utratę apetytu/nudności u ok. 8% chorych w przypadku daty odcięcia: 30.11.2015 r. oraz u ok. 10% chorych dla daty odcięcia: 31.03.2016 r.

## Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET – zestawienie wyników

Na podstawie badania *Reinish 1995* możliwe było wykonanie zestawienia wyników z danymi z badań jednoramiennych – *HARMONY III*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *PASS*, *CUP France* i *CUP Germany*, umożliwiające wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET. Dodatkowo, w celu uzupełniania informacji dotyczących bezpieczeństwa MET, wyniki uzupełniono o dane z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label*.

W badaniach jednoramiennych dla PIT odnotowano utrzymującą się skuteczność terapii w odniesieniu do redukcji EDS ocenianej na podstawie skali ESS. Zestawienie danych z wynikami z badania *Reinish 1995* możliwe było jedynie na podstawie ab. konf. *Kallweit 2019* dla wyników uzyskanych podczas całonocnego badania snu. W ab. konf. *Kallweit 2019* nie odnotowano znamienych statystycznie zmian względem wartości początkowych dla oceny TST, wydajności snu, czy wskaźnika wzbudzeń. Podobne wyniki uzyskano dla oceny parametrów snu w badaniu *Reinish 1995*, w którym podczas terapii MET nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian względem wartości z początku badania, w odniesieniu do oceny zmian poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu, ogólnym czasie trwania snu, wydajności snu, czy wyrażonym w procentach SPT w 1., 2., 3./4. stadium snu lub w stadium REM (ang. *rapid eye movement* – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych).

Ocena subiektywna oraz ocena na podstawie skali ESS przeprowadzona w celu analizy wpływu terapii PIT na EDS w badaniu *CUP Germany* wykazała, że u ok. 61% chorych obserwuje się poprawę w nadmiernej senności w ciągu dnia. U chorych leczonych MET w badaniu *Reinish 1995*, odsetek chorych, którzy ocenili zmianę EDS jako poprawę wynosił ok. 57%, natomiast jako brak zmian/pogorszenie – ok. 43%.

W badaniu *HARMONY III* wpływ PIT na występowanie epizodów katapleksji analizowano na podstawie oceny redukcji WCR, która wyniosła 75% w przypadku całkowitych epizodów katapleksji oraz 64% w przypadku epizodów częściowych. W badaniu *Reinish 1995* analizie poddano jedynie wyniki dot. subiektywnej oceny katapleksji. Wykazano, iż poprawę odnotowano u 1 (25,0%) z 4 chorych z objawami katapleksji, natomiast u 75,0% chorych odnotowano brak zmian lub pogorszenie w stosunku do początkowych objawów.

Mimo, że w badaniach jednoramiennych nie oceniano wpływu terapii PIT na czujność, tak w celu dokładnej oceny wpływu MET na różne parametry związane ze snem, przedstawiono także wyniki dotyczące oceny tego punktu końcowego na podstawie testu MWT. W badaniu

*Reinish 1995* u chorych stosujących MET odnotowano znamienne statystycznie lepsze wyniki w porównaniu z terapią selegiliną. Wynik w teście MWT wyniósł średnio 18,4 min. w grupie MET vs 9,4 min. w grupie SEL. Jak wskazali autorzy badania *Reinish 1995*, otrzymany wynik może częściowo odzwierciedlać błąd selekcji, gdyż 5 (45,5%) chorych z grupy SEL nie wykazało odpowiedzi lub zaobserwowano u nich brak tolerancji na wcześniejszą terapię lekami psychostymulującymi (metylofenidatem lub amfetaminą) stosowanymi w leczeniu narkolepsji.

Ocena wpływu PIT na częstość występowania halucynacji hipnagogicznych i paraliżu przysennego wykazała, iż objawy te uległy redukcji o odpowiednio 54% i 63% w czasie 52 tygodni trwania badania *HARMONY III*. Z kolei, w badaniu *Reinish 1995*, wykazano, że w przypadku subiektywnej oceny wpływu MET na halucynacje, poprawę odnotowano u 1 (33,3%) chorego, natomiast pogorszenie/brak zmian u 2 (66,7%) chorych (analiza 3 chorych z objawami halucynacji na początku badania). Z kolei, ocena paraliżu przysennego u 4 chorych z objawami paraliżu przysennego wykazała, iż u połowy chorych odnotowano poprawę, a u połowy chorych pogorszenie/brak zmian.

Dodatkowo, w badaniu *Reinish 1995* analizowano wpływ terapii MET na wybrane objawy narkolepsji (subiektywna ocena przez chorych), takie jak nocne przebudzenia, nastrój, czy ogólna ocena stanu zdrowia, czego nie wykonano w badaniach jednoramiennych dla PIT, przez co niemożliwe było zestawienie wyników umożliwiających porównanie obu terapii. W celu uzupełnienia danych przedstawiono wyniki dla porównania MET vs SEL. U chorych stosujących MET, w porównaniu z SEL odnotowano niższy odsetek chorych z poprawą w odniesieniu do nocnych przebudzeń (20,0% vs 54,5%), czy nastroju (0% vs 54,5%). Jedynie w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia zaobserwowano nieznacznie wyższy odsetek chorych, którzy określili swój stan jako poprawę w grupie MET (85,7%) w porównaniu z chorymi stosującymi SEL (72,7%).

Stosowanie MET wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa MET. Jednakże na podstawie publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label* wykazano, że terapia MET związana jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzeń psychicznych. Często rozwija się także tolerancja na lek. Możliwość nadużywania leku i rozwoju uzależnienia ma szczególnie ważne znaczenie, gdyż nadużywanie MET może skutkować jego

przedawkowaniem, a nawet zakończyć się zgonem. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza przewlekłe stosowanie MET.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Na podstawie dokumentu *EMA AR 2015* uznano, iż dowody kliniczne wskazują na skuteczność terapii PIT w odniesieniu do korzystnego wpływu na nadmierną senność w ciągu dnia i redukcję epizodów katapleksji. Profil bezpieczeństwa leku uznano za akceptowalny. W badaniach klinicznych nie stwierdzono poważnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii, a zidentyfikowane zdarzenia niepożądane można często kontrolować poprzez indywidualne dostosowanie dawki leku. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka leku Wakix® stosowanego u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez uznano za korzystny.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa pitolisantu przeprowadzono także na podstawie dokumentów odnalezionych na stronie EMA oraz danych z bazy ADRReports, czy WHO UMC.

W 2015 r. EMA wydała dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Wakix®. Informacje dotyczące zidentyfikowanego, czy potencjalnego ryzyka zostały zamieszczone w zaktualizowanym *ChPL Wakix®*. Dodatkowo, zarówno w powyżej wspomnianym dokumencie, jak i w *ChPL Wakix®* przedstawiono także informacje na temat jednego z zaplanowanych badań klinicznych, będącego częścią planu rozwojowego dla leku Wakix® po wprowadzeniu go do obrotu. Badanie to ma na celu zebranie informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa PIT stosowanego w praktyce klinicznej przez ponad 5 lat. Ostateczne wyniki z badania mają zostać złożone w 2023 r., natomiast wstępne, ograniczone dane uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie uwzględniono w niniejszej analizie.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Wakix®* oraz na stronach ADRReports i WHO UMC jest zbieżny z wynikami z badań klinicznych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania PIT były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych i układu nerwowego.

### **WNIOSKI**

Głównym celem terapii chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez jest redukcja nadmiernej senności w ciągu dnia oraz epizodów katapleksji, u chorych z tymi zaburzeniami. Poprawa



---

w odniesieniu do powyższych zaburzeń, a także zmniejszenie innych objawów, takich jak halucynacje, czy paraliż przysenny, skutkuje istotnym polepszeniem funkcjonowania społecznego i zawodowego chorych oraz przyczynia się do zwiększenia jakości ich życia.

Wyniki z badań przedstawionych w raporcie wskazują na skuteczność pitolisantu w terapii nadmiernej senności w ciągu dnia, redukcji epizodów katapleksji, czy halucynacji, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. EMA wskazała, iż przedstawione dowody na skuteczność PIT są odpowiednie, zważając, że narkolepsja zaliczana jest do chorób rzadkich. Ponadto, w niniejszym raporcie przedstawiono także zestawienie wyników dla porównania z MET, aby porównać skuteczność i bezpieczeństwo PIT względem analizowanego komparatora.

Pitolisant jest pierwszym lekiem z nowej klasy, będący antagonistą/odwrotnym agonistą receptora histaminowego H3, dopuszczonym do obrotu w terapii narkolepsji w Unii Europejskiej. W przeciwieństwie do modafinilu, metylofenidatu czy innych leków psychostymulujących stosowanych w terapii EDS, charakteryzuje go lepszy profil bezpieczeństwa.

Obecnie w Polsce brakuje refundowanych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, przez co istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia łatwo dostępnych, skutecznych i bezpiecznych terapii w docelowej populacji chorych. **W związku z powyższym, zasadnym jest stosowanie leku Wakix® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na narkolepsję z lub bez katapleksji.**

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Wakix® (PIT, pitolisant) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Komparatorem dla PIT zdefiniowanym w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®* jest metylofenidat (MET).

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [Higgins 2011].*

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;

- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego Wakix®*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych dotyczących zastosowania PIT w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa pitolisantu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych

pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)<sup>27</sup>, FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.1 i 3.5.2.

### 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [Formularz NICE].

---

<sup>27</sup> informacje na stronie internetowej ADRReports i WHO UMC dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych) oraz badań pierwotnych umożliwiających bezpośrednio porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu z analizowanym komparatorem, zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (pitolisant). Odstąpiono od zastosowania terminów dot. populacji docelowej, ze względu na niewielką liczbę trafień dla tak sformułowanego zapytania. Wyszukiwania nie zawężano także do słów kluczowych odnoszących się do komparatora, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem, mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz odnalezienie badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz medycznych nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednio porównanie pitolisantu względem zdefiniowanego komparatora (MET). W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania pitolisantu z metylofenidatem. W tym celu zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się zarówno do interwencji badanej (metylofenidat) oraz populacji docelowej (chorzy na narkolepsję).

W przypadku obu zastosowanych strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti (ang. *title*) – tytuł, ot (ang. *original title*) – tytuł oryginalny, ab (ang. *abstract*) – abstrakt, kw (ang. *keywords*) – słowa kluczowe, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn (ang. *trade name*) – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase

i abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i/lub nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla pitolisantu w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć opracowania wtórne tj. przeglądy systematyczne z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badania eksperymentalne i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.1 (strategia wyszukiwania dla porównania bezpośredniego) i 7.2.2 (strategia wyszukiwania dla porównania pośredniego z metylofenidatem). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

## **3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### **3.5.1. Porównanie bezpośrednie**

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊗ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊗ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie bezpośrednie**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez $\geq 18$ . r.ż.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hipersomnię idiopatyczną, populacja pediatryczna.
<b>Interwencja</b>	<p><u>Pitolisant</u> stosowany zgodnie z obowiązującą <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Wakix®</i>:</p> <p>Lek należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego chorego na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tydzień 1.: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę;</li> <li>• tydzień 2.: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę;</li> <li>• tydzień 3.: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę.</li> </ul> <p>W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek.</p> <p>Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.</p>	Inna niż wymieniona.
<b>Komparatory<sup>28</sup></b>	<p><u>Metylofenidat</u> stosowany w dawkach z zakresu 10-60 mg/dobę stale lub doraźnie.</p> <p><b>Komentarz:</b> ze względu na brak zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających MET w Polsce we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez,</p>	Niezgodne z założeniami.

<sup>28</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dawkowanie przedstawiono na podstawie informacji przedstawionych w <i>Analizie problemu decyzyjnego Wakix®</i> , [REDACTED]	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatora włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia związana z chorobą;</li> <li>⊗ ocena nadmiernej sennosci w ciągu dnia;</li> <li>⊗ ocena katapleksji – w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją;</li> <li>⊗ ocena czujności i uwagi;</li> <li>⊗ ocena pozostałych objawów narkolepsji (porażenie przysenne, halucynacje i in.);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> zakładano także uwzględnienie wyników z analiz <i>post-hoc</i>, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>	Niezgodne z założonymi, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania II fazy.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>29</sup> )	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań pierwotnych lub zawierające dodatkowe wyniki do badań pierwotnych opublikowanych w pełnym tekście <sup>30</sup> .	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
	<b>Komentarz:</b> Do analizy nie włączono wyników zbiorczych z różnych badań.	n/d (nie dotyczy)
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.

<sup>29</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

<sup>30</sup> w przypadku abstraktów konferencyjnych zawierających te same dane, a opublikowane w ramach innych czasopism konferencyjnych, uwzględniano najnowsze abstrakty

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych oraz wyniki dla dodatkowych badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.5.2. Porównanie pośrednie

W ramach przeszukiwania baz medycznych umożliwiających identyfikację badań pierwotnych dla bezpośredniego porównania pitolisantu względem analizowanego komparatora, nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 3.5.1, umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii PIT z metylofenidatem.

Aby umożliwić wykonanie oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem analizowanego komparatora, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii PIT vs MET.

Szczegółowe kryteria selekcji badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez $\geq 18$ . r.ż.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hipersomnię idiopatyczną, populacja pediatryczna.
Interwencja	<p>Metylofenidat stosowany w dawkach z zakresu 10-60 mg/dobę stale lub doraźnie.</p> <p><b>Komentarz:</b> ze względu na brak zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających MET w Polsce we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez, dawkowanie przedstawiono na podstawie informacji przedstawionych w <i>Analizie problemu decyzyjnego Wakix®</i>, [REDAKTOWANE]</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory/ Wspólna referencja	Placebo.	Niezdadne z założonymi.
	Modafinil.	
	<p>Dowolny w przypadku badań, dla których uwzględniano wyłącznie wyniki z ramienia chorych stosujących MET.</p> <p><b>Komentarz:</b> w przypadku braku odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla PIT vs MET, włączano dowolne badania dla MET, które umożliwiłyby wykonanie zestawienia wyników z badaniami RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne) lub jednoramiennymi dla PIT włączonymi we wcześniejszym etapie wyszukiwania.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia związana z chorobą;</li> <li>⊗ ocena nadmiernej senności w ciągu dnia;</li> <li>⊗ ocena katapleksji – w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją;</li> <li>⊗ ocena czujności i uwagi;</li> <li>⊗ ocena pozostałych objawów narkolepsji (porażenie przysenne, halucynacje i in.);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> zakładano także uwzględnienie wyników z analiz <i>post-hoc</i>, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>	Niezgodne z założonymi, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezdadne z założonymi.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pierwotnych lub zawierające dodatkowe wyniki do badań pierwotnych opublikowanych w pełnym tekście <sup>31</sup> .	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

## 3.6. Badania włączone

### Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 309 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 257 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊗ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

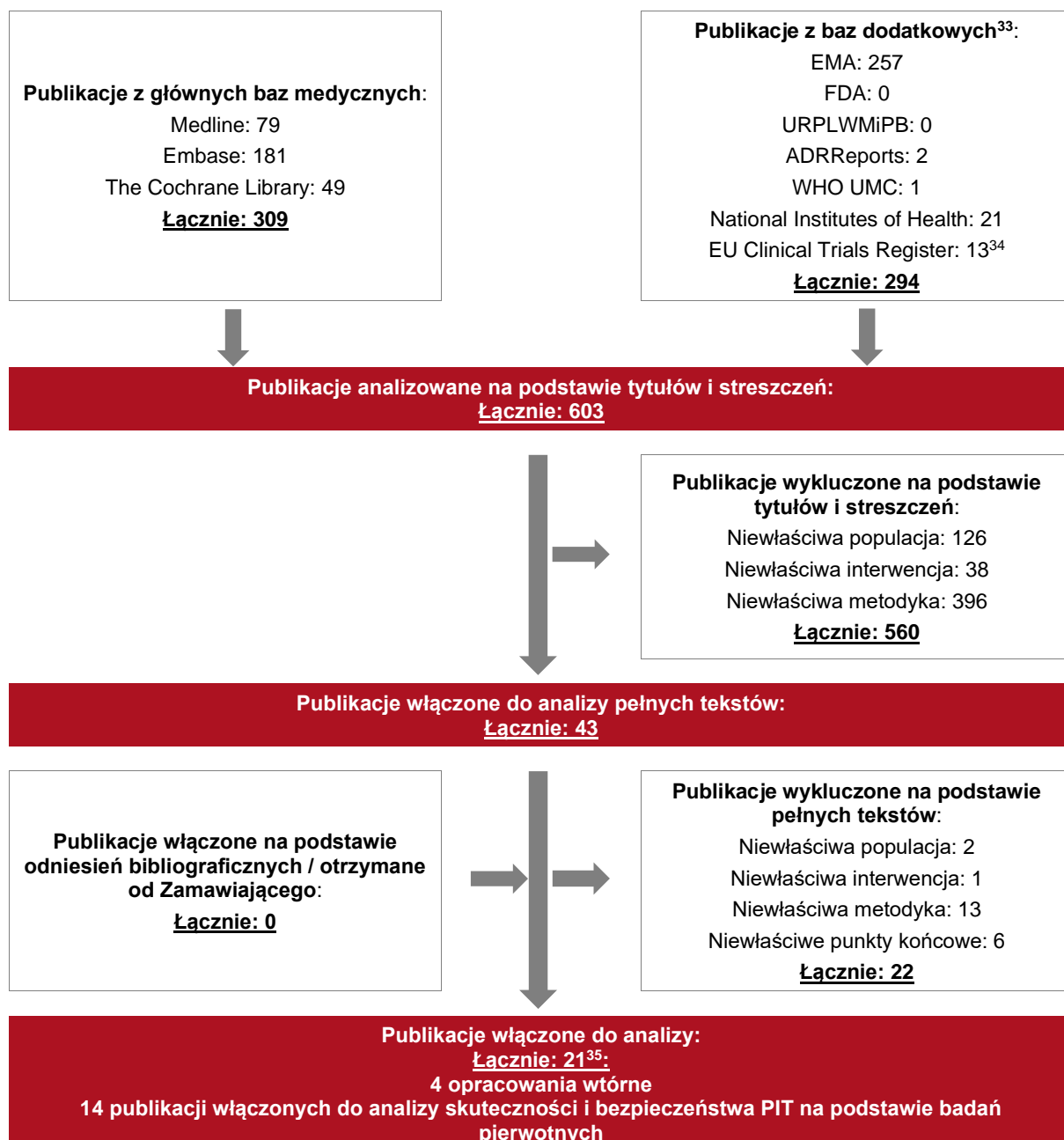
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 21 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>32</sup> [Moher 2009, PRISMA] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.1.

<sup>31</sup> w przypadku abstraktów konferencyjnych zawierających te same dane, a opublikowane w ramach innych czasopism konferencyjnych, uwzględniano najnowsze abstrakty

<sup>32</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie**



<sup>33</sup> w przypadku baz EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMiPB zastosowano odrębne zapytania dla nazwy handlowej i substancji czynnej, ze względu na najbardziej wiarygodną liczbę trafień dla tak zastosowanej strategii; na niniejszym schemacie przedstawiono sumę trafień dla obu zapytań

<sup>34</sup> odnalezione rekordy z rejestrów badań klinicznych przedstawiono w załączniku 7.1

<sup>35</sup>Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.20.2021.ASz.2 z dnia 22 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 grudnia 2019 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia badań pierwotnych i wtórnych włączonego w ramach uzupełniania.

**5<sup>36</sup> publikacji włączonych do oceny stosunku korzyści do ryzyka / dodatkowej oceny bezpieczeństwa  
PIT**

---

<sup>36</sup> *ChPL Wakix®* oraz dokument *EMA AR 2015* wykorzystano w analizie skuteczności i bezpieczeństwa PIT na podstawie badań pierwotnych oraz do oceny stosunku korzyści do ryzyka / w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa PIT, z tego powodu liczba poszczególnych publikacji nie sumuje się do 21

---

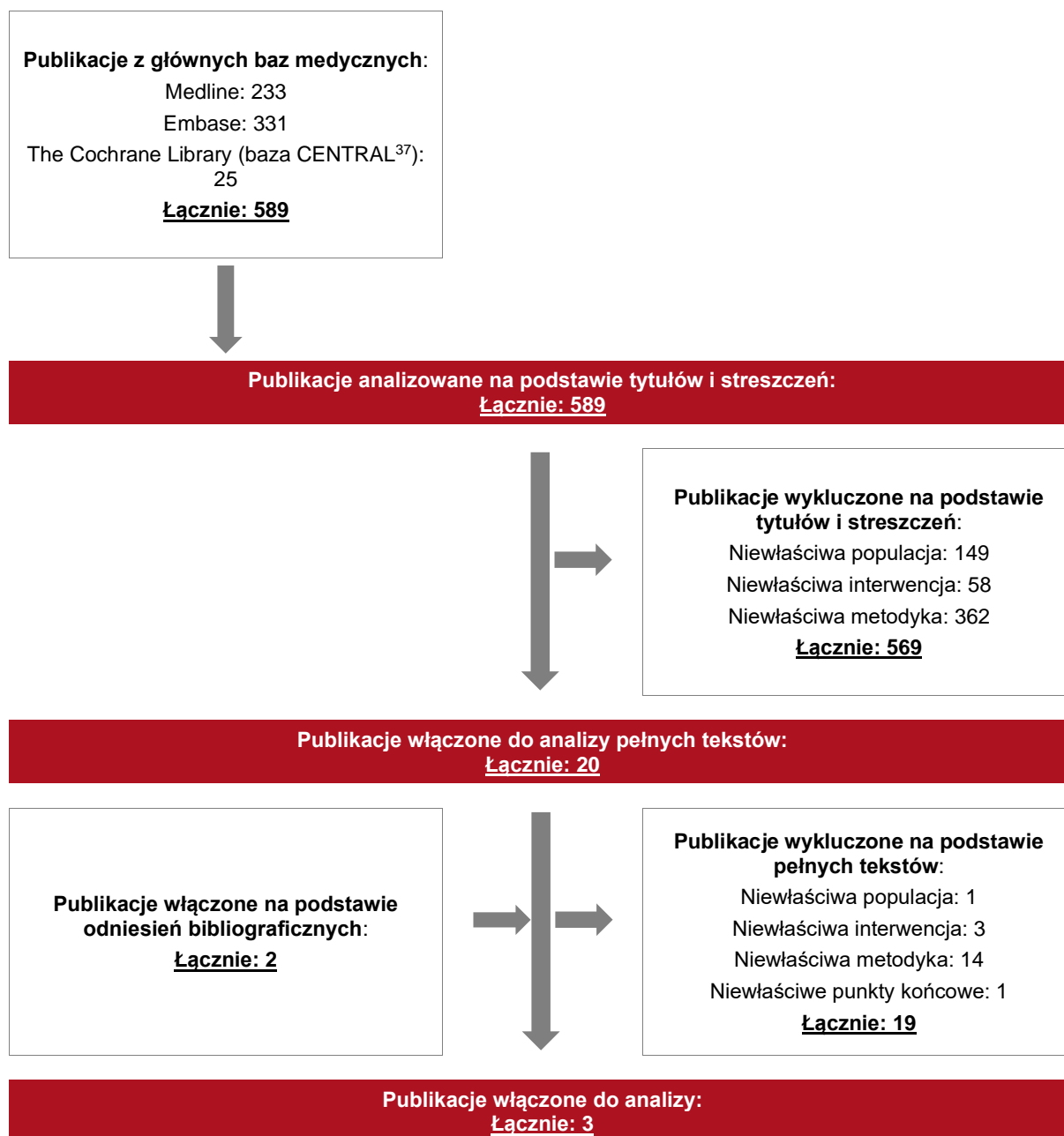
## Porównanie pośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 589 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 1 publikację (badanie *Reinish 1995*). Jednakże mając na uwadze, iż w badaniu tym autorzy przedstawili ograniczone dane dot. bezpieczeństwa MET, zdecydowano o włączeniu do analizy także przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* (włączonego we wcześniejszym etapie wyszukiwania) oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*, który wykorzystano w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®* do przedstawienia charakterystyki metylofenidatu. Obie publikacje umożliwiły szersze przedstawienie profilu bezpieczeństwa MET.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [*Moher 2009, PRISMA*] (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.2.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie**



<sup>37</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*Lehert 2018, Romigi 2018, Calik 2017, Kallweit 2017, Fabara 2021, Lehert 2020, Wang 2021*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przeglądy *Lehert 2018, Lehert 2020* i *Wang 2021* zakwalifikowano do kategorii IA klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, a przeglądy *Romigi 2018, Calik 2017, Fabara 2021, Kallweit 2017* do kategorii IB. Przeglądy *Lehert 2018, Lehert 2020* i *Fabara 2021* spełniły 5 z 5 kryteriów systematyczności Cook, natomiast pozostałe publikacje spełniły 4 z 5 kryteriów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy lub ograniczone dane w zakresie strategii wyszukiwania). W skali AMSTAR 2 włączone do analizy przeglądy systematyczne oceniono jako przeglądy charakteryzujące się wysoką (*Lehert 2018, Lehert 2020*) lub bardzo niską jakością (*Romigi 2018, Calik 2017, Kallweit 2017, Fabara 2021, Fabara 2021*).

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych na narkolepsję, w tym ocena miejsca PIT w obecnie stosowanych schematach terapeutycznych.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 7.4 i 7.5.<sup>38</sup>

### 3.6.2. Badania pierwotne

#### Porównanie bezpośrednie

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 2 badania opublikowane w pełnym tekście – badanie *HARMONY I* i *HARMONY CTP* oraz 7 badań jednoramiennych – badanie *HARMONY III*, *PEACE* (ang. *Pitolisant Expanded Access Clinical Evaluation* – program rozszerzonego dostępu do pitolisantu), ab. konf. *Kallweit 2019*, ab. konf. *Triller 2020*, *PASS* (ang. *Post-Authorisation Safety Study* – badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia), *CUP France* (ang. *compassionate use program* –

---

<sup>38</sup> Ocena i charakterystyka przeglądu *Lehert 2020* została zamieszczona w Aneksie do analizy

tw. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) do leku Wakix® i *CUP Germany*, dla których wyniki dostępne były w ramach abstraktów konferencyjnych lub w dokumencie *EMA AR 2015*:

- ⊗ badanie *HARMONY I* (publikacja *Dauvilliers 2013* oraz dodatkowe dane z dokumentu *EMA AR 2015*, *ChPL Wakix®* oraz abstraktów konferencyjnych *Thorpy 2018*, *Davis 2021a*, *Davis 2021b* i *Meskill 2021*) – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie o okresie obserwacji równym 8 tygodni, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PIT stosowanego w dawkach od 10 do 40 mg/dobę<sup>39</sup> względem placebo (hipoteza *superiority* w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana w EDS<sup>40</sup> ocenianej na podstawie skali ESS<sup>41</sup> w czasie 8 tygodni)) oraz względem modafinilu stosowanego w dawkach od 100 do 400 mg/dobę (*hipoteza non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego) u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez;
- ⊗ badanie *HARMONY CTP* (publikacja *Szakacs 2017*, dokument *EMA AR 2015*, *ChPL Wakix®*, a także informacje z abstraktów konferencyjnych *Thorpy 2018*, *Szakacs 2017*, *Davis 2021a*, *Davis 2021b* i *Meskill 2021*) – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PIT stosowanego w dawkach od 5 do 40 mg/dobę<sup>42</sup> względem PLC w czasie 7 tygodni u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją;
- ⊗ badanie *HARMONY III* (publikacja *Dauvilliers 2019*, dokument *EMA AR 2015* oraz abstrakty konferencyjne: *Dauvilliers 2018*, *Dauvilliers 2017*, *Thorpy 2018*) – jednoramienne, eksperymentalne, otwarte badanie stanowiące dodatkowe źródło danych na temat długoterminowej (1 rok) skuteczności i bezpieczeństwa PIT, stosowanego w dawkach 5-40 mg/dobę u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Badanie zaplanowano na okres 5 lat. W badaniu tym brali udział chorzy włączeni wcześniej do innych badań dla PIT, m.in. *HARMONY I* lub chorzy na narkolepsję i EDS, którzy w opinii badacza nie mogliby uczestniczyć w badaniu

<sup>39</sup> przedstawione w raporcie dawki 5/10/20/40 mg chlorowodoru pitolisantu są równoważne 4,5/9/18/36 mg pitolisantu

<sup>40</sup> ang. *excessive daytime sleepiness* – nadmierna senność w ciągu dnia

<sup>41</sup> ang. *Epworth Sleepiness Scale* – Skala Senności Epworth

<sup>42</sup> *ChPL Wakix®* zaleca dawkę początkową równą 9 mg/dobę (dwie tabletki po 4,5 mg), jednakże biorąc pod uwagę, iż wskazane jest przyjmowanie PIT w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego chorego na lek oraz fakt, iż w każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg/dobę) lub zwiększona (do 36 mg/dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek, uznano iż jest to dozwolony sposób dawkowania leku

podwójnie zaślepionym vs PLC, ale mogliby uzyskać korzyści z zastosowania PIT w ramach badania otwartego lub chorzy otrzymujący uprzednio PIT w ramach programu specjalnego dostępu do leku we Francji (*CUP France*). Wyniki przedstawiono z podziałem na podgrupy chorych wcześniej nieleczonych PIT (*de novo*) oraz podgrupy chorych wcześniej leczonych PIT (*exposed*).

- ⊗ badanie *PEACE* (ab. konf. *Bauer 2019*) – nieopublikowane w pełnym tekście jednoramienne badanie, w którym oceniano bezpieczeństwo terapii pitolisantem, który dostępny był dla chorych w ramach rozszerzonego dostępu. W analizie przedstawiono wyniki dla analizy śródkresowej, obejmujące okres do października 2018 r.;
- ⊗ ab. konf. *Kallweit 2019* – jednoramienne, obserwacyjne, otwarte nieopublikowane w pełnym tekście badanie, w którym średni czas leczenia PIT wynosił 10,2 mies., mające na celu ocenę wpływu terapii PIT na sen nocny u chorych na narkolepsję;
- ⊗ ab. konf. *Triller 2020* – jednoramienne, obserwacyjne, otwarte nieopublikowane w pełnym tekście badanie, w którym uczestniczyli chorzy wcześniej nieleczeni pitolisantem. Celem badania była długookresowa ocena PIT w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; okres obserwacji chorych wyniósł 104 tyg.
- ⊗ badanie *PASS* (abstrakt konferencyjny *Plazzi 2018*) – jednoramienne, obserwacyjne, otwarte nieopublikowane w pełnym tekście badanie, którego koniec zaplanowano na rok 2023, co określono w ramach RMP<sup>43</sup> dla produktu leczniczego Wakix®. Ma ono na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania PIT w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W analizie przedstawiono wstępne, nieliczne wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok;
- ⊗ badanie *CUP France* (abstrakt konferencyjny *Arnulf 2017*) – jednoramienne, nieopublikowane w pełnym tekście badanie trwające od 2014 r. do 2016 r. Badanie obejmowało chorych stosujących PIT w ramach programu *compassionate use* we Francji. Do programu włączano chorych na narkolepsję lub hipersomnię idiopatyczną, natomiast w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dla chorych na narkolepsję;
- ⊗ badanie *CUP Germany* (abstrakty konferencyjne *Hidalgo 2016* i *Hidalgo 2016a*) – jednoramienne badanie, którego wyniki nie zostały opublikowane w pełnym tekście, w którym podobnie jak w badaniu *CUP France*, chorzy otrzymywali PIT w ramach

<sup>43</sup> ang. *Risk Management Plan* – plan zarządzania ryzykiem

programu *compassionate use* w Niemczech. Dane w badaniu raportowano do 30.11.2015 r. oraz 31.03.2016 r. (dane dla analizy śródkresowej trwającego badania).

W badaniach *HARMONY I* i *HARMONY CTP* dozwolona była kontynuacja leczenia dotychczas stosowanymi lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Stosowanie leków przeciw katapleksji i/lub zaburzeniom snu dozwolone było także w badaniach *HARMONY III*, *PASS*, czy *PEACE* i *CUP France*. W badaniu ab. konf. *Triller 2020* większość chorych stosowała współtowarzyszące leczenie przeciwnarkoleptyczne na początku badania (nie wyszczególniono jakie terapie były stosowane). W badaniach ab. konf. *Kallweit 2019* i *CUP Germany* nie przedstawiono informacji na temat terapii współtowarzyszących. Dla uproszczenia w niniejszej analizie przyjęto nazewnictwo dla poszczególnych grup: PIT oraz PLC, należy mieć jednak na uwadze, że chorzy w poszczególnych grupach mogli stosować także inne wyżej wymienione leki.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego PIT vs MET wykorzystując wspólne ramię komparatora – placebo, czy modafinil z włączonych do analizy badań dla PIT, natomiast wykonano zestawienie wyników z badania *Reinish 1995* oraz badań jednoramiennych dla PIT, za wyjątkiem badania *PEACE*, ze względu na brak danych umożliwiających określenie okresu obserwacji (w badaniu podano jedynie informację, iż do października 2018 r. tylko 3 chorych ukończyło ≥6-miesięczną terapię PIT). W celu kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania PIT vs PLC z badań *HARMONY I* oraz *HARMONY CTP*.

### Porównanie pośrednie

W ramach etapu wyszukiwania mającego na celu odnalezienie badań dla MET, umożliwiających wykonanie porównania pośredniego PIT względem MET, zidentyfikowano tylko jedno badanie – *Reinish 1995*, na podstawie którego możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla analizowanej interwencji i MET.

Obserwacyjne, retrospektywne badanie *Reinish 1995* miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MET stosowanego w średniej dawce 43 mg/dobę względem terapii selegiliną

(SEL) u dorosłych<sup>44</sup> chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Czas terapii wynosił średnio 66,5 tyg. w grupie MET i 32,7 tyg. w grupie SEL. Liczebność wynosiła po 11 chorych w grupie MET i SEL. Biorąc pod uwagę metodykę badania oraz długi okres obserwacji, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z badań jednoramiennych oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo PIT (badania *HARMONY III*, *PASS*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *CUP France*, *CUP Germany*<sup>45</sup>).

Należy mieć na uwadze, iż ze względu na rozbieżności w metodyce czy definicjach punktów końcowych (opisanymi szczegółowo w rozdziale 3.7), zestawienie to ma głównie charakter opisowy. Jednak stanowi ono najlepsze źródło danych umożliwiającym wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z PIT.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę wszystkich badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowa ocena krytyczna badań została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.4.

---

<sup>44</sup> w grupie SEL jeden (9,1%) chory był w wieku 17 lat

<sup>45</sup> w zestawieniu nie uwzględniono badania *PEACE*, ze względu na brak danych umożliwiających określenie okresu obserwacji (w badaniu podano jedynie informację, iż do października 2018 r. tylko 3 chorych ukończyło ≥6-miesięczną terapię PIT)

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>HARMONY I</b>	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, IIA, <i>superiority vs PLC; non-inferiority vs MOD</i> (dla pierwszorzędowego punktu końcowego)	Jadad: 5/5	8 tygodni	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICSD-2 <sup>46</sup> , wynik w skali ESS $\geq 14$ punktów <sup>47</sup>	Populacja ITT <sup>48</sup> : <u>Grupa badana (PIT)</u> : N <sup>49</sup> =31 <u>Grupa kontrolna (PLC)</u> : N=30 <u>Grupa kontrolna (MOD)</u> : N=33	<p><b>PIT</b> w kapsułkach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3 tygodnie zmiennego dawkowania: 10 mg/dobę w 1. tyg. → 20 mg/dobę w 2. tyg. → 10/20/40 mg/dobę w 3. tyg.;</li> <li>⊗ 5 tygodni stabilnego leczenia: 10/20/40 mg/dobę.</li> </ul>	<p><b>PLC</b> w kapsułkach Chorzy stosowali 4 kapsułki na dobę.</p> <p><b>MOD</b> w kapsułkach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3 tygodnie zmiennego dawkowania: 100 mg/dobę w 1. tyg. → 200 mg/dobę w 2. tyg. → 100/200/400 mg/dobę w 3. tyg.;</li> <li>⊗ 5 tygodni stabilnego leczenia: 100/200/400 mg/dobę.</li> </ul>
						<p>Wszyscy chorzy przyjmowali 4 kapsułki dziennie bez względu na stosowane leczenie lub dawkę: 2 kapsułki przed śniadaniem i 2 przed lunchem, nie później niż o 14.30, aby umożliwić sen w nocy. Chorzy przyjmujący PIT lub MOD w dawce 100 mg przyjmowali rano całą dawkę leku i otrzymywali 2 kapsułki z PLC (ang. <i>dummy capsules</i>) przed lunchem.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p>	

<sup>46</sup> ang. *International Classification of Sleep Disorders* – Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu

<sup>47</sup> diagnoza została potwierdzona w badaniu PSG (ang. *polysomnography* – badanie polisomnograficzne), a następnie w teście MSLT (ang. *Multiple Sleep Latency Test* – Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu)

<sup>48</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>49</sup> liczba chorych w grupie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Dozwolona była kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących i TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; większość z nich ma działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1).	
<b>HARMONY CTP</b>	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	7 tygodni	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICSD-2 <sup>50</sup> , ≥3 epizody katapleksji/tydzień, wynik w skali ESS ≥12 punktów	Populacja ITT: <u>Grupa badana (PIT)</u> : N=54 <u>Grupa kontrolna (PLC)</u> : N=51	<p><b>PIT</b> w kapsułkach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3 tygodnie zmiennego dawkowania: 5 mg/dobę w 1. tyg. → 10 mg/dobę w 2. tyg. → 5/10/20 mg/dobę w 3. tyg.;</li> <li>⊗ 4 tygodnie stabilnego leczenia: 5/10/20/40 mg/dobę.</li> </ul>	<p><b>PLC</b> w kapsułkach</p> <p>Chorzy stosowali 1 kapsułkę na dobę.</p>
						<p>Wszyscy chorzy przyjmowali 1 kapsułkę dziennie przed śniadaniem.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <p>Dozwolona była kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących i o działaniu sedatywnym oraz przeciwhistaminowych działających na receptor H1.</p>	

<sup>50</sup> u większości chorych (103 (97,2%) spośród 106 chorych) diagnoza została potwierdzona w badaniu PSG, a następnie w teście MSLT

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>HARMONY III</b>	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście, jednoramienne, eksperymentalne, otwarte, fazy III, wielośrodkowe, IID	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	1 rok (52 tyg.), badanie zaplanowano na okres 5 lat	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICSD-2, wynik w skali ESS $\geq 12$ punktów	Grupa badana (PIT): N=102	PIT w dawce 5-40 mg/dobę.	<b>Leczenie wspomagające:</b> Dozwolone było jednoczesne stosowanie psychostymulantów lub leków przeciwkataplektycznych.
<b>PEACE</b>	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście, Jednoramienne, Brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji AOTMiT*	NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	b/d, przedstawiono wyniki dla analizy śródkresowej – dla danych zebranych do października 2018 r.	Dorośli chorzy na EDS związane z narkolepsją z lub bez katapleksji, stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach programu PEACE w Stanach Zjednoczonych	Grupa badana (PIT): N=208	PIT miareczkowany w czasie 3 tygodni do dawki 35,6 mg/dobę (lub najwyższej tolerowanej dawki).	<b>Leczenie wspomagające:</b> Chorzy w badaniu stosowali jednocześnie tradycyjne leki psychostymulujące, hydroksymaślan sodu, modafinil, armodafinil czy leki przeciwdepresyjne.
<b>ab. konf. Kallweit 2019</b>	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście, Jednoramienne, obserwacyjne Brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji AOTMiT*	NICE: 5/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale	Za okres obserwacji przyjęto czas leczenia PIT. Wynosił on średnio 10,2 mies. (od 6 do 12 mies.).	Chorzy na narkolepsję, stosujący PIT, dla których dostępne były dane z centralnego ośrodka snu (rejestr)	Grupa badana (PIT): N=14	PIT w dawce 35,6 mg/dobę u 9 (64,3%) chorych, 26,7 mg/ dobę u 2 (14,3%) chorych oraz 17,8 mg/dobę u 3 (21,4%) chorych.	



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
		na podgrupy chorych)					
PASS	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście, Jednoramienne, otwarte, obserwacyjne, wielośrodkowe, międzynarodowe Brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji AOTMiT*	NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	1 rok (52 tyg.), badanie zaplanowano na okres 5 lat	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach rutynowej praktyki klinicznej.	Grupa badana (PIT): N=84	PIT stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Mimo, że w badaniu nie podano dokładnego schematu dawkowania PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można spodziewać się, że było ono zgodne z <i>ChPL Wakix®</i> .	
						<b>Leczenie wspomagające:</b> Dozwolone było jednoczesne stosowanie leków na zaburzenia snu i przeciwkataplektycznych.	
CUP France	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście; Jednoramienne, wielośrodkowe Brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji AOTMiT*	NICE: 6/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Okolo 2 lata (104 tyg.; program trwał od 2014 r. do 2016 r.; analizę wyników przeprowadzono w czerwcu 2016 r.)	Dorośli chorzy na narkolepsję lub hipersomnię idiopatyczną po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, stosujący lek Wakix® w ramach CUP we Francji.	Grupa badana ogółem (PIT): N=365 Chorzy na narkolepsję: N=218 (59,7%): ⊗ typ I: 136 (62,4%); ⊗ typ II: 82 (37,6%).	PIT stosowany w ramach CUP (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie PIT do obrotu w Unii Europejskiej). Mimo, że w badaniu nie podano dokładnego schematu dawkowania PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można spodziewać się, że było ono zgodne z <i>ChPL Wakix®</i> .	
						167 (45,8) z 365 chorych stosowało PIT w monoterapii. Dawkę 36 mg/dobę PIT stosowało 228 (62,5%) chorych, a 18 mg/dobę zastosowano u 118 (32,3%) chorych spośród 365 chorych ogółem.	<b>Leczenie wspomagające:</b>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Dozwolone było jednoczesne stosowanie leków, takich jak metylofenidat, modafinil, hydroksymaślan sodu, melatonina, leki przeciwdepresyjne (SSRI/SNRI <sup>51</sup> ).	
<b>CUP Germany</b>	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście; Jednoramienne, wielośrodkowe Brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji AOTMiT*	NICE: 5/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	b/d (brak danych), przedstawiono dane zebrane do 30.11.2015 r. oraz do 31.03.2016 r. Nieznana jest data rozpoczęcia programu.	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach CUP w Niemczech.	<u>Dane zebrane do 30.11.2015 r.</u> Grupa badana (PIT): N=49. <u>Dane zebrane do 31.03.2016 r.</u> Grupa badana (PIT): N=61.	PIT stosowany w ramach CUP. Mimo, że w badaniu nie podano dokładnej dawki PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można spodziewać się, że dawkowanie było zgodne z <i>ChPL Wakix®</i> .	
<b>Reinish 1995</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, otwarte, jednośrodkowe, IIID	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:*** Porównywalność: * Punkt końcowy: **	Średni czas trwania leczenia: Grupa badana (MET): 66,5 (zakres: 4;	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Grupa badana (MET): N=11 Grupa kontrolna (SEL): N=11	<b>MET</b> w średniej dawce 43 (zakres: 10; 70; SD: 6,3) mg/dobę. 2/3 dawki dobowej metylofenidatu podawano rano, a 1/3 w połowie dnia.	<b>SEL</b> w średniej dawce 24 (zakres: 10; 30; SD: 2,2) mg/dobę. Połowę dawki dobowej selegiliny podawano rano, a resztę w połowie dnia. Selegilinę podawano 30 minut po posiłku.

<sup>51</sup> SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; SNRI, ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			300; SD <sup>52</sup> : 28,1) tyg.; Grupa kontrolna (SEL): 32,7 (zakres: 8; 84; SD: 8,3) tyg.				
						Dawkowanie leków było dostosowywane indywidualnie w celu osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej.	
<i>ab. konf. Triller 2020</i>	Badanie nieopublikowane w pełnym tekście; Jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, jednoośrodkowe Brak odpowiedniej kategorii w klasyfikacji AOTMiT*	Skala NICE: 4/8 (badanie nie było prowadzone w więcej niż 1 ośrodku, brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	24 mies. (104 tyg.)	Dorośli chorzy na narkolepsję, którzy nie stosowali wcześniej PIT.	N=147	PIT stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej. PIT w dawce 35,6 mg/dobę u 38,1% chorych w 3. mies. oraz u 73,5% chorych w 24 mies.	

\*w klasyfikacji uwzględniono jedynie eksperymentalne badania jednoramienne

<sup>52</sup> ang. *standard deviation*– odchylenie standardowe

---

W analizie przedstawiono wszystkie punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez (zgodnie z kryteriami wskazanymi w rozdziale 3.5). W badaniach zastosowano zarówno subiektywne, jak i obiektywne metody oceny punktów końcowych, które wspólnie pozwoliły ocenić pełen profil skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w raporcie wymieniono w rozdziale 7.6. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych z włączonych badań badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 4). Należy podkreślić, że definicje punktów końcowych zostały przedstawione zgodnie z informacjami zawartymi w poszczególnych badaniach. Dodatkowe dane dotyczące oceny punktów końcowych (np. szczegółowy opis wybranych skal) przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Jakość życia	<i>HARMONY I</i> ( <i>Dauvilliers 2013</i> )	<p>Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniach.</p> <p>W badaniu <i>HARMONY I</i> oceniano wynik końcowy po 8 tyg., a w badaniu <i>HARMONY CTP</i> zmianę względem wartości początkowych w czasie 7 tyg.</p>	<p>Im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu EQ-5D, tym lepsza jakość życia chorych.</p>	<p>Ocena jakości życia stanowi klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.</p>
	<i>HARMONY CTP</i> ( <i>Szakacs 2017</i> )			
Nadmierna senność w ciągu dnia	<i>HARMONY I</i> ( <i>Dauvilliers 2013, EMA AR 2015</i> )	<p>Różnica między grupami PIT i PLC odnośnie obserwowanych zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenionej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni stanowiła <b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b> w badaniu. W przypadku wykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami PIT i PLC (<i>superiority</i>), planowano wykonać analizę dla porównania PIT vs MOD (<i>non-inferiority</i>).</p> <p>ESS chorzy wypełniają samodzielnie, oceniając prawdopodobieństwo zaśnięcia w 8 sytuacjach (np. podczas oglądania telewizji).</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> analizowano także częstość występowania odpowiedzi w skali ESS wynoszącej <math>\leq 10</math> punktów (normalizacja objawów) lub – na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2015</i> – liczbę chorych z odpowiedzią w skali ESS wynoszącą <math>ESS_k \leq 10</math> lub <math>(ESS_k - ESS_p) \geq 3</math> punkty (normalizacja objawów lub ich klinicznie istotna poprawa).</p> <p>Zmianę względem wartości początkowych EDS oraz częstość występowania odpowiedzi w skali ESS oceniano w czasie 8 tyg.</p>	<p>Im większa redukcja wyniku uzyskana w kwestionariuszu ESS i PSQI, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Skala ESS stanowi zwalidowane narzędzie służące do subiektywnej oceny EDS. Jest to adekwatna metoda oceny EDS, stosowana także we wcześniejszych badaniach klinicznych, z zastosowaniem innych niż PIT terapii [<i>EMA AR 2015</i>].</p> <p>Liczba punktów w skali ESS wynosząca <math>&lt; 10</math> świadczy o braku nadmiernej senności, liczba punktów <math>&gt; 14</math> świadczy o senności patologicznej, która powinna być oceniona przez lekarza [<i>ESS 2018</i>]. MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica)</p>
	<i>HARMONY CTP</i> ( <i>Szakacs 2017, EMA AR 2015</i> )	<p>Ocena średniej zmiany wyniku w skali ESS oraz odsetka chorych z wynikiem w skali ESS na końcu badania (<math>ESS_k</math>) mniejszym lub równym 10 (zwalidowany punkt odcięcia) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2015</i> oceniono także odsetek chorych z odpowiedzią w skali ESS</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>oznaczającą normalizację objawów lub ich klinicznie istotną poprawę (ESS<sub>k</sub> ≤10 lub (ESS<sub>k</sub>-ESS<sub>p</sub>) ≥3 punkty).</p> <p>Zmianę względem wartości początkowych EDS oraz częstość występowania odpowiedzi w skali ESS oceniano w czasie 7 tyg.</p>		<p>dla oceny w skali ESS wynosi 3 punkty [<i>Dauvilliers 2013, Szakacs 2017</i>].</p> <p>Kwestionariusz PSQI jest często stosowany w badaniach naukowych nad bezsennością [<i>PSQI 2018</i>].</p>
	<i>HARMONY III (EMA AR 2015, ab. konf. Dauvilliers 2018)</i>	W badaniu oceniano zmianę w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS w czasie 52 tyg. u chorych ogółem i w podgrupach na wcześniej leczonych/nieleczonych PIT, a także częstość występowania odpowiedzi w skali ESS (ESS <sub>k</sub> ≤10 i/lub (ESS <sub>k</sub> -ESS <sub>p</sub> ) ≥3 punkty).		
	ab. konf. <i>Kallweit 2019</i>	W badaniu oceniano parametry związane ze snem na podstawie całonocnego badania PSG (ocena obiektywna) oraz na podstawie kwestionariusza PSQI (ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> – Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh; ocena subiektywna). Badanie PSG przeprowadzono zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. Kwestionariusz PSQI zawiera 7 komponentów (ocenianych w skali od 0 do 3), które składają się na wynik całkowity (z zakresu od 0 do 21). Niższe wyniki wskazują lepszą jakość snu, a całkowity wynik wynoszący ≥5 wskazuje na niską jakość snu.		
	<i>CUP France (ab. konf. Arnulf 2017)</i>	W badaniu oceniano zmianę w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS w czasie ok. 104 tyg. u chorych w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia PIT oraz stosowania PIT w monoterapii/terapii skojarzonej.		
	<i>CUP Germany (ab. konf. Hidalgo 2016 i ab. konf. Hidalgo 2016a)</i>	W badaniu raportowano skuteczność PIT w odniesieniu do oceny EDS na podstawie subiektywnej oceny chorego – znaczna poprawa, poprawa itp.		
	<i>Reinish 1995</i>	<p>W badaniu oceniano parametry związane ze snem na podstawie całonocnego badania PSG oraz badań snu wykonywanych w ciągu dnia. Badania wykonywane w ciągu dnia obejmowały test MSLT i ocenę czuwania na podstawie testu MWT (ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania). Wyniki badań oceniano zgodnie ze standardowymi kryteriami. Parametry snu definiowano w następujący sposób:</p> <p>⊗ latencja snu – czas od wyłączenia światła do zaśnięcia;</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas spędzany w łóżku – czas od wyłączenia światła do momentu zakończenia badania snu;</li> <li>⊗ okres snu (SPT, ang. <i>sleep period time</i>) – czas spędzany w łóżku z wyłączeniem czasu latencji snu oraz czasu pobudki równoważnego zakończeniu badania snu;</li> <li>⊗ całkowity czas snu (TST, ang. <i>total sleep time</i>) – SPT z wyłączeniem całkowitego czasu przebudzenia;</li> <li>⊗ liczba przebudzeń – (liczba epizodów w stadium 0. po zaśnięciu) / TST;</li> <li>⊗ zmiana stadiów snu na godzinę – liczba zmian stadiów snu / TST;</li> <li>⊗ wydajność snu – TST / czas spędzany w łóżku.</li> </ul> <p>Badania snu przeprowadzono po 4-300 tygodniach leczenia (średnio 66,5 tyg.). Badania snu na początku badania wykonywano w obu grupach po minimalnym okresie wymywania leku (ang. <i>washout</i>) wynoszącym 2 tygodnie. Wyniki analizowano retrospektywnie, w celu subiektywnej oceny wpływu leczenia na narkolepsję i jej objawy. Nadmierną senność w ciągu dnia oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie, u chorych, którzy wypełnili kwestionariusz.</p>		
Epizody katapleksji	<p><i>HARMONY I</i> (<i>Dauvilliers 2013</i>, ab. konf. <i>Davis 2021a</i>)</p>	<p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano objawy katapleksji na podstawie dzienników snu wypełnianych przez chorych (zapisanych elektronicznie lub na papierze; odnotowane objawy to: zaburzenia podczas snu, epizody senności o ciężkim stopniu nasilenia, epizody katapleksji, halucynacje hipnagogiczne lub hipnopompiczne, paraliż senny, nocne przebudzenia i czas snu w nocy).</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano średnią częstość występowania katapleksji na dobę (DCR, ang. <i>daily cataplexy rate</i> – dobowy wskaźnik epizodów katapleksji) w populacji chorych z katapleksją (chorzy notowali dane w dzienniku), które definiowano jako co najmniej jeden epizod katapleksji odnotowany na początku badania (w czasie 1 tygodnia poprzedzającego randomizację – dzień -7) lub w trakcie badania. Porównywano zmiany odnotowane na końcu (DCR<sub>k</sub>; między 49. a 56. dniem badania) i na początku (DCR<sub>p</sub>) badania między grupami. Zmiany wyrażono jako iloraz DCR<sub>k/p</sub>=DCR<sub>k</sub>/DCR<sub>p</sub>. Zmiany w DCR względem wartości początkowych oceniano w czasie 8 tyg.</p>	<p>Im wyższa redukcja epizodów katapleksji, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>U chorych na narkolepsję z katapleksją, redukcja epizodów katapleksji stanowi jeden z głównych celów leczenia [<i>Analiza problemu decyzyjnego Wakix®</i>]. Można zatem wnioskować, iż jest to kluczowy punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii u chorych na narkolepsję z katapleksją. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie. Dodatkowo w analizie przedstawiono wielkość</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W ab. konf. Davis 2021a zmianę DCR wyrażono jako średnią obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (LS).</p>		<p>efektu (ang. <i>effect size</i>) obliczoną metodą Cohens' d. Powszechnie przyjmuje się, że wartość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,2 odpowiada małej wielkości efektu;</li> <li>• 0,5 umiarkowanej wielkości efektu;</li> <li>• 0,8 dużej wartości efektu.</li> </ul> <p>Są to jednak wartości arbitralne i nie należy ich rygorystycznie interpretować [Lakens 2013].</p>
	<p>HARMONY CTP (Szakacs 2017, EMA AR 2015, ab. konf. Davis 2021a, ab. konf. Meskill 2021)</p>	<p>Zmiana w średniej liczbie epizodów katapleksji na tydzień, między 2 tygodniami początkowego okresu badania (od dnia 14. przed randomizacją do dnia 0., czyli dnia randomizacji) a 4 tygodniami okresu stabilnego leczenia pod koniec badania (od dnia 21. do 49. od randomizacji), stanowiła <b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b> w badaniu (WCR, ang. <i>weekly cataplexy rate</i> – tygodniowy wskaźnik epizodów katapleksji).</p> <p>Chorzy odnotowywali indywidualnie w dziennikach wszystkie epizody katapleksji definiowane jako nagłe i przejściowe (trwające od kilku sekund do kilku minut) epizody częściowej lub uogólnionej utraty napięcia mięśniowego wywołanej emocjami. Dla każdego chorego obliczano WCR końcowe (WCR<sub>k</sub>), mierzone podczas 4-tygodniowego okresu stabilnego leczenia i odpowiadające im WCR początkowe (WCR<sub>p</sub>), tj. mierzone w czasie 2 tyg. poprzedzających randomizację. Redukcję katapleksji mierzono jako wskaźnik <math>WCR_{k/p} = WCR_k / WCR_p</math>.</p> <p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano zmiany WCR w podgrupie chorych wyodrębnionych pod względem kontynuacji terapii przeciw katapleksji oraz odsetek chorych nieprawidłowo wysokim WCR na końcu badania (WCR<sub>k</sub> &gt;15; wartość ta stanowi niezwalidowaną</p>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>granice, odpowiadającą medianie badanej próby). Ponadto, na podstawie <i>EMA AR 2015</i> w ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano zmiany WCR w podgrupie chorych analizowanych pod względem dawki stosowanej w okresie stabilnego leczenia.</p> <p>Autorzy badania wskazali także, iż ocenie poddano dwa dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – zmianę w WCR określoną jako różnicę między 2-tygodniowym okresem leczenia i wartością z początku badania oraz zagregowany wynik drugorzędowych punktów końcowych (<i>z-score</i>), których nie przedstawiono w publikacji <i>Szakacs 2017</i>, ponieważ, mimo że odnotowano pozytywne wyniki, nie wnoszą one dodatkowych informacji do analizy wyników (zagregowany wynik dla skali ESS i MWT przedstawiono jedynie na podstawie danych z dokumentu <i>EMA AR 2015</i>).</p> <p>Zmianę w WCR względem wartości początkowych oraz częstość występowania wysokiego wskaźnika katapleksji na końcu badania (<math>WCR_k &gt; 15</math>) oceniano w czasie 7 tyg.</p> <p>Dodatkowo przedstawiono częstość występowania odpowiedzi wg WCR definiowanej jako redukcja WCR o <math>\geq 50\%</math>.</p>		
	<p><i>HARMONY III</i> (ab. konf. <i>Dauvilliers 2018</i>)</p>	<p>W badaniu oceniano zmianę w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji (całkowitych i częściowych) w czasie 52 tyg. wyrażoną w %.</p>		
	<p><i>Reinish 1995</i></p>	<p>Epizody katapleksji oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z katapleksją na początku badania.</p>		
<p>Czułość i uwaga</p>	<p><i>HARMONY I</i> (<i>Dauvilliers 2013</i>)</p>	<p>Ocena czujności i uwagi na podstawie testów MWT i SART (ang. <i>Sustained Attention to Response Test</i> – test podtrzymania uwagi) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Testy MWT i SART przeprowadzono w czterech sesjach podczas włączenia do badania (wizyta 3.) i pod koniec 8-tygodniowego etapu leczenia (wizyta 7.). W teście MWT (trwającym 40 min) zdolność do pozostania w stanie czuwania mierzono w minutach. Test SART, stanowiący laboratoryjny pomiar utrzymania uwagi, zawiera trzy wyniki dla różnych błędów: liczba naciśnięć przycisku nieprawidłowo (NO-GO), liczba pominiętych naciśnięć klawisza (GO) oraz suma tych 2 ocen (łącznie liczba błędów).</p>	<p>Im wyższy wynik uzyskany w teście MWT oraz im większa redukcja wyniku w teście SART, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Test MWT stanowi zwalidowane narzędzie służące do obiektywnej oceny EDS [<i>EMA AR 2015</i>]. Test SART stanowi obiektywne narzędzie pomiaru uwagi, m.in. u chorych z narkolepsją.</p> <p>Prawidłowa wartość uzyskana w teście MWT na końcu badania wynosi 8</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Oceniano zmiany względem wartości początkowych w czasie 8 tyg.		min. [EMA AR 2015, Littner 2005]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. W przypadku testu MWT nie została ona ustalona [Kallweit 2017a].
	<i>HARMONY CTP</i> (Szakacs 2017)	Ocena czujności na podstawie testu MWT stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Przeprowadzono cztery 40-minutowe sesje podczas wizyty 2. i 6. w badaniu. Oceniano zmianę względem wartości początkowych w czasie 7 tyg.		
	<i>Reinish 1995</i>	W badaniu oceniano m.in. wynik uzyskany w teście MWT przeprowadzonym w ramach dziennych badań nad snem. Wyniki oceniano zgodnie ze standardowymi kryteriami.		
Ogólna ocena stanu zdrowia	<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	Ocena ogólnego stanu zdrowia na podstawie skali PGO (ang. <i>Patient Global Opinion on Efficacy</i> – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności) oraz zmodyfikowanej skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression – Change</i> – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej) – wynik dot. katapleksji i EDS, stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniano częstość występowania poprawy w ww. skalach w czasie 8 tyg.	Im większa liczba chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C lub PGO, tym skuteczniejsze leczenie. Im niższy wynik w skali CGI-C lub PGO, tym skuteczniejsze leczenie.	Skala CGI-C nie stanowi zwalidowanego narzędzia pomiarowego do oceny katapleksji i EDS u chorych z narkolepsją. Można wnioskować, iż ich ocena za pomocą skal CGI-C i PGO jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją
	<i>HARMONY CTP</i> (Szakacs 2017, EMA AR 2015)	Ocena ogólnego stanu zdrowia na podstawie skali PGO oraz CGI-C – wynik dot. katapleksji i EDS, stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniano częstość występowania poprawy w ww. skalach (wynik ≤3 punkty w skali CGI-C oraz <3 punkty w skali PGO) oraz – na podstawie dokumentu EMA AR 2015 – zmiany wyniku w skali CGI-C.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Oceniano zmianę wyniku w skali CGI-C oraz częstość występowania poprawy w obu skalach w czasie 7 tyg.		lub bez. W przypadku skali CGI-C nie została ona ustalona [Kallweit 2017a].
Halucynacje i/lub paraliż przysenny	<i>HARMONY CTP</i> (Szakacs 2017)	Ocena tygodniowej częstości występowania halucynacji (liczba dni, w których chorych doświadczył halucynacji oceniana na podstawie dziennika chorego), stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniano zmianę względem wartości początkowych w czasie 7 tyg.	Im większa redukcja halucynacji i/lub paraliżu przysennego, tym skuteczniejsze leczenie.	Halucynacje i paraliż przysenny stanowią częste objawy obserwowane u chorych z katapleksją. Można wnioskować, iż ich ocena jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku.
	<i>HARMONY III</i> (ab. konf. Dauvilliers 2018)	Oceniano zmiany w częstości występowania halucynacji hipnagogicznych oraz paraliżu przysennego w czasie 52 tyg.		
	<i>Reinish 1995</i>	Halucynacje hipnagogiczne i paraliż przysenny oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z ww. objawami na początku badania.		
Nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia	<i>Reinish 1995</i>	Nocne przebudzenia, nastrój, czy ogólną ocenę stanu zdrowia oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z ww. objawami na początku badania.	Im większy odsetek chorych, u których odnotowano poprawę w stosunku do nocnych przebudzeń, nastroju, czy ogólnej oceny stanu zdrowia, tym skuteczniejsze leczenie.	Nocne przebudzenia stanowią częsty objaw obserwowany u chorych z katapleksją. Można wnioskować, iż ich ocena jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku.  Ocena nastroju oraz ogólna ocena stanu zdrowia zdają się być kluczowe w ocenie skuteczności terapii chorych na narkolepsję, jednak metoda ich oceny w badaniu <i>Reinish 1995</i> (ocena subiektywna) może nie być wystarczająca do wnioskowania na temat skuteczności leku i wymaga potwierdzenia za pomocą zwalidowanych metod służących ocenie ww.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				punktów końcowych (np. skal CGI-C, czy PGO).
<b>Bezpieczeństwo</b>				
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2011</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p style="text-align: center;"><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>⊗ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowane wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im krótszy czas trwania nocnych przebudzeń oraz im większa redukcja wyniku w skali BDI, tym większa korzyść z terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p> <p>Skala BDI jest zwalidowanym narzędziem służącym do oceny depresji. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie u chorych na narkolepsję [<i>Al-Yasiri 2013</i>].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul>		
	<p><i>HARMONY I</i> (<i>Dauvilliers 2013, EMA AR 2015</i>)</p>	<p>Podczas każdej wizyty odnotowywano wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Dodatkowe oceniano wyniki badań krwi (hematologiczne i chemiczne), parametry życiowe, EKG (badanie elektrokardiograficzne) i wyniki badań fizykalnych. Zespół odstawienia został zdefiniowany zgodnie z kryteriami DSM-4 (ang. <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> – kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych) jako wystąpienie dysforii oraz trzech z następujących objawów: zmęczenie, żywe i nieprzyjemne sny, bezsenność lub nadmierna senność, zwiększone łaknienie, opóźnienie psychoruchowe lub pobudzenie. Oceny dokonywano podczas rozmowy telefonicznej około 3 dni po zakończeniu leczenia, wyniki potwierdzono i zarejestrowano w bezpośrednim wywiadzie klinicznym podczas wizyty 8. (63 dni po randomizacji), koncentrując się na 1-tygodniowym okresie stosowania placebo.</p> <p>Na podstawie dokumentu <i>EMA AR 2015</i> oceniono także masę ciała uzyskaną w 8., jak i 9. tygodniu badania, podczas którego chorzy otrzymywali placebo.</p>		
	<p><i>HARMONY CTP</i> (<i>Szakacs 2017</i>)</p>	<p>Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa zostały ocenione i zarejestrowane podczas każdej wizyty w badaniu i obejmowały: zdarzenia niepożądane, ocenę parametrów życiowych, badania fizykalne, testy laboratoryjne, EKG i ocenę depresji za pomocą skali BDI (ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Skala Depresji Becka; wersja 13.). Zespół odstawienia został zdefiniowany zgodnie z kryteriami DSM-4, jako występowanie dysforii i dwóch lub więcej objawów (m.in.: zmęczenia, żywych i nieprzyjemnych snów, bezsenności lub nadmiernej senności, zwiększonego łaknienia, opóźnienia</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>psychoruchowego lub pobudzenia). Był oceniany podczas 1-tygodniowego okresu następującego po zakończeniu leczenia (okres przyjmowania PLC przez wszystkich chorych) i zarejestrowany podczas wizyty 7.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano w oparciu o dane odnotowane przez chorego i zostały zdefiniowane jako zdarzenia zagrażające życiu lub funkcjonowaniu chorego. Poszczególne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie w zależności od stopnia nasilenia zdarzenia.</p>		
	<p><i>HARMONY III</i> (EMA AR 2015, ab. konf. <i>Dauvilliers 2018</i>, ab. konf. <i>Dauvilliers 2017</i>)</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa oceniana okresowo przez niezależną radę monitorującą bezpieczeństwo stanowiła <b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b> w badaniu.</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</p>		
	<p><i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019</i>)</p>	<p>Raportowano zdarzenia niepożądane.</p>		
	<p><i>PASS</i> (ab. konf. <i>Plazzi 2018</i>)</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa stanowiła <b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b> w badaniu. Raportowano zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie.</p>		
	<p><i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> i ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i>)</p>	<p>Raportowano zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie.</p>		
	<p><i>Reinish 1995</i>, <i>Kallweit 2017</i>, <i>FDA Ritalin® label</i></p>	<p>W badaniu <i>Reinish 1995</i> zdarzenia niepożądane przedstawiono w sposób opisowy, bez podawania odsetków chorych, u których je odnotowano. Działania niepożądane raportowano na podstawie kart medycznych.</p> <p>Ocenę profilu bezpieczeństwa uzupełniono o dane z publikacji <i>Kallweit 2017</i>, umożliwiającą wskazanie dodatkowych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii MET oraz o dokument <i>FDA Ritalin® label</i>, na podstawie którego przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania MET oraz działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (jednakże dotyczą one</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zarówno chorych na narkolepsję, jak i ADHD (ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi) – zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla leku Ritalin®).		

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 2 publikacje EMA [*EMA RMP 2015, ChPL Wakix®*];
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports [*ADRReports 2022*];
- ⊗ 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*].

Dodatkowo, na podstawie dokumentu *EMA AR 2015* przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Wakix®.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 rekordy opisujące zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne. Zestawiono je w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

---



### 3.7. Ocena homogeniczności

Do porównania pitolisantu z metylofenidatem wykorzystano dane dla PIT pochodzące z badań jednoramiennych oraz jedno badanie dla MET (badanie *Reinish 1995*). Do porównania nie wykorzystano danych z badań randomizowanych dla PIT, z uwagi na znacząco krótszy okres obserwacji.

Badanie *Reinish 1995* w przeciwieństwie do badań jednoramiennych dla PIT było badaniem retrospektywnym z grupą kontrolną. Średni okres obserwacji w badaniu dla MET wynosił 66,5 tygodnia, natomiast w badaniach jednoramiennych wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji wynoszących 43,9 tyg. (ab. konf. *Kallweit 2019*<sup>53</sup>) oraz rocznego oraz dwuletniego okresu obserwacji tj. 52 i 104 tygodni (w pozostałych badaniach; w badaniu *CUP Germany* nie podano czasu trwania okresu obserwacji).

W badaniu dla MET analizowano niewielką grupę chorych (N=11), a w badaniach jednoramiennych dla PIT liczebność grup była istotnie większa (od 49 do 218 chorych), poza ab. konf. *Kallweit 2019*, gdzie analizie poddano 14 chorych. Do badania *Reinish 1995* włączano chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, niemniej jednak nie podano szczegółowych kryteriów diagnostycznych narkolepsji stosowanych przez autorów badania.

Badanie dla MET umożliwiło ocenę skuteczności tego leku w odniesieniu do większości kategorii punktów końcowych ocenianych dla PIT (nadmierna senność w ciągu dnia, epizody katapleksji, halucynacje i paraliż przysenny, czy profil bezpieczeństwa). Niemniej jednak w przypadku większości z ww. punktów końcowych niemożliwe było wykonanie wiarygodnego porównania z uwagi na odmienne definicje punktów końcowych czy metodę ich oceny. Z tego powodu porównanie przedstawiono w sposób opisowy, wskazując na wyniki uzyskane dla chorych stosujących PIT oraz MET, a w przypadku punktów końcowych, których nie oceniano w badaniach dla PIT – prezentowano wyniki dot. MET z badania *Reinish 1995*, w celu uzupełnienia informacji na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa leku.

Podsumowując, badanie *Reinish 1995* dla MET jest badaniem znacząco różniącym się od badań dla PIT, zarówno pod względem okresu obserwacji, metodyki badania jak i sposobie analizowania skutków stosowania ocenianej terapii, w związku z czym homogeniczność badań

---

<sup>53</sup> za okres obserwacji w badaniu przyjęto czas leczenia PIT

można ocenić jako bardzo niską. Wyżej wymienione ograniczenia obniżają wiarygodność przedstawionego zestawienia, jednakże stanowi ono najlepsze dostępne źródło danych dla porównania MET vs PIT.

### 3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (MB, DL) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego Wakix®* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5.1 i 3.5.2.;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊗ w przypadku badań *HARMONY I*, *HARMONY CTP* i *HARMONY III*, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej (odpowiednio *Dauvilliers 2013*, *Szakacs 2017*, *Dauvilliers 2019*), a także z dokumentów EMA (w tym ChPL), czy abstraktów konferencyjnych, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- ⊗ uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych okresów obserwacji;
- ⊗ przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);
- ⊗ nie ekstrahowano do tabel danych, dla których wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup lub w obu grupach łącznie, a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej;
- ⊗ z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku porównań parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Jedynie w przypadku, gdy wyniki te nie zostały zaprezentowane w badaniach, wykonywano obliczenia własne;

- ⊛ dla parametrów ciągłych, dla których w badaniach randomizowanych nie przedstawiono zmian względem wartości początkowych (np. w badaniu *HARMONY I*), w analizie wykorzystano wartości odnotowane na końcu badania. Postępowanie takie jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (rozdział 7.7.3.1.), wersja 5.1.0 [Higgins 2011];
- ⊛ w celu zachowania spójności jednostek między badaniami okres obserwacji wynoszący 12 miesięcy przeliczono na 52 tygodnie, a okres wynoszący 24 mies. na 104 tygodnie;
- ⊛ nie ekstrahowano wyników zbiorczych z kilku badań;
- ⊛ nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa z badania *HARMONY III* dla subpopulacji (publikacja *Dauvilliers 2019*), jedynie dla populacji całkowitej.

Ponadto, w celu wykonania zestawienia wyników pochodzących z badań jednoramiennych dla PIT oraz z badania *Reinish 1995*, ze względu na ograniczone dane umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MET, przyjęto założenie o przedstawieniu wszystkich możliwych wyników z badania *Reinish 1995* (uzupełnionych o informacje dot. bezpieczeństwa pochodzące z publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*) i w miarę możliwości, porównanie ich z wynikami z badań dla PIT w postaci tabelarycznego zestawienia wyników lub w postaci opisowej. Dla punktów końcowych ocenianych zarówno w badaniach jednoramiennych dla PIT, jak i w badaniu *Reinish 1995*, dla których niemożliwe było dokładne zestawienie wyników w postaci tabelarycznej, przedstawiano je w sposób opisowy, wskazując na wyniki uzyskane dla chorych stosujących PIT oraz MET. W przypadku punktów końcowych, które oceniano wyłącznie w badaniu *Reinish 1995*, a niemożliwe było ich porównanie z wynikami pochodzącymi z badań jednoramiennych dla PIT, przedstawiano dane z publikacji *Reinish 1995*, jako dodatkowe uzupełnienie informacji dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa MET. Wówczas prezentowano je w porównaniu z grupą kontrolną z badania, tj. z chorymi stosującymi selegilinę. W analizie nie uwzględniano wyników wyłącznie dla SEL, gdyż nie stanowi ona komparatora w niniejszej analizie.

### 3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *HARMONY I* oraz *HARMONY CTP* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 132).

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji oraz opisem utraty chorych, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, oceną punktów końcowych i wykluczeniem określono jako niskie. W przypadku podwójnie zaślepionego badania *HARMONY I*, autorzy badania wskazali, iż chorzy, którzy wcześniej otrzymali MOD mogli być świadomi tego, że otrzymywali ten lek z powodu odczuwalnych skutków jego działania, co mogło negatywnie wpłynąć na zaślepienie badania i odpowiedź niektórych chorych na zastosowaną terapię. W związku z powyższym, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji określono jako niejasne. Jednakże biorąc pod uwagę, iż w niniejszej analizie nie wykorzystano wyników dla porównania PIT vs MOD, tak w kontekście danych wykorzystanych w raporcie, ryzyko to można ocenić jako niskie. Z kolei, w badaniu *HARMONY CTP* jako niejasne określono ryzyko błędu związanego z raportowaniem. Przyczyną takiej oceny był brak przedstawionych wyników dla wskazanych przez autorów badania drugorzędowych punktów końcowych – zmiany w WCR, określonej jako różnica między 2-tygodniowym okresem leczenia i wartością z początku badania oraz zagregowanego wyniku drugorzędowych punktów końcowych (z-score), których nie przedstawiono w publikacji *Szakacs 2017*, ponieważ, mimo że odnotowano pozytywne wyniki stwierdzono, że nie wnoszą one dodatkowych informacji do analizy (zagregowany wynik dla skali ESS i MWT przedstawiono jedynie na podstawie danych z dokumentu *EMA AR 2015*).

Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>HARMONY I</i>		<i>HARMONY CTP</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
<b>Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)</b>	Badanie randomizowane, sekwencja losowa wygenerowana komputerowo przez firmę Creapharm i przesłana do firmy Lambda Plus za pomocą IWRS (ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny internetowy system odpowiedzi głosowej). Badacz w każdym ośrodku brał udział w poufnej alokacji danej dawki leku za pomocą IWRS.	Niskie ryzyko błędu	Badanie randomizowane, stratyfikacja względem ośrodka badawczego (liczba bloków: 4), z wykorzystaniem IWRS. Sekwencja randomizacyjna została wygenerowana komputerowo przez firmę Amatsi. Firma Unither Développement stworzyła kapsułki zawierające badany lek i PLC i przypisała leki do odpowiednich numerów oznaczających daną terapię. Badacze wręczyli chorym odpowiednie, ponumerowane pakiety z daną terapią, przy czym zarówno chorzy, jak i badacze	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>HARMONY I</i>		<i>HARMONY CTP</i>	
			zostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia.	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Sekwencja randomizacyjna wygenerowana komputerowo przez firmę Creapharm i przesłana do firmy Lambda Plus za pomocą IWRS. Badacz w każdym ośrodku brał udział w poufnej alokacji danej dawki leku za pomocą IWRS.	Niskie ryzyko błędu	Badanie randomizowane, stratyfikacja względem ośrodka badawczego (liczba bloków: 4), z wykorzystaniem IWRS. Sekwencja randomizacyjna została wygenerowana komputerowo przez firmę Amatsi.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Alokacja terapii została zaślepiena poprzez zastosowanie metody maskowania (ang. <i>double dummy</i> ). PIT, MOD i PLC podano w zapieczętowanych kapsułkach, które miały podobny wygląd i smak, i zawierały pół tabletki PIT w dawce 20 mg lub jedną tabletkę PIT w dawce 20 mg lub jedną tabletkę MOD w dawce 100 mg lub tylko laktozę (kapsułki PLC). Tabletki zawierające aktywne substancje zostały uzupełnione laktozą, aby odróżnić je od PLC. Jednakże, według autorów badania chorzy, którzy wcześniej otrzymali MOD mogli być świadomi tego, że otrzymywali ten lek z powodu odczuwalnych skutków jego działania, co mogło negatywnie wpłynąć na zaślepienie badania i odpowiedź niektórych chorych na zastosowaną terapię. Podwójne zaślepienie zostało utrzymane przez cały okres badania.	Niejasne/niskie ryzyko błędu <sup>54</sup>	Firma Unither Développement stworzyła kapsułki zawierające badany lek i PLC i przypisała leki do odpowiednich numerów oznaczających daną terapię. Badacze wręczyli chorym odpowiednie, ponumerowane pakiety z daną terapią, przy czym zarówno chorzy, jak i badacze zostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia. PIT i PLC podawano w zamkniętych kapsułkach, o podobnym wyglądzie i smaku, i zawierających jedną czwartą, pół, jedną lub dwie tabletki z PIT w dawce 20 mg lub samą laktozę (PLC). Firma Amatsi przetestowała metodę maskowania, która okazała się skuteczna. Podwójne zaślepienie zostało utrzymane przez cały okres badania.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego	Badanie podwójnie zaślepienie. Podwójne zaślepienie zostało utrzymane przez cały okres badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Podwójne zaślepienie zostało utrzymane przez cały okres badania. Analizę statystyczną wyników	Niskie ryzyko błędu

<sup>54</sup> biorąc pod uwagę, iż w niniejszej analizie nie wykorzystano wyników dla porównania PIT vs MOD, tak w kontekście danych wykorzystanych w raporcie, ryzyko to można ocenić jako niskie

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>HARMONY I</i>		<i>HARMONY CTP</i>	
głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)			wykonał niezależny zewnętrzny statystyk.	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Raportowano utratę chorych z badania oraz przyczyny utraty.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Raportowano utratę chorych z badania oraz przyczyny utraty.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Autorzy badania wskazali, iż ocenie poddano dwa dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – zmianę w WCR określoną jako różnicę między 2-tygodniowym okresem leczenia i wartością z początku badania oraz zagregowany wynik drugorzędowych punktów końcowych (z-score), których nie przedstawiono w publikacji <i>Szakacs 2017</i> , ponieważ, mimo że odnotowano pozytywne wyniki, nie wnoszą one dodatkowych informacji do analizy (zagregowany wynik dla skali ESS i MWT przedstawiono jedynie na podstawie danych z dokumentu <i>EMA AR 2015</i> ).	Niejasne ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

### 3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności

(95% CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku parametrów RD i MD, brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności zawierał wartość 0, a dla parametru OR, gdy 95% CI zawierał 1.

W celu oceny częstości występowania epizodów katapleksji w badaniach *HARMONY I* i *HARMONY CTP* autorzy badań posłużyli się parametrami określonymi jako WCR lub DCR. Przykładowo, w badaniu *HARMONY CTP* zmianę parametru WCR w obrębie grupy obliczano jako iloraz  $WCR_k$  (WCR mierzony w czasie 4 tygodni stosowania stabilnej dawki leku) i  $WCR_p$  (WCR mierzone podczas 2 tygodni poprzedzających randomizację). WCR przedstawiano w postaci średnich geometrycznych. W niniejszej analizie zmiany te określono zatem jako iloraz średnich wraz z geometrycznym odchyleniem standardowym (GSD, ang. *geometric standard deviation*). Natomiast w celu obliczenia różnic między grupami zastosowano parametr **rR** (ang. *rate ratio* – współczynnik częstości). Jak wskazano w badaniu *HARMONY CTP*, rR obliczano jako iloraz  $WCR_{k/p}$  w grupie badanej względem  $WCR_{k/p}$  w grupie kontrolnej. Parametr rR zastosowano także do obliczeń różnic między grupami odnośnie zmian w tygodniowej częstości występowania halucynacji w badaniu *HARMONY CTP*, gdyż autorzy badania wskazali, że dla tego punktu końcowego zastosowano ten sam model analizy jak dla pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. zmiany w średniej liczbie epizodów katapleksji na tydzień, między 2 tygodniami początkowego okresu badania a 4 tygodniami okresu stabilnego leczenia pod koniec badania). Biorąc pod uwagę złożoną metodykę obliczania parametru rR, w celu określenia istotności statystycznej różnic między grupami posłużono się przedstawionymi przez autorów badania p-wartościami, natomiast odstąpiono od jej określania w przypadku gdy p-wartości nie zostały przedstawione w badaniu.

Z kolei, dla parametrów takich jak MWT, czy SART, autorzy badań *HARMONY I* i *HARMONY CTP* przedstawiali zmiany w obrębie grupy również jako ilorazy średnich (średnich geometrycznych) wraz z GSD. Natomiast dla przedstawienia różnic między grupami, w celu odróżnienia od parametrów MD i rR wykorzystano parametr określony w niniejszej analizie jako **ratio**. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% CI dla wskaźnika zawierał wartość 1 (w odróżnieniu od MD (95% CI), gdzie brak istotnych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% CI przedział ufności zawierał 0).

W badaniu *HARMONY I*, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana w EDS ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni) zastosowano hipotezę *superiority* dla porównania badanej interwencji względem grupy PLC. Następnie, jeżeli w badaniu potwierdzono hipotezę *superiority*, założono stopniowe testowanie nie mniejszej skuteczności PIT względem MOD (hipoteza *non-inferiority*; delta wynosiła 2 punkty w skali ESS). W niniejszym raporcie nie przedstawiono jednakże wyników dla porównania PIT vs MOD, gdyż nie był to zdefiniowany komparator, natomiast wyniki dla porównania z PLC wykorzystano w ramach kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Porównanie PIT vs MET wykonano jedynie zestawiając wyniki z badań jednoramiennych dla PIT oraz badania *Reinish 1995* uzupełnionego o dane dot. bezpieczeństwa z publikacji *Kallweit 2017* i *FDA Ritalin® label*. W przypadku wyników całonocnego badania snu, które przedstawiono w postaci danych uzyskanych na początku i na końcu badania, zmiany względem wartości początkowych obliczano samodzielnie jedynie w przypadku gdy autorzy publikacji przedstawili p-wartość, co umożliwiło obliczenie MD (SD) dla grup zależnych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej



Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

---

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---

### 3.11. Ocena skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez na podstawie badania randomizowanego

Ocenę skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *HARMONY I* (publikacja *Dauvilliers 2013*, dokument *EMA AR 2015*, *ChPL Wakix®* oraz abstrakty konferencyjne *Thorpy 2018*, *Davis 2021a* i *Meskill 2021*). Okres obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni. Ocenie zostały poddane następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;
- ⊗ epizody katapleksji;
- ⊗ czujność i uwaga;
- ⊗ ogólna ocena stanu zdrowia<sup>55</sup>.

W badaniu *HARMONY I*, dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ocena zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni) testowano hipotezę *superiority* dla porównania PIT vs PLC.

Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, chyba że zaznaczono inaczej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

#### 3.11.1. Jakość życia

W czasie 8 tygodni trwania badania *HARMONY I* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do końcowych wyników jakości życia, ocenianych na podstawie kwestionariusza EQ-5D, chociaż w grupie PIT wynik ten był wyższy (73,8 punktów) niż w grupie PLC (70,2 punkty).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

---

<sup>55</sup> jak wskazali autorzy badania, odnotowano niewielką liczbę innych parametrów ocenianych w dziennikach wypełnianych przez chorego dot. snu (m.in. halucynacje, problemy ze snem), co uniemożliwiło wykonanie porównania między grupami

**Tabela 7.**  
**Ocena jakości życia dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I***

Badanie (publikacja)	OBS <sup>56</sup>	PIT		PLC		MD (95% CI)**	IS <sup>57</sup>
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
<b>Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ogółem) [punkty] – wynik końcowy</b>							
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	<b>8. tydz.</b>	73,8 (17,8)	31	70,2 (17,7)	30	3,60 (-5,31; 12,51)	NIE

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

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

### 3.11.2. Nadmierna senność w ciągu dnia

#### 3.11.2.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

Różnica między grupami PIT i PLC odnośnie obserwowanych zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni badania stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Odnotowano znamiennej statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na korzyść PIT, gdzie średnia redukcja wyniku w skali ESS wynosiła 5,8 punktu, natomiast w grupie PLC 3,4 punktu.

Istotność kliniczną (określoną jako MCID wynoszącą 3 punkty w skali ESS) odnotowano zarówno w przypadku różnic między grupami, jak i średnich zmian w obrębie poszczególnych grup.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 8.**  
**Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	Wielkość efektu^^	IS**
		Średnia (SD)***	N	Średnia (SD)***	N			
<b>Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]</b>								

<sup>56</sup> okres obserwacji

<sup>57</sup> istotność statystyczna

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	Wielkość efektu^^	IS**
		Średnia (SD)***	N	Średnia (SD)***	N			
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013, ab. konf. Meskill 2021)</i>	8 tyg.	-5,8 (6,2)	31	-3,4 (4,2)	30	-3,0 (-5,6; -0,4)^	0,61	TAK p=0,024

\*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

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

^według *EMA AR 2015* MD (95% CI) dla populacji EIT (ang. *extended intent to treat* – rozszerzona populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) wynosiła -3,0 (-5,6; -0,4), p=0,024, a dla populacji PP (ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania) wynosiła -3,7 (-6,6; -0,9), p=0,012, natomiast różnica średnich geometrycznych dla porównania PIT względem PLC wynosiła -3,3 (-5,83; -0,83); p<0,05 (analiza BOCF, ang. *Baseline Observation Carried Forward* – analiza metodą ekstrapolacji wyjściowej obserwacji)

w ab. konf. *Davis 2021b* przedstawiono wartość LSMD: -3,2 (p=0,026)

^^wielkość efektu (ang. *effect size*) obliczono metodą Cohens' d. Powszechnie przyjmuje się, że wartość 0,2 odpowiada małej wielkości efektu, 0,5 umiarkowanej wielkości efektu, a 0,8 dużej wartości efektu. Są to jednak wartości arbitralne i nie należy ich rygorystycznie interpretować [*Lakens 2013*].

### 3.11.2.2. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS

W analizie *post-hoc* odnotowano istotną statystycznie różnicę wskazującą na korzyść PIT względem PLC, w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów ( $\leq 10$  punktów w skali ESS na końcu badania) oraz normalizacji objawów lub ich klinicznie istotnej poprawie ( $ESS_k \leq 10$  lub  $(ESS_k - ESS_p) \geq 3$  punkty). Niskie wartości parametru NNT (4) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>ESS<sub>k</sub> ≤ 10 punktów*</b>									
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	14 (45,2)	31	4 (13,3)	30	5,35 (1,51; 19,03)	0,32 (0,11; 0,53)	4 (2; 10)	TAK
<b>ESS<sub>k</sub> ≤ 10 lub (ESS<sub>k</sub> - ESS<sub>p</sub>) ≥ 3 punkty**</b>									
<i>HARMONY I (EMA AR 2015)</i>	8 tyg.	22 (71,0)	31	13 (43,3)	30	3,20 (1,11; 9,22)	0,28 (0,04; 0,52)	4 (2; 25)	TAK

\*liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

\*\*analiza *post-hoc*

### 3.11.3. Epizody katapleksji

#### 3.11.3.1. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji wyrażona jako iloraz średnich

Dobowa częstość występowania epizodów katapleksji uległa zmianie wyrażonej jako  $DCR_{k/p}=0,38$  (redukcja o 65% wg *ChPL Wakix®*) w grupie badanej i 0,92 (redukcja o 10% wg *ChPL Wakix®*) w grupie PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie ( $p=0,034$ )<sup>58</sup> – analiza *post-hoc*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 10.**

**Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		rR (95% CI)*	IS**
		Iloraz średnich (GSD)***	N^^	Iloraz średnich (GSD)***	N^^		
Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji^							
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	0,38 (b/d)	20	0,92 (b/d)	14	0,38 (0,16; 0,93)	TAK p=0,034

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

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

\*\*\*zmiana ( $DCR_{k/p}$ ) została obliczona w badaniu jako iloraz wartości (średnich geometrycznych<sup>59</sup>) z końca ( $DCR_k$ ; między 49. a 56. dniem badania) i z początku ( $DCR_p$ ) badania

^analiza *post-hoc*

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

<sup>58</sup> według abstraktu konferencyjnego *Thorpy 2018* odnotowano 62% redukcję w epizodach katapleksji ocenioną jako WCR w grupie PIT ( $p=0,034$  dla porównania PIT vs PLC), jednakże wskazano, iż dane przedstawiono dla N=76 chorych

<sup>59</sup> ponieważ w tekście publikacji *Dauvilliers 2013* nie wskazano jakie średnie obliczano, uznano iż obliczano średnie geometryczne, na co wskazują dane z tabeli 2., dane z dokumentu *EMA AR 2015* (s. 99) oraz analogia do wyników WCR z badania *HARMONY CTP*

### 3.11.3.1. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji wyrażona jako średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

W badaniu *HARMONY I* średnia zmiana (redukcja) w dobowej częstości występowania katapleksji (DCR) była istotnie statystycznie i klinicznie wyższa w grupie PIT niż PLC w 8. tygodniu (-0,96 vs 0,35).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 11.**

**Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		IS
		Średnia zmiana*		Średnia zmiana*		
Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji						
<i>HARMONY I</i> (ab. konf. Davis 2021a)	8 tyg.	-0,96	17	0,35	11	TAK p=0,035

\*obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS)

### 3.11.4. Czujność i uwaga

Wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT w odniesieniu do oceny czujności na podstawie testu MWT ( $Ratio= 1,47$  (95% CI: 1,01; 2,14);  $p=0,044$ ). Co istotne, jak wskazują autorzy badania *HARMONY I*, w grupie PLC wyniki testu uległy redukcji względem wartości początkowych, natomiast w grupie PIT uległy one poprawie.

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania, liczba błędów NO-GO w teście SART zwiększyła się względem wartości z początku badania w grupie PLC i uległa redukcji w grupie PIT. Różnica między grupami dot. zmian tych wartości, była istotna statystycznie na korzyść PIT ( $p=0,038$ ).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie odnośnie zmian w liczbie błędów GO oraz dla wyniku ogółem w teście SART.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 12.

Zmiana w czujności i uwadze dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		PLC		Ratio (95% CI)*	IS**
			Iloraz średnich (GSD)***	N	Iloraz średnich (GSD)***	N		
Zmiana w czujności na podstawie testu MWT [min.]								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	Wynik ogółem	1,32 (b/d)	31	0,88 (b/d)	30	1,47 (1,01; 2,14)	TAK p=0,044
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów]								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	SART-NO-GO	0,82 (b/d)	31	1,0 (b/d)	30	0,81 (0,67; 0,99)	TAK p=0,038
		SART-GO	0,6 (b/d)	31	0,76 (b/d)	30	0,79 (0,56; 1,12)	NIE p=0,176
		Wynik ogółem	0,8 (b/d)	31	1,0 (b/d)	30	0,80 (0,64; 1,00)	NIE p=0,053

\*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

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

### 3.11.5. Ogólna ocena stanu zdrowia

W czasie 8 tygodni badania *HARMONY I* odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść PIT w odniesieniu do poprawy wyniku w skali PGO. Niska wartość NNT (4) świadczy o wysokiej sile interwencji.

Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C, dla domen oceniających katapleksję oraz EDS był wyższy w grupie PIT niż w grupie PLC, jednak różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję*									
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	9 (34,6)	26	6 (24,0)	25	1,68 (0,49; 5,69)	0,11 (-0,14; 0,35)	n/d	NIE
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS									



Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	<b>8 tyg.</b>	19 (73,1)	26	14 (56,0)	25	2,13 (0,66; 6,89)	0,17 (-0,09; 0,43)	n/d	NIE
<b>Poprawa wyniku w skali PGO</b>									
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	<b>8 tyg.</b>	24 (85,7)	28	14 (56,0)	25	4,71 (1,26; 17,66)	0,30 (0,06; 0,53)	4 (2; 17)	TAK

\*ocenie poddano wyłącznie chorych, którzy doświadczyli katapleksji w trakcie badania [EMA AR 2015]

### 3.12. Ocena skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją na podstawie badania randomizowanego

Analizę skuteczności PIT względem PLC w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją oceniono na podstawie randomizowanego badania *HARMONY-CTP*, w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni<sup>60</sup> (publikacja *Szakacs 2017*, dokument *EMA AR 2015* oraz *ChPL Wakix®*, a także informacje z abstraktów konferencyjnych *Thorpy 2018*, *Szakacs 2017*, *Davis 2021a* i *Meskill 2021*), na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;
- ⊗ epizody katapleksji;
- ⊗ czujność;
- ⊗ ogólna ocena stanu zdrowia;
- ⊗ halucynacje.

Należy mieć na uwadze, iż wyniki dla porównania z placebo przedstawiono w ramach kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT, gdyż w przeciwieństwie do MET, PLC nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

<sup>60</sup> wyniki uzyskane na końcu badania (k) – wyniki uzyskane na końcu 4-tygodniowego okresu stabilnego leczenia (od dnia 21. do 49. od randomizacji); początek badania (p) – 2 tyg. początkowego okresu badania przed randomizacją (od dnia 14. przed randomizacją do dnia 0., czyli dnia randomizacji)

### 3.12.1. Jakość życia

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami PIT i PLC.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 14.**  
**Zmiana w jakości życia na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)***	N	Średnia (SD)***	N		
Zmiana w jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ogółem) [punkty]							
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	-0,4 (b/d)	54	-0,1 (b/d)	51	-0,33 (-0,70; 0,03)	NIE p=0,075

\*wartość przedstawiona przez autorów badania; MD uzyskano na podstawie modelu liniowego dopasowanego względem wartości z początku badania

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

\*\*\*zmianę obliczono w badaniu jako różnicę wartości (średnich arytmetycznych) odnotowanych na końcu i na początku badania

### 3.12.2. Nadmierna senność w ciągu dnia

#### 3.12.2.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

Wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT w odniesieniu do oceny nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie Skali Senności Epworth. W grupie PIT redukcja wyniku w skali ESS wynosiła 5,4 punktu (zmiana istotna klinicznie (MCID=3 punkty)), natomiast w grupie PLC 1,9 punktu. Co więcej, wielkość efektu (ang. *effect size*) obliczoną metodą Cohens'd określono jako dużą.

Zaobserwowana różnica między grupami była także istotna klinicznie, gdyż wynosiła >3 punkty w skali ESS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 15.**
**Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	Wielkość efektu <sup>^^^</sup>	IS**
		Średnia (SD) <sup>***</sup>	N	Średnia (SD) <sup>***</sup>	N			
<b>Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]</b>								
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017, ab. konf. Meskill 2021)</i>	<b>7 tyg.</b>	-5,4 (4,3) <sup>^</sup>	54	-1,9 (4,3) <sup>^</sup>	51	-3,48 (-5,03; -1,92) <sup>^^</sup>	0,86	TAK p=0,0001

\*wartość przedstawiona przez autorów badania; MD uzyskano na podstawie modelu liniowego dopasowanego względem wartości z początku badania

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

\*\*\*zmianę obliczono w badaniu jako różnicę wartości (średnich arytmetycznych) odnotowanych na końcu i na początku badania

<sup>^</sup>SD uzupełnione na podstawie *EMA AR 2018*

<sup>^^</sup>według *EMA AR 2015* różnica średnich geometrycznych dla porównania PIT względem PLC wynosiła -3,41 (-4,95; -1,87); p<0,0001

w ab. konf. *Davis 2021b* przedstawiono wartość LSMD: -4,0 (p<0,001)

<sup>^^^</sup>wielkość efektu (ang. *effect size*) obliczono metodą Cohens' d. Powszechnie przyjmuje się, że wartość 0,2 odpowiada małej wielkości efektu, 0,5 umiarkowanej wielkości efektu, a 0,8 dużej wartości efektu. Są to jednak wartości arbitralne i nie należy ich rygorystycznie interpretować [*Lakens 2013*].

### 3.12.2.2. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS

Odnotowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem w skali ESS wynoszącym  $\leq 10$  punktów (normalizacja objawów) na końcu badania w grupie PIT (39,2% chorych) niż w grupie PLC (18,0% chorych). Podobną, istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT odnotowano w przypadku chorych z wynikiem ESS<sub>k</sub>  $\leq 10$  lub  $\geq 3$  punkty dla różnicy między wartością końcową a początkową w skali ESS (ESS<sub>k</sub>-ESS<sub>p</sub>), czyli wynikiem świadczącym o normalizacji objawów lub ich klinicznie istotnej poprawie. Niskie wartości NNT (odpowiednio 5 i 3) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 16.**
**Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>ESS<sub>k</sub> <math>\leq 10</math> punktów</b>									
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	<b>7 tyg.</b>	20 (39,2)	51	9 (18,0)	50	2,94 (1,18; 7,34)	0,21 (0,04; 0,38)	5 (3; 25)	TAK
<b>ESS<sub>k</sub> <math>\leq 10</math> lub (ESS<sub>k</sub>-ESS<sub>p</sub>) <math>\geq 3</math> punkty</b>									
<i>HARMONY CTP (EMA AR 2015)</i>	<b>7 tyg.</b>	35 (68,6)	51	17 (34,0)	50	4,25 (1,85; 9,76)	0,35 (0,16; 0,53)	3 (2; 7)	TAK

### 3.12.3. Epizody katapleksji

#### 3.12.3.1. Zmiana w liczbie epizodów katapleksji wyrażona jako iloraz średnich

Zmiana w średniej liczbie epizodów katapleksji na tydzień, między 2 tygodniami początkowego okresu badania, a 4 tygodniami okresu stabilnego leczenia pod koniec badania, stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. W grupie badanej zaobserwowano 75-procentową redukcję epizodów katapleksji (zmiana  $WCR_{k/p}=0,25$ ), natomiast w grupie PLC wynosiła ona 38% (zmiana  $WCR_{k/p}=0,62$ ). Wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na przewagę PIT nad PLC. Wielkość efektu PIT w porównaniu z PLC wyrażono za pomocą współczynnika częstości  $rR=0,51$  (95% CI: 0,44; 0,60);  $p<0,0001$ . Według *ChPL Wakix®* wielkość efektu PIT w porównaniu z PLC na podstawie modelu WCR w oparciu o ekstrapolację wyjściową obserwacji (BOCF) z efektem stałym w centrum wynosiła 0,581 (95% CI: 0,493; 0,686);  $p<0,0001$ .

Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym *Thorpy 2018*, istotna redukcja WCR została także potwierdzona w analizie dla podgrupy chorych z  $WCR>15$ , gdzie p-wartość dla porównania PIT vs PLC wyniosła  $p<0,0001$ , wskazując na różnicę istotną statystycznie.

Według autorów badania, analiza *post-hoc* wykazała, że efekt ten pozostał istotny statystycznie ( $p<0,0001$ ) w przypadku wszystkich podgrup chorych wyodrębnionych, w zależności od stosowanej dawki PIT w okresie stabilnego leczenia – 10 mg (N=7 chorych), 20 mg (N=9 chorych), 40 mg (N=35 chorych).

Autorzy badania wskazali, iż porównując WCR w obu grupach w każdym tygodniu badania, zaobserwowano znaczącą skuteczność PIT od 5. tygodnia, wzrastającą aż do ostatniego tygodnia badania ( $rR=0,37$  (95% CI: 0,07; 0,69)). Maksymalną zmianę WCR obserwowano po 1 miesiącu.

Ponadto jak wskazano w publikacji *Szakacs 2017*, średnia geometryczna wskaźnika  $WCR_{k/p}$  dla chorych, którzy stosowali jednocześnie leczenie przeciukataplektyczne ( $rR=0,49$  (95% CI: 0,31; 0,82), N=12) lub ich nie otrzymywali ( $rR=0,51$  (95% CI: 0,11; 2,28), N=93) nie różniły się znacznie między sobą ( $p_{\text{interaction}}=0,455$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Zmiana w tygodniowej częstotliwości występowania epizodów katapleksji na podstawie badania *HARMONY CTP*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	PIT		PLC		rR (95% CI)*	IS**
			Iloraz średnich (GSD)***	N	Iloraz średnich (GSD)***	N		
<b>Zmiana w tygodniowej częstotliwości występowania epizodów katapleksji</b>								
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	Ogółem	0,25 (b/d)	54	0,62 (b/d)	51	0,51 (0,44 <sup>^</sup> ; 0,60)	TAK p<0,0001 <sup>^^</sup>
<i>HARMONY CTP (EMA AR 2015)</i>		Chorzy stosujący PIT w dawce 20 mg w okresie stabilnego leczenia <sup>#</sup>	0,40 <sup>^^^</sup> (b/d)	b/d	0,89 <sup>^^^</sup> (b/d)	b/d	0,392 (0,270; 0,571)	TAK p<0,0001
		Chorzy stosujący PIT w dawce 40 mg w okresie stabilnego leczenia <sup>#</sup>	0,42 <sup>^^^</sup> (b/d)	b/d	0,89 <sup>^^^</sup> (b/d)	b/d	0,623 (0,510; 0,761)	TAK p<0,0001
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>		Chorzy stosujący jednocześnie leki przeciw katapleksji	b/d (b/d)	4	b/d (b/d)	8	0,49 (0,31; 0,82)	b/d
		Chorzy niestosujący jednocześnie leków przeciw katapleksji	b/d (b/d)	50	b/d (b/d)	43	0,51 (0,11; 2,28)	b/d

\*wartość przedstawiona przez autorów badania; rR ( $WCR_{k/p}$  w grupie PIT /  $WCR_{k/p}$  w grupie PLC) uzyskane na podstawie regresji Poissona po dopasowaniu względem wartości początkowych

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

\*\*\*dot. średnich geometrycznych; wartości 0 zastąpiono wartościami 0,1; zmiana ( $WCR_{k/p}$ ) została obliczona w badaniu jako iloraz  $WCR_k$  ( $WCR$  mierzony w czasie 4 tygodni stosowania stabilnej dawki leku) i  $WCR_p$  ( $WCR$  mierzone podczas 2 tygodni poprzedzających randomizację)

<sup>^</sup>w tabeli 2. w publikacji *Szakacs 2017* przedstawiono wartość 0,43, jednak wartość podana w tekście oraz w publikacji *EMA AR 2015* wskazują na 0,44

<sup>^^</sup>wielkość efektu PIT w porównaniu z PLC na podstawie modelu  $WCR$  w oparciu o BOCF z efektem stałym w centrum wynosiła 0,581 (95% CI: 0,493; 0,686); p<0,0001 [*ChPL Wakix®*]

<sup>^^^</sup>obliczenia własne na podstawie podanych w dokumencie *EMA AR 2015* wartości  $WCR_k$  (3,38 dla PIT 20 mg; 3,57 dla PIT 40 mg i 6,28 dla PLC) i  $WCR_p$  (8,42 dla PIT 20 mg; 8,46 dla PIT 40 mg i 7,09 dla PLC) – obliczono iloraz  $WCR_k$  i  $WCR_p$

<sup>#</sup>analiza *post-hoc*

### 3.12.3.2. Zmiana w liczbie epizodów katapleksji wyrażona jako średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

W badaniu *HARMONY CTP* średnia zmiana (redukcja) w tygodniowej częstotliwości występowania katapleksji (WCR) była istotnie statystycznie i klinicznie wyższa w grupie PIT niż PLC w 7. tygodniu (-6,5 vs -0,1).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 18.**

**Zmiana w tygodniowej częstotliwości występowania epizodów katapleksji na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		Wielkość efektu**	IS
		Średnia zmiana*		Średnia zmiana*			
Zmiana w tygodniowej częstotliwości występowania epizodów katapleksji							
<i>HARMONY CTP</i> (ab. konf. Davis 2021a, ab. konf. Meskill 2021)	7 tyg.	-6,5	54	-0,1	51	0,86	TAK p<0,001

\*obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS)

\*\*wielkość efektu (ang. *effect size*) obliczono metodą Cohens' d. Powszechnie przyjmuje się, że wartość 0,2 odpowiada małej wielkości efektu, 0,5 umiarkowanej wielkości efektu, a 0,8 dużej wartości efektu. Są to jednak wartości arbitralne i nie należy ich rygorystycznie interpretować [Lakens 2013].

### 3.12.3.3. Częstość występowania odpowiedzi wg WCR

Odpowiedź wg WCR tj. redukcja WCR o  $\geq 50\%$  występowała istotnie statystycznie częściej w grupie PIT niż PLC (66,7% vs 25,5%).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 19.**

**Częstość występowania odpowiedzi wg WCR na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Redukcja WCR o $\geq 50\%$									
<i>HARMONY CTP</i> (ab. konf. Davis 2021a)	7 tyg.	36 (66,7)	54	13 (25,5)	51	5,85 (2,51; 13,63)	0,41 (0,24; 0,59)	3 (2; 5)	TAK
Redukcja WCR o $\geq 25\%$									

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n* (%)	N	n* (%)	N				
<i>HARMONY CTP</i> (ab. konf. Davis 2021a)	7 tyg.	42 (77,8)	54	17 (33,3)	51	7,00 (2,94; 16,65)	0,44 (0,27; 0,61)	3 (2; 4)	TAK

\*obliczono na podstawie odsetka wskazanego w publikacji

### 3.12.3.4. Częstość występowania wysokiego wskaźnika katapleksji

Odsetek chorych z wysokim wskaźnikiem katapleksji na końcu badania ( $WCR_k > 15$ ) był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej (7,4% chorych) niż kontrolnej (53,5% chorych). Niska wartość NNT (7) świadczy o wysokiej sile interwencji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 20.**

**Częstość występowania wysokiego wskaźnika katapleksji na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>WCR<sub>k</sub> &gt; 15</b>									
<i>HARMONY CTP</i> (Szakacs 2017)	7 tyg.	4 (7,4)*	54	12 (23,5)	51	0,26 (0,08; 0,87)	-0,16 (-0,30; -0,03)	7 (4; 34)	TAK

\*w publikacji *EMA AR 2015* przedstawiono, iż wynik ten obserwowano u 3 (5,6%) chorych, różnica między grupami również była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ); nieznana jest przyczyna rozbieżności

### 3.12.4. Czujność

W czasie 7 tyg. trwania badania *HARMONY CTP* odnotowano znamienne statystycznie różnicę między grupami wskazującą na przewagę pitolisantu względem placebo, w odniesieniu do oceny czujności na podstawie testu MWT. Zmiana wyrażona jako iloraz średnich geometrycznych wyniosła w grupie PIT 1,95 min., natomiast w grupie PLC 1,06 min. Według autorów abstraktu konferencyjnego *Szakacs 2017* wynik MWT uległ poprawie o 95% w grupie PIT i o 6% w grupie PLC ( $p = 0,003$ ).

Jak wskazano w publikacji *EMA AR 2015*, zagregowany wynik (*z-score*) dla skali ESS i testu MWT wyniósł 0,97 (SD: 1,35) w grupie PIT oraz 0,22 (SD: 1,29) w grupie PLC. Autorzy publikacji nie wykonali porównania dla powyżej uzyskanych wartości, z tego powodu w niniejszym raporcie również odstąpiono od obliczenia różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
**Zmiana w czujności na podstawie badania HARMONY CTP**

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		Ratio (95% CI)*	IS**
		Iloraz średnich (GSD)***	N	Iloraz średnich (GSD)***	N		
Zmiana w czujności na podstawie testu MWT [min.]							
HARMONY CTP (Szakacs 2017)	7 tyg.	1,95 (b/d)	54	1,06 (b/d)	51	1,85 (1,24; 2,74)^	TAK p=0,003

\*wartość przedstawiona przez autorów badania; MD uzyskano na podstawie modelu liniowego wartości transformowanych logarymicznie z dopasowanego względem wartości z początku badania

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

\*\*\*dot. średnich geometrycznych; zmiana ( $MWT_k/MWT_p$ ) została obliczona w badaniu jako iloraz  $MWT_k$  i  $MWT_p$

^według ChPL Wakix® i EMA AR 2015 średnia geometryczna współczynników ( $MWT_k/MWT_p$ ) dla porównania PIT względem PLC wynosiła 1,8 (95% CI: 1,19; 2,71; p=0,005); nieznaną jest przyczyna rozbieżności

### 3.12.5. Ogólna ocena stanu zdrowia

#### 3.12.5.1. Zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia

Według EMA AR 2015 odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść PIT w średniej redukcji wyniku w skali CGI-C dot. katapleksji oraz EDS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 22.**  
**Zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia na podstawie badania HARMONY CTP**

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję [punkty]							
HARMONY CTP (EMA AR 2015)	7 tyg.	b/d (b/d)	54	b/d (b/d)	51	-0,95 (-1,36; -0,54)	TAK p<0,0001
Zmiana wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS [punkty]							
HARMONY CTP (EMA AR 2015)	7 tyg.	2,6 (1,1)	54	3,7 (1,4)	51	-0,99 (-1,45; -0,52)	TAK p<0,0001

\*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

#### 3.12.5.2. Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia

Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii PIT w odniesieniu do częstości występowania poprawy wyniku w skali CGI-C (domeny



oceniające katapleksję i EDS) oraz PGO. Niskie wartości NNT (odpowiednio 4, 3 i 3) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia na podstawie badania HARMONY CTP**

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję (wynik ≤3 punkty*)									
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	36 (66,7)	54	17 (33,3)	51	4,00 (1,78; 9,01)	0,33 (0,15; 0,51)	4 (2; 7)	TAK
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS (wynik ≤3 punkty*)									
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	37 (68,5)	54	12 (23,5)	51	7,07 (2,98; 16,80)	0,45 (0,28; 0,62)	3 (2; 4)	TAK
Poprawa wyniku w skali PGO (wynik <3 punkty)									
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	43 (79,6)	54	22 (43,1)	51	5,15 (2,17; 12,22)	0,36 (0,19; 0,54)	3 (2; 6)	TAK

\*EMA AR 2015

### 3.12.6. Halucynacje

Wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT względem PLC w odniesieniu do tygodniowej częstości występowania halucynacji. Zmiana wyrażona jako iloraz średnich geometrycznych wyniosła w grupie PIT 0,39, natomiast w grupie PLC 0,57.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 24.**  
**Zmiana w tygodniowej częstości występowania halucynacji na podstawie badania HARMONY CTP**

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		rR (95% CI)*	IS**
		Iloraz średnich (GSD)***	N	Iloraz średnich (GSD)***	N		
Zmiana w tygodniowej częstości występowania halucynacji							
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	0,39 (b/d)	54	0,57 (b/d)	51	0,50 (0,31; 0,83)	TAK p=0,007

\*wartość przedstawiona przez autorów badania; rR uzyskane na podstawie regresji Poissona po dopasowaniu względem wartości początkowych

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

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

### **3.13. Ocena bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez na podstawie badania randomizowanego**

Według *Cochrane Handbook* [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Oceny bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez dokonano na podstawie randomizowanego badania *HARMONY I* (publikacja *Dauvilliers 2013* oraz dokument *EMA AR 2015*). Okres obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni. Ocenie zostały poddane następujące punkty końcowe:

- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ masa ciała.

Należy mieć na uwadze, iż w tekście publikacji *Dauvilliers 2013* odnotowano rozbieżności względem danych zamieszczonych w tabeli 3., które wskazują, iż odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w tekście informacje wskazują, iż były to działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia. Za poprawne uznano dane przedstawione w tekście publikacji.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

#### **3.13.1. Działania niepożądane**

Wyłącznie u 1 (3,2%) chorego z grupy PIT odnotowano dyskomfort w jamie brzusznej zaklasyfikowany jako działanie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia. W grupie PLC nie odnotowano działań niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia.

Co istotne, u żadnego z chorych nie odnotowano zespołu odstawienia podobnego do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**

**Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania HARMONY I**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia*</b>									
<b>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</b>	<b>8 tyg.</b>	<b>Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem</b>	1 (3,2)	31	0 (0,0)	30	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)	NIE
		<b>Dyskomfort w jamie brzusznej</b>	1 (3,2)	31	0 (0,0)	30	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)	NIE
		<b>Limfadenopatia</b>	0 (0,0)	31	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
		<b>Nietypowe zachowanie</b>	0 (0,0)	31	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
		<b>Zaburzenia związane z uchem wewnętrznym</b>	0 (0,0)	31	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
	<b>9. tydz. **</b>	<b>Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy</b>	0 (0,0)	31	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE

\*w tekście publikacji *Dauvilliers 2013* odnotowano rozbieżności względem danych zamieszczonych w tabeli 3., które wskazują, iż odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w tekście informacje wskazują, iż były to działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia; przyczyna rozbieżności nie jest znana

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

### **3.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 26.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane*</b>									
<i>HARMONY I</i> ( <i>Dauvilliers 2013</i> )	8 tyg.	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	2 (6,5)	31	2 (6,7)	30	0,97 (0,13; 7,33)	-0,002 (-0,13; 0,12)	NIE

\*w tekście publikacji *Dauvilliers 2013* odnotowano rozbieżności względem danych zamieszczonych w tabeli 3., gdyż dane z tabeli wskazują, iż odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w tekście informacje wskazują, iż były to działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia; przyczyna rozbieżności nie jest znana

### **3.13.3. Zdarzenia niepożądane**

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 71,0% chorych z grupy PIT oraz 33,3% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. W obu grupach najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany był ból głowy. W grupie PIT często obserwowano także bezsenność, nudności oraz ból lub dyskomfort w jamie brzusznej. Pozostałe zdarzenia obserwowano u pojedynczych chorych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla oceny pojedynczych zdarzeń.

U żadnego z chorych nie odnotowano zespołu odstawienia podobnego do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy.

Według autorów badania, nie odnotowano znamiennych klinicznie różnic między grupami pod względem nasilenia objawów podmiotowych i ich poprawy. Ponadto, w obu grupach nie zaobserwowano zmian w wynikach badań krwi (chemicznych i hematologicznych) oraz w ocenie parametrów sercowo-naczyniowych w czasie trwania badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	22 (71,0)	31	10 (33,3)	30	4,89 (1,65; 14,47)	0,38 (0,14; 0,61)	2 (1; 7)	TAK
		Ból głowy	11 (35,5)	31	6 (20,0)	30	2,20 (0,69; 7,01)	0,15 (-0,07; 0,38)	n/d	NIE
		Bezsennaść	3 (9,7)	31	0 (0,0)	30	7,66 (0,77; 76,54)	0,10 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
		Nudności	2 (6,5)	31	2 (6,7)	30	0,97 (0,13; 7,33)	-0,002 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
		Ból lub dyskomfort w jamie brzusznej	2 (6,5)	31	0 (0,0)	30	7,40 (0,45; 121,11)	0,06 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		Zwiększenie masy ciała	1 (3,2)	31	2 (6,7)	30	0,47 (0,04; 5,44)	-0,03 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
		Biegunka	1 (3,2)	31	0 (0,0)	30	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Drażliwość	1 (3,2)	31	0 (0,0)	30	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	1 (3,2)	31	0 (0,0)	30	7,15 (0,14; 360,75)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Lęk	0 (0,0)	31	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>HARMONY I</i> (EMA AR 2015)	8. tydz.	Nieprawidłowy poziom eozynofilów	5 (16,1)**	31	2 (6,7)	30	2,69 (0,48; 15,10)	0,09 (-0,06; 0,25)	n/d	NIE
<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	9. tydz.*	Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	0 (0,0)	31	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

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

\*\*4 spośród tych przypadków określono jako hipoeozynofilię

### 3.13.4. Masa ciała

Na początku badania *HARMONY I* chorzy z grupy PIT mieli wyższą średnią masę ciała (90,9 kg) w porównaniu z chorymi z grupy PLC (81,0 kg). W 8. i 9. tygodniu badania, podczas którego chorzy otrzymywali placebo, masa ciała uległa zwiększeniu w obu grupach, przy czym nadal pozostawała ona nieznacznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Jak wskazano w publikacji *EMA AR 2015* zmiany w masie ciała pomiędzy ostatnią wizytą w ramach przydzielonego leczenia (w 8. tyg.) a wartościami z początku badania także nie różniły się statystycznie między grupami. Odnotowano umiarkowany wzrost średniej masy ciała między początkiem badania (wizyta 3.), a końcem leczenia (wizyta 7. w 8. tygodniu badania) w grupie PIT (wzrost o 1,6 kg) i PLC (wzrost o 3,7 kg).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**  
**Ocena masy ciała dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania *HARMONY I***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Masa ciała [kg] – wynik końcowy</b>							
<i>HARMONY I</i> ( <i>EMA AR 2015</i> )	8. tydz.	92,9 (23,1)	26	85,3 (21,1)	23	7,60 (-4,78; 19,98)	NIE***
	9. tydz.**	93,5 (23,2)	25	84,0 (18,9)	24	9,50 (-2,33; 21,33)	NIE

\*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych

\*\*dane ocenione podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

\*\*\*według autorów dokumentu *EMA AR 2015* różnice między grupami w odniesieniu do zmian masy ciała także nie były znamienne statystycznie

## 3.14. Ocena bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją na podstawie badania randomizowanego

Ocenę bezpieczeństwa PIT względem PLC u chorych na narkolepsję z katapleksją wykonano na podstawie badania *HARMONY CTP* (*Szakacs 2017*), względem następujących punktów końcowych:

- działania niepożądane;

- zdarzenia niepożądane;
- ocena depresji na podstawie skali BDI;
- nocne przebudzenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.14.1. Działania niepożądane

W czasie 7 tygodni trwania badania *HARMONY CTP* częstość występowania działań niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie PIT (ok. 28% chorych) niż PLC (ok. 12% chorych).

Jednakże, według autorów badania, większość z obserwowanych działań niepożądanych miała stopień nasilenia od łagodnego do umiarkowanego, z wyjątkiem 1 przypadku w grupie PIT – wystąpienia nudności o ciężkim stopniu nasilenia, które ustąpiły bez wystąpienia następstw, po odstawieniu PIT.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 29.**

**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Działania niepożądane</b>										
<i>HARMONY CTP</i> (Szakacs 2017)	7 tyg.	Działania niepożądane ogółem	15 (27,8)	54	6 (11,8)	51	2,88 (1,02; 8,16)	0,16 (0,01; 0,31)	6 (3; 100)	TAK
		Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem (nudności)	1 (1,9)*	54	0 (0,0)	51	6,99 (0,14; 352,83)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE

\*u chorego odnotowano nudności o ciężkim stopniu nasilenia, które ustąpiły bez wystąpienia następstw, po odstawieniu PIT

### 3.14.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupie PIT (ok. 35% chorych) i PLC (ok. 31% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (także dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych). Najczęściej obserwowanymi

---

zdarzeniami niepożądanymi (<10% w grupie) były: ból głowy w obu grupach, drażliwość, lęk i nudności w grupie PIT oraz senność w grupie PLC.

Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy odnotowano wyłącznie u 1 (2,0%) chorego z grupy kontrolnej.

Według autorów badania, nie odnotowano znamienych klinicznie różnic między grupami pod względem nasilenia objawów podmiotowych i ich poprawy. Ponadto, w obu grupach nie zaobserwowano zmian w wynikach badań krwi (chemicznych i hematologicznych) oraz w ocenie parametrów sercowo-naczyniowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---



**Tabela 30.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem*</b>	19 (35,2)	54	16 (31,4)	51	1,19 (0,53; 2,68)	0,04 (-0,14; 0,22)	NIE
		<b>Ból głowy</b>	5 (9,3)	54	5 (9,8)	51	0,94 (0,26; 3,46)	-0,01 (-0,12; 0,11)	NIE
		<b>Drażliwość</b>	3 (5,6)	54	1 (2,0)	51	2,94 (0,30; 29,23)	0,04 (-0,04; 0,11)	NIE
		<b>Lęk</b>	3 (5,6)	54	0 (0,0)	51	7,26 (0,74; 71,43)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE
		<b>Nudności</b>	3 (5,6)	54	0 (0,0)	51	7,26 (0,74; 71,43)	0,06 (-0,01; 0,13)	NIE
		<b>Senność</b>	1 (1,9)	54	3 (5,9)	51	0,30 (0,03; 3,00)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE
		<b>Apatia</b>	1 (1,9)	54	2 (3,9)	51	0,46 (0,04; 5,26)	-0,02 (-0,09; 0,04)	NIE
	<b>Zawroty głowy</b>	0 (0,0)	54	2 (3,9)	51	0,13 (0,01; 2,03)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE	
9 tydz.**	<b>Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy</b>	0 (0,0)	54	1 (2,0)	51	0,13 (0,00; 6,44)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE	

\*w tekście publikacji *Szakacs 2017* podano, iż zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 19 (35%) z 51 chorych z grupy PLC i 16 (31%) z 54 chorych z grupy PIT. Biorąc pod uwagę, iż podane w nawiasach odsetki nie odpowiadają liczbie chorych w danej grupie (np. odsetek dla 19 z 51 chorych wynosi 37,3%, nie 35%) oraz, że liczba poszczególnych zdarzeń niepożądanych wymienionych w tabeli jest wyższa w grupie PIT niż PLC, uznano iż wyższy wynik dla zdarzeń niepożądanych ogółem także należy przypisać grupie PIT

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

### 3.14.3. Ocena depresji na podstawie skali BDI

W czasie 7 tygodni trwania badania *HARMONY CTP* w grupie PIT zaobserwowano redukcję wyniku względem wartości z początku badania, dla zmiany nasilenia depresji w skali BDI o 1,8 punktu. W grupie PLC redukcja ta wynosiła 0,8 punktu. Obliczona wartość MD razem z 95% CI wskazuje na wynik nieistotny statystycznie. Jednak według autorów badania różnica między grupami była znamienna statystycznie ( $p=0,02^{61}$ ). Rozbieżność wyników może zapewne wynikać z zastosowania odmiennych metod statystycznych dla obliczenia różnicy między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 31.**  
**Zmiana w nasileniu depresji na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)***	N	Średnia (SD)***	N		
Zmiana nasilenia depresji na podstawie skali BDI [punkty]							
<i>HARMONY CTP (Szakacs 2017)</i>	7 tyg.	-1,8 (2,8)	50	-0,8 (2,4)	50	-1,00 (-2,02; 0,02)	NIE**

\*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych  
 \*\*według autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie ( $p=0,02$  ( $p<0,0001$  według danych z suplementu publikacji *Szakacs 2017*))  
 \*\*\*średnia zmiana wyrażona jako różnica między wartościami oznaczonymi na końcu i na początku badania

### 3.14.4. Nocne przebudzenia

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do zmiany w czasie trwania nocnych przebudzeń.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

<sup>61</sup>  $p<0,0001$  według danych z suplementu publikacji *Szakacs 2017*

**Tabela 32.**
**Zmiana w czasie trwania nocnych przebudzeń na podstawie badania *HARMONY CTP***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		PLC		MD (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana w czasie trwania nocnych przebudzeń [min.]							
<i>HARMONY CTP</i> (Szakacs 2017)	7 tyg.	-7 (31)	47	-20,4 (94,6)	43	13,40 (-16,23; 43,03)	NIE

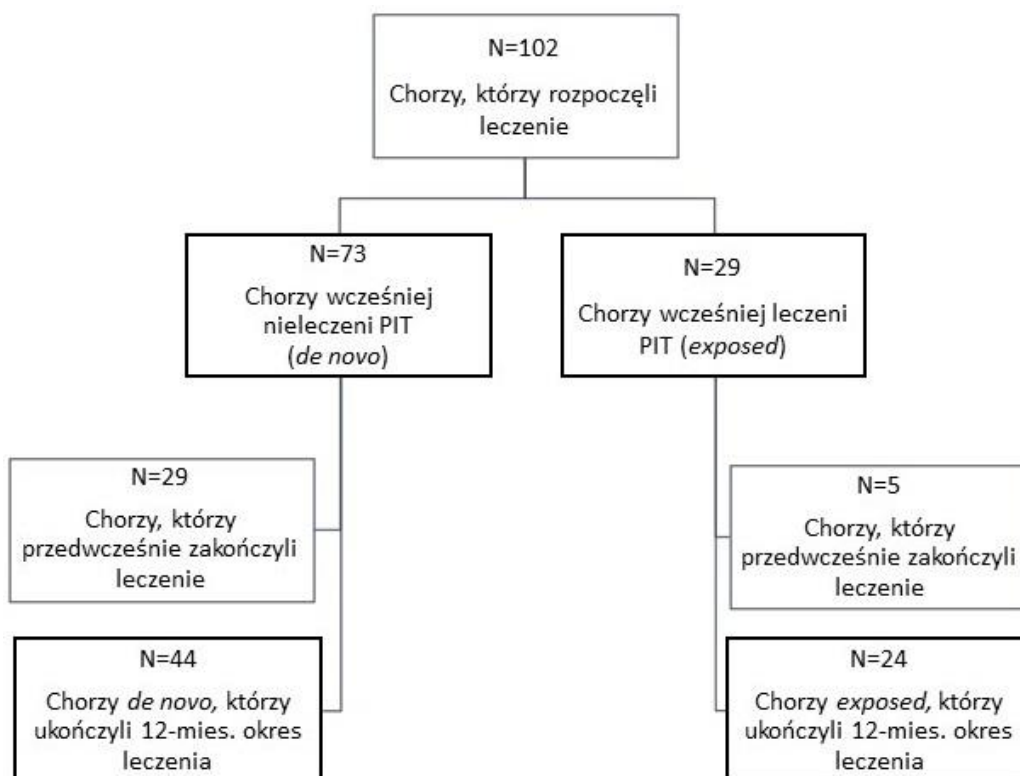
\*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych

\*\*średnia zmiana wyrażona jako różnica między wartościami oznaczonymi na końcu (średnia z wizyty 5. i 6.) i na początku badania

### 3.15. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu na podstawie badań jednoramiennych

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa PIT przedstawiono na podstawie nieopublikowanych w postaci pełnych tekstów danych pochodzących z następujących badań:

- jednoramiennego, eksperymentalnego, otwartego badania *HARMONY III*, którego wstępne wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 1 rok (planowany okres obserwacji wynosi 5 lat). Dla badania *HARMONY III* dostępne były wyniki dla chorych którzy otrzymali leczenie (dokument *EMA AR 2015* oraz abstrakty konferencyjne *Dauvilliers 2018*, *Dauvilliers 2017*, *Thorpy 2018*) oraz dla chorych, którzy otrzymali leczenie oraz ukończyli 12-miesięczny okres leczenia (publikacja *Dauvilliers 2019*). Wyniki skuteczności dla chorych, którzy otrzymali leczenie oraz chorych, którzy jednocześnie ukończyli 12-miesięczny okres leczenia przedstawiono z podziałem na podgrupy chorych wcześniej nieleczonych PIT (*de novo*) oraz podgrupy chorych wcześniej leczonych PIT (*exposed*). Wymienione kohorty chorych zaprezentowano na poniższym schemacie.



- ⊗ jednoramiennego badania *PEACE* (ab. konf. *Bauer 2019*), w którym przedstawiono wyniki dla analizy śródkresowej uzyskanej dla danych zebranych do października 2018 (dokładny okres obserwacji jest nieznany);
- ⊗ jednoramiennego, obserwacyjnego badania ab. konf. *Kallweit 2019*, w którym chorzy stosowali PIT przez średnio 10,2 mies., czyli 43,9 tyg. (zakres wynosił od pół roku do roku);
- ⊗ jednoramiennego, obserwacyjnego, otwartego badania *PASS* (ab. konf. *Plazzi 2018*), którego koniec zaplanowano na rok 2023, co określono w ramach RMP dla produktu leczniczego Wakix®. W analizie przedstawiono wstępne, nieliczne wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa PIT dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok;
- ⊗ jednoramiennego badania *CUP France* (ab. konf. *Arnulf 2017*), trwającego od 2014 r. do 2016 r. (założono, iż okres obserwacji wynosił około 2 lata). Do programu włączano chorych na narkolepsję lub hipersomnię idiopatyczną, natomiast w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dla chorych na narkolepsję;
- ⊗ jednoramiennego badania *CUP Germany* (ab. konf. *Hidalgo 2016* i *Hidalgo 2016a*), dla którego dane raportowano do 30.11.2015 r. oraz 31.03.2016 r. (dane dla analizy śródkresowej trwającego badania; nieznana jest data rozpoczęcia programu, przez co niemożliwe jest określenie okresu obserwacji);
- ⊗ jednoramiennego, obserwacyjnego badania ab. konf. *Triller 2020* z udziałem chorych, którzy nie stosowali wcześniej pitolisantu. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 104 tyg.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;
- ⊗ epizody katapleksji;
- ⊗ halucynacje i paraliż przysenny;
- ⊗ napady snu;
- ⊗ ogólna ocena stanu zdrowia;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ ocena depresji.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 3.15.1. Nadmierna senność w ciągu dnia

#### 3.15.1.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

##### **Badanie HARMONY III**

W publikacji *Dauvilliers 2019* przedstawiono wyniki dla chorych, którzy ukończyli 12-miesięczny okres leczenia (N=68).

W populacji ogólnej średnia zmiana (redukcja) wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wyniosła -4,6 (SE: 0,59) pkt. Po zastosowaniu metody *LOCF* w celu uzupełniania brakujących danych (tj. z uwzględnieniem chorych, którzy przerwali leczenie przed 12 mies.) zmiana wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych w populacji ogółem wyniosła -4,0 (SE: 0,49) pkt. Zmiana ta była istotna statystycznie.

Redukcja wyniku była istotna statystycznie niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na pitolisant. Redukcja wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych w podgrupie chorych wcześniej leczonych PIT i wcześniej nieleczonych PIT wyniosła odpowiednio -4,2 oraz -4,9 pkt.

Poprawę wyniku wg ESS obserwowano niezależnie od tego, czy chory był leczony pitolisantem w monoterapii, czy pitolisantem w skojarzeniu z innymi metodami leczenia narkolepsji, tj. hydroksymaślanem sodu, stymulantami lub lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi jako leki przeciwkataplektyczne. Poprawa wyniku była **istotna klinicznie** (zmiana o  $\geq 3$  pkt) we wszystkich podgrupach za wyjątkiem chorych wcześniej nieleczonych PIT, którzy w czasie badania stosowali PIT w skojarzeniu z hydroksymaślanem sodu. Należy jednak zauważyć, że liczba chorych w tej podgrupie była mała, co ograniczenia jednoznaczne wnioskowanie. Co istotne, najwyższą poprawę wyniku odnotowano u chorych wcześniej nieleczonych PIT, którzy w czasie badania stosowali PIT w monoterapii (-6,5 pkt.).

##### **Badanie CUP France**

Na podstawie badania *CUP France*, w którym wyniki dla ok. 2-letniego okresu obserwacji były dostępne dla 58 chorych na narkolepsję wykazano, że u 10 chorych wcześniej nieleczonych PIT, stosującym w ten lek w ramach monoterapii średni wynik w skali ESS na początku badania wynosił 16 punktów i uległ redukcji o 3,4 punkty. U 19 wcześniej nieleczonych

chorych, stosujących PIT w ramach terapii skojarzonej średni wynik w skali ESS na początku badania wynosił 15,8 punktów i uległ redukcji o 2,8 punktu. Natomiast wyniki dla 29 chorych leczonych wcześniej PIT wykazały, iż u chorych stosujących PIT w monoterapii (N=8) średni początkowy wynik w skali ESS wyniósł 16,3 punktu i uległ redukcji o 2,7 punktu, a u pozostałych chorych, leczonych produktem leczniczym Wakix® w skojarzeniu z innymi lekami (N=21) wynik ten wynosił na początku badania średnio 15 punktów i uległ redukcji o 1,3 punktu.

#### ***Badanie ab. konf. Triller 2020***

W badaniu ab. konf. *Triller 2020* średni wynik na początku badania w skali ESS wyniósł 16,2 pkt. i uległ redukcji o -3,6 pkt. w 24. miesiącu badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 33.**

**Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		PIT			
					Średnia (SE)	N	IS zmiany <sup>62</sup>	
HARMONY III (Dauvilliers 2019)	52 tyg. <sup>63</sup>	Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty] – analiza bez uzupełniania brakujących danych <sup>64</sup>	Ogółem		-4,6 (0,6)	68	TAK	
			Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )		-4,9 (0,7)	44	TAK p<0,001	
			Chorzy wcześniej leczeni PIT		-4,2 (1,1)	24	TAK p=0,001	
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali hydroksymaślan sodu**	Ogółem		-3,8 (1,7)	9	NIE
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )		-2,0 (1,7)	4	NIE p=0,320
				Chorzy wcześniej leczeni PIT		-5,2 (2,7)	5	NIE p=0,063
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty***	Ogółem		-3,7 (0,9)	18	TAK
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )		-3,7 (0,9)	14	TAK p=0,001
				Chorzy wcześniej leczeni PIT		-3,8 (3,1)	4	NIE p=0,312
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali l. przeciwkataleptyczne^	Ogółem		-4,5 (1,4)	11	TAK
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )		-3,6 (1,4)	7	TAK p=0,039

<sup>62</sup> jeśli nie podano p-value, istotność statystyczną określona na podstawie 95% przedziału ufności

<sup>63</sup> odpowiada 12 mies.

<sup>64</sup> analiza, dla chorych którzy ukończyli 12-miesięczny okres leczenia (n=68)



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		PIT				
					Średnia (SE)	N	IS zmiany <sup>62</sup>		
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	-6,0 (3,4)	4	NIE p=0,175		
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty i l. przeciwkataleptyczne <sup>^^</sup>	Ogółem	-4,2 (0,8)	10	TAK		
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	-4,7 (1,0)	6	TAK p=0,006		
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	-3,5 (1,3)	4	NIE p=0,077		
			Chorzy, którzy stosowali PIL w monoterapii	Ogółem	-5,4 (1,1)	29	TAK		
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	-6,5 (1,4)	17	TAK p<0,001		
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	-3,9 (1,7)	12	TAK p=0,048		
			Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty] – analiza z uzupełnieniem brakujących danych <sup>^^^</sup>	Ogółem	-4,0 (0,46)	98	TAK		
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	-3,9 (0,5)	69	TAK p<0,001		
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	-4,3 (1,0)	29	TAK p<0,001		
			<i>HARMONY III (EMA AR 2015, ab. konf. Dauvilliers 2018)</i>		Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]	Ogółem	-4,3 (b/d)	102	b/d
						Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	-4,9 (b/d)	73	TAK p<0,01*
						Chorzy wcześniej leczeni PIT	-4,2 (b/d)	29	b/d
<i>CUP France (ab. konf. Arnulf 2017)</i>	ok. 104 tyg.	Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]	Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> ), stosujący PIT w monoterapii	-3,4 (b/d)	10	b/d			
			Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> ), stosujący PIT w skojarzeniu z innymi lekami	-2,8 (b/d)	19	b/d			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	PIT		
				Średnia (SE)	N	IS zmiany <sup>62</sup>
			Chorzy wcześniej leczeni PIT, stosujący PIT w monoterapii	-2,7 (b/d)	8	b/d
			Chorzy wcześniej leczeni PIT, stosujący PIT w skojarzeniu z innymi lekami	-1,3 (b/d)	21	b/d
<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>104 tyg.</b>	Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]	Ogółem	-3,6 (b/d) <sup>&amp;</sup>	147	b/d

\*\*chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę hydroksymaślanu sodu

\*\*\*chorzy, którzy stosowali modafinil, metylofenidat lub mazindol

^chorzy, którzy stosowali hydroksymaślan sodu, SSRI (z powodu narkolepsji) lub klomipraminę

^^chorzy, którzy stosowali psychostymulanty (modafinil, metylofenidat lub mazindol) i l. przeciwkatalепtyczne (hydroksymaślan sodu, SSRI z powodu narkolepsji lub klomipraminę)

^^^brakujące dane imputowano wykorzystując metodę LOCF (ang. *last observation carried forward* – analiza metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji)

&obliczono na podstawie różnicy średniej wartości w 104 tyg. (24 mies.) i średniej wartości na początku badania

Na podstawie ab. konf. *Kallweit 2019* dokonano obiektywnej i subiektywnej oceny snu. Wykazano, iż wyniki uzyskane w całonocnym badaniu snu były podobne do obserwowanych na początku badania. Podobne wyniki zaobserwowano w ocenie kwestionariusza PSQI dla wyniku całkowitego. Jedynie w przypadku oceny wydajności snu odnotowano znamienne statystycznie wzrost wartości względem początku badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 34.**  
**Zestawienie wyników badań snu na podstawie badania jednoramiennego**

Badanie	OBS, średnia (zakres)	Punkt końcowy	PIT				Zmiana względem wartości początkowych*	IS zmiany **
			Początek badania		Koniec badania			
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wyniki całonocnego badania snu</b>								
ab. konf. <i>Kallweit</i> 2019	43,9 (26; 52)***	TST [godziny]	364,1 (b/d)	14	365,9 (b/d)	14	1,8 (b/d)	NIE
		Wydajność snu [%]	79,6 (b/d)	14	78,9 (b/d)	14	-0,7 (b/d)	NIE
		Wskaźnik wzbudzeń	17,2 (b/d)	14	18,1 (b/d)	14	0,9 (b/d)	NIE
<b>Wyniki w kwestionariuszu PSQI</b>								
ab. konf. <i>Kallweit</i> 2019	43,9 (26; 52)***	Wynik całkowity	8,9 (b/d)	14	9,1 (b/d)	14	0,2 (b/d)	NIE
		Wydajność snu	1,2 (b/d)	14	1,6 (b/d)	14	0,4 (b/d)	TAK p<0,05

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

\*\*informacje przedstawione przez autorów badania

\*\*\*okres leczenia

### 3.15.1.2. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS

#### **Badanie HARMONY III**

W publikacji *Dauvilliers 2019* przedstawiono wyniki dla chorych, którzy ukończyli 12-miesięczny (52 tyg.) okres leczenia (N=68).

W populacji całkowitej odsetek chorych z wynikiem w skali ESS  $\leq 10$  punktów w 52 tyg. badania wyniósł 36,8%. Z kolei u 64,7% chorych odnotowano wynik świadczący o uzyskaniu normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie ( $ESS_k \leq 10$  i/lub  $(ESS_k - ESS_p) \geq 3$  punkty).

Odsetek chorych z odpowiedzią w skali ESS świadczącą o uzyskaniu normalizacji objawów lub ich klinicznie istotnej poprawie ( $ESS_k \leq 10$  lub  $(ESS_k - ESS_p) \geq 3$  punkty) wyniósł według dokumentu *EMA AR 2015* 68,2% chorych – w źródle nie określono czy informacja ta dotyczy wszystkich chorych, którzy rozpoczęli leczenie (N=102) czy jedynie chorych, którzy ukończyli 12-mies. leczenia (N=68).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	PIT		
				n (%)	N	
HARMONY III (Dauvilliers 2019)	52 tyg.	ESS <sub>k</sub> ≤10 punktów <sup>65</sup>	Ogółem	25 (36,8)	68	
			Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	12 (27,3)	44	
			Chorzy wcześniej leczeni PIT	13 (54,2)	24	
		ESS <sub>k</sub> ≤10 lub (ESS <sub>k</sub> -ESS <sub>p</sub> ) ≥3 punkty <sup>66</sup>	Ogółem	44 (64,7)	68	
			Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	31 (70,5)	44	
			Chorzy wcześniej leczeni PIT	13 (54,2)	24	
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali hydroksymaślan sodu**	Ogółem	5 (55,6)	9
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	2 (50,0)	4
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	3 (60,0)	5
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty***	Ogółem	10 (55,6)	18
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	8 (57,1)	14
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	2 (50,0)	4
			Chorzy, którzy jednocześnie stosowali l. przeciwkataleptyczne <sup>^</sup>	Ogółem	8 (72,7)	11
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	5 (71,4)	7
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	3 (75,0)	4

<sup>65</sup> analiza dla chorych, którzy ukończyli 12-mies. okres leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa		PIT	
					n (%)	N
HARMONY III (EMA AR 2015)		ESS <sub>k</sub> ≤10 lub (ESS <sub>k</sub> -ESS <sub>p</sub> ) ≥3 punkty	Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty i l. przeciwkataleptyczne <sup>^^</sup>	Ogółem	8 (80,0)	10
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	5 (83,3)	6
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	3 (75,0)	4
			Chorzy, którzy stosowali PIL w monoterapii	Ogółem	18 (62,1)	29
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	13 (76,5)	17
				Chorzy wcześniej leczeni PIT	5 (41,7)	12
b/d				b/d (68,2) <sup>^^^</sup>	b/d	

\*w publikacji wskazano, iż oceniano (ESS<sub>p</sub>-ESS<sub>k</sub>) ≥3 punkty; biorąc pod uwagę zbieżność tego punktu końcowego z ocenianymi w innych badaniach uznano, iż jest to błąd w druku

\*\*chorzy, którzy otrzymali ≥1 dawkę hydroksymaślanu sodu

\*\*\*chorzy, którzy stosowali modafinil, metylofenidat lub mazindol

<sup>^</sup>chorzy, którzy stosowali hydroksymaślan sodu, SSRI (z powodu narkolepsji) lub klomipraminę

<sup>^^</sup>chorzy, którzy stosowali psychostymulanty (modafinil, metylofenidat lub mazindol) i l. przeciwkataleptyczne (hydroksymaślan sodu, SSRI z powodu narkolepsji lub klomipraminę)

<sup>^^^</sup>biorąc pod uwagę brak informacji o liczbie chorych, u których oceniano ten punkt końcowy, odstąpiono od obliczenia wartości „n”

### 3.15.1.3. Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

Na podstawie badania *CUP Germany* wykazano, iż do 30.11.2015 r. 30 (61,2%) z 49 chorych kontynuowało stosowanie PIT w ramach CUP i opisało zmianę EDS jako poprawę (ocena subiektywna oraz na podstawie skali ESS, w badaniu nie przedstawiono wartości liczbowych). Dla daty odcięcia 31.03.2016 r. wyniki te odnotowano u 37 (60,7%) z 61 chorych.

**Tabela 36.**

**Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			n (%)	N
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> )	Data odcięcia: 30.11.2015 r.	Poprawa w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie subiektywnej oceny oraz na podstawie skali ESS	30 (61,2)	49
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i> )	Data odcięcia: 31.03.2016 r.		37 (60,7)	61

### 3.15.2. Epizody katapleksji

#### 3.15.2.1. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji

W badaniu *HARMONY III* oceniano epizody katapleksji, które definiowano jako częściowe jeśli objawy hipotonii występowały głównie w obrębie twarzy i szyi lub powodowały opadanie górnej lub dolnej kończyny. Z kolei całkowite (uogólnione) epizody katapleksji definiowano jako hipotonię obejmującą całe ciało, prowadzącą do upośledzenia kontroli postawy lub upadku.

W publikacji *Dauvilliers 2019* dobową częstość katapleksji oceniano u chorych, którzy ukończyli 12 mies. leczenia oraz wypełnili dzienniczki w 12 mies. (N=44).

W okresie od początku badania do 12 miesiąca średnia dobową liczbą całkowitych oraz częściowych epizodów katapleksji uległa redukcji kolejno o 76% i 65%.

Wyniki dla podgrupy chorych z częściowymi (N=39) oraz podgrupy chorych z całkowitymi epizodami katapleksji (N=14) na początku badania przedstawiono w postaci zmiany wyrażonej jako iloraz średnich geometrycznych (parametr rR). W podgrupie chorych z częściowymi epizodami katapleksji na początku badania parametr rR dla zmiany częściowych katapleksji wyniósł 0,29 (95% CI: 0,16; 0,52), co świadczy o redukcji częściowych katapleksji o 71% w 12

mies. względem wartości początkowych. Z kolei w podgrupie chorych z całkowitymi epizodami katapleksji na początku badania parametr rR dla całkowitych katapleksji wyniósł 0,12 (95% CI: 0,04; 0,29), co świadczy o redukcji całkowitych katapleksji o 88% w 12. miesiącu względem wartości początkowych.

Wyniki dla pozostałych podgrup wyodrębnionych ze względu na dodatkowe terapie stosowane w skojarzeniu z pitolisantem były zbieżne, przy czym najkorzystniejsze wyniki uzyskano dla podgrupy chorych leczonych PIT w monoterapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 37.**  
**Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	PIT		
				Zmiana [%]	N	
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	52 tyg.	Średnia procentowa zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji	Całkowite epizody katapleksji	Ogółem	-76*	44
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> ), którzy stosowali PIT w monoterapii	80	15
			Częściowe epizody katapleksji	Ogółem	-65**	44
				Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> ), którzy stosowali PIT w monoterapii	82	15
			Całkowite + częściowe epizody katapleksji	Ogółem	-68	44

**Tabela 38.**  
**Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	PIT		IS zmiany
				rR* (95%CI)	N	
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	52 tyg.	Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji	Chorzy z całkowitymi epizodami katapleksji na początku badania	0,12 (0,04; 0,29)	14	TAK p <0,001
			Chorzy z częściowymi epizodami katapleksji na początku badania	0,29 (0,16; 0,52)	39	TAK p <0,001

\*wartość przedstawiona przez autorów badania; rR – stosunek średnich geometrycznych

**Tabela 39.**  
**Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		PIT		
				Zmiana <sup>66</sup> (95% CI)	N	
HARMONY III (Dauvilliers 2019)	52 tyg.	Średnia zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji	Całkowite epizody katapleksji	Ogółem	-0,25 (0,67; 0,17)*	44
			Całkowite epizody katapleksji – analiza z uzupełnieniem danych brakujących <sup>#</sup>	Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty <sup>^</sup>	-0,12 (-0,29; 0,06)	11
				Chorzy, którzy jednocześnie stosowali l. przeciwkatalепtyczne <sup>^^</sup>	-0,08 (-0,21; 0,05)	7
				Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty i l. przeciwkatalепtyczne <sup>^^^</sup>	-0,05 (-0,39; 0,28)	4
				Chorzy, którzy stosowali PIL w monoterapii	-0,41 (-1,30; 0,48)	21
			Częściowe epizody katapleksji	Ogółem	-0,49 (-1,09; 0,10)**	44
			Częściowe epizody katapleksji – analiza z uzupełnieniem danych brakujących <sup>#</sup>	Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty <sup>^</sup>	0,02 (-0,22; 0,25)	11
				Chorzy, którzy jednocześnie stosowali l. przeciwkatalепtyczne <sup>^^</sup>	-0,40 (-1,96; 1,16)	7
				Chorzy, którzy jednocześnie stosowali psychostymulanty i l. przeciwkatalепtyczne <sup>^^^</sup>	-0,74 (-1,87; 0,40)	4
				Chorzy, którzy stosowali PIL w monoterapii	-0,74 (-1,92; 0,43)	21

<sup>66</sup> średnia liczba katapleksji/dzień

---

\*od  $0,33 \pm SE: 0,25$  do  $0,08 \pm SE: 0,05$  na dzień

\*\* od  $0,77 \pm SE: 0,37$  do  $0,27 \pm SE: 0,08$  na dzień

^chorzy, którzy stosowali modafinil, metylofenidat lub mazindol

^chorzy, którzy stosowali hydroksymaślan sodu, SSRI (z powodu narkolepsji) lub klomipraminę

^^^chorzy, którzy stosowali psychostymulanty (modafinil, metylofenidat lub mazindol) i l. przeciwkataleptyczne (hydroksymaślan sodu, SSRI z powodu narkolepsji lub klomipraminę)

#brakujące dane imputowano wykorzystując metodę LOCF (ang. *last observation carried forward* – analiza metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji)

---

### 3.15.2.2. Zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji

W czasie 52 tygodni badania *HARMONY III* odnotowano redukcję WCR wynoszącą 75% w przypadku całkowitych epizodów katapleksji oraz 64% w przypadku epizodów częściowych.

W czasie 104 tygodni badania ab. konf. *Triller 2020* odnotowano redukcję WCR wynoszącą 31%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**  
Zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		PIT	
				Zmiana [%]	N
<i>HARMONY III</i> (ab. konf. <i>Dauvilliers 2018</i> )	52 tyg.	Zmiana w tygodniowej* częstości występowania epizodów katapleksji	Całkowite epizody katapleksji	-75**	102
			Częściowe epizody katapleksji	-64	102
ab. konf. <i>Triller 2020</i>	104 tyg.	Zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji	Ogółem	-31	147

\*określenie punktu końcowego jako „zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji” zdefiniowano na podstawie danych z ab. konf. *Thorpy 2018*, w którym autorzy wskazują, iż obliczano zmianę w WCR (w odróżnieniu od DCR)

\*\*według abstraktu konferencyjnego *Thorpy 2018* odsetek wynosił 76% dla N=104 chorych

### 3.15.3. Halucynacje i paraliż przysenny

Częstość występowania halucynacji hipnagogicznych i paraliżu przysennego uległa redukcji o odpowiednio 54% i 63% w czasie 52 tygodni trwania badania *HARMONY III*.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 41.**  
Zmiana w częstości występowania halucynacji i paraliżu przysennego na podstawie badań jednoramiennych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			Zmiana [%]	N
	52 tyg.	Zmiana w częstości występowania halucynacji hipnagogicznych	-54*	44

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			Zmiana [%]	N
<i>HARMONY III</i> (Dauvilliers 2019)		Zmiana w częstości występowania paraliżu przysennego	-63**	44

\*od  $0,13 \pm SE:0,06$  do  $SE:0,06 \pm 0,03$  na dzień; zmiana= $-0,06$  (95% CI  $-0,14; 0,01$ )

\*\* od  $0,16 \pm SE: 0,06$  do  $0,06 \pm SE: 0,04$  na dzień; zmiana= $-0,10$  (95% CI:  $-0,21; 0,00$ );  $p=0,023$

### 3.15.4. Napady snu

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**

**Zmiana dobowej liczby napadów sennych na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			Zmiana	N
<i>HARMONY III</i> (Dauvilliers 2019)	52 tyg.	Procentowa zmiana dobowej liczby napadów sennych (ang. <i>sleep attack</i> )	-27%	44*

\*chorzy, którzy wypełnili dzienniczki w 12 mies.

**Tabela 43.**

**Średnia zmiana dobowej liczby napadów sennych na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			Średnia zmiana (95%CI)	N
<i>HARMONY III</i> (Dauvilliers 2019)	52 tyg.	Średnia zmiana dobowej liczby napadów sennych (ang. <i>sleep attack</i> )	-0,37 (-0,80; 0,06)	44*

\*chorzy, którzy wypełnili dzienniczki w 12 mies.

### 3.15.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniach *PASS* oraz *CUP Germany* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W badaniu *HARMONY III* ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych. Wszystkie ciężkie TEAE określono jako niezwiązane z pitolisantem, z wyjątkiem jednego poronienia, które było prawdopodobnie związane z leczeniem.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 44.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			n (%)	N
<i>PASS</i> (ab. konf. <i>Plazzi 2018</i> )	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	84
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> )	Data odcięcia: 30.11.2015 r.		0 (0,0)	49
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i> )	Data odcięcia: 31.03.2016 r.		0 (0,0)	61
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	52 tyg.	Ciężkie TEAE	7 (6,9)	102

### 3.15.1. Ogólna ocena stanu zdrowia

#### 3.15.1.1. Zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia

W badaniu *HARMONY III* odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść PIT w średniej redukcji wyniku w skali CGI-C dot. katapleksji oraz EDS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 45.**

**Zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia na podstawie badania *HARMONY III***

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa*	n (%)	N
Poprawa wyniku w skali CGI-C (wynik=1,2 lub 3) [punkty]				
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	52 tyg.	Ogółem	63 (94,0)	67
		Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	41 (93,2)	44
		Chorzy wcześniej leczeni PIT	22 (95,7)	23

\*chorzy, którzy ukończyli 12-mies. okres leczenia

#### 3.15.1.2. Zmiana jakości życia wg EQ-5D VAS

Jakość życia oceniana wg EQ-5D VAS uległa poprawie zarówno w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych PIT (*de novo*) jak i chorych wcześniej leczonych PIT. Zmiana była istotna statystycznie dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych PIT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 46.**  
**Zmiana jakości życia wg EQ-5D VAS na podstawie badania *HARMONY III***

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa*	Średnia (SE)	N	IS zmiany
<b>Poprawa wyniku w skali CGI-C (wynik=1,2 lub 3) [punkty]</b>					
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers</i> 2019)	52 tyg.	Ogółem	6,8 (1,8)	68	TAK <sup>67</sup>
		Chorzy wcześniej nieleczeni PIT ( <i>de novo</i> )	9,1 (2,3)	44	TAK p<0,001
		Chorzy wcześniej leczeni PIT	2,7 (3,1)	24	NIE p=0,395

\*chorzy, którzy ukończyli 12-mies. okres leczenia

### 3.15.2. Zdarzenia niepożądane

Uzyskane dane wskazują, że w badaniu *HARMONY III* zarówno wyniki dot. skuteczności, jak i bezpieczeństwa były lepsze u chorych, którzy otrzymywali PIT w monoterapii w porównaniu z PIT stosowanym z innymi lekami przeciwnarkoleptycznymi.

W badaniu *HARMONY III* u 42,2% chorych TEAE były związane z leczeniem i obejmowały głównie zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia układu nerwowego. Odsetek chorych z TEAE związanymi z leczeniem był dwukrotnie większy w podgrupie chorych, którzy przyjmowali dodatkowo lek przeciwnarkoleptyczny. Spośród 5 (4,9%) odnotowanych przypadków depresji, 2 przypadki określono jako związane z leczeniem, podczas gdy 1 przypadek wystąpił po 1. dniu leczenia najniższą dawką (5 mg), a 2 pozostałe przypadki dotyczyły zaostrzenia wcześniej istniejącej depresji, dlatego uznano je za niezwiązane z leczeniem.

Ogółem, w ciągu 52 tygodni badania *HARMONY III* u 56,9% chorych leczonych PIT wystąpiły zdarzenia niepożądane (TEAE związane lub niezwiązane z leczeniem ogółem). Były to najczęściej: ból głowy, bezsenność, zwiększenie masy ciała, lęk, depresja czy nudności. Większość TEAE miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, przy czym TEAE o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u 14,7% chorych, a połowa z nich była związana z leczeniem tj. migrena (N=2), bezsenność (N=1), nieregularny sen (N=1), nudności (N=1), depresja (N=1), wysypka (N=1), zawroty głowy (N=1), zmniejszenie libido (N=1), przedwczesny wytrysk (N=1)

<sup>67</sup> jeśli nie podano p-value, istotność statystyczną określona na podstawie 95% przedziału ufności

oraz poronienie (N=1). Jak wskazano w publikacji *Dauvilliers 2019* u 6,9% chorych odnotowano zwiększenie masy ciała związane z badanym lekiem, jednak u większości chorych w trakcie stosowania PIT średnia masa ciała pozostała na stabilnym poziomie. Ponadto, w podgrupie 11 chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi (nadciśnienie, blok prawej gałęzi, wypadanie płątka zastawki mitralnej, zaburzenia rytmu serca), które odnotowano na początku badania, nie zidentyfikowano nowych specyficznych sygnałów związanych z bezpieczeństwem. Co istotne, *Rada Monitorowania Bezpieczeństwa Danych* nie wyraziła żadnych obaw dot. depresji podczas przeglądu danych, które przeprowadzano regularnie w celu oceny wszystkich zagrożeń związanych z leczeniem. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń w zakresie parametrów życiowych, badań fizykalnych, badań krwi i parametrów hematologicznych.

W badaniu *PEACE* odnotowano ból głowy u 8,2% chorych, lęk u 3,8% chorych oraz nudności u 3,4% chorych. Jak wskazali autorzy badania zdarzenia niepożądane miały w większości łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (99 na 103 zdarzenia) i zazwyczaj pojawiały się niedługo po rozpoczęciu leczenia.

W ciągu roku trwania badania *PASS* odnotowano 6 zdarzeń niepożądanych u 3 chorych. U 1 z chorych zaobserwowano ból stawów, ból głowy i nudności po 17 dniach od zażycia PIT. U kolejnego chorego odnotowano zmęczenie (w 87. dniu), a u ostatniego z chorych zaobserwowano ból stawów w obu kolanach.

W badaniu *CUP Germany* dla obu dat odcięcia odnotowano ból głowy u ok. 8% chorych, bezsenność u ok. 16% chorych oraz utratę apetytu/nudności u ok. 8% chorych w przypadku daty odcięcia: 30.11.2015 r. oraz u ok. 10% chorych dla daty odcięcia: 31.03.2016 r.

W czasie 104 tyg. badania ab. konf. *Triller 2020* najczęściej raportowano zaburzenia snu nocnego (29,3%), ból głowy (15,6%) oraz nudności (12,2%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>PASS</i> (ab. konf. <i>Plazzi 2018</i> )	<b>52 tyg.</b>	Zdarzenia niepożądane ogółem	3 (3,6)	84



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			n (%)	N
<i>PASS</i> (ab. konf. <i>Plazzi 2018</i> )		Ból głowy	1 (1,2)**	84
<i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019</i> )	<b>b/d^^</b>		17 (8,2)^	208
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> )	<b>Data odcięcia: 30.11.2015 r.</b>		4 (8,2)	49
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i> )	<b>Data odcięcia: 31.03.2016 r.</b>		5 (8,2)	61
<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>104 tyg.</b>		23 (15,6)^^^	147
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> )	<b>Data odcięcia: 30.11.2015 r.</b>	Bezsenność	8 (16,3)	49
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i> )	<b>Data odcięcia: 31.03.2016 r.</b>		10 (16,4)	61
<i>PASS</i> (ab. konf. <i>Plazzi 2018</i> )	<b>52 tyg.</b>	Nudności	1 (1,2)**	84
<i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019</i> )	<b>b/d^^</b>		7 (3,4)	208
<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>104 tyg.</b>		18 (12,2)^^^	147
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> )	<b>Data odcięcia: 30.11.2015 r.</b>	Utrata apetytu/nudności	4 (8,2)	49
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i> )	<b>Data odcięcia: 31.03.2016 r.</b>		6 (9,8)	61
<i>HARMONY III</i> (EMA AR 2015)	<b>52 tyg.</b>	Zwiększenie masy ciała możliwe związane z badanym lekiem	6 (5,9)	102
<i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019</i> )	<b>b/d^^</b>	Lęk	8 (3,8)	208
<i>PASS</i> (ab. konf. <i>Plazzi 2018</i> )	<b>52 tyg.</b>	Ból stawów	2 (2,4)**	84
		Zmęczenie	1 (1,2)	84
<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>104 tyg.</b>	Zaburzenia snu nocnego	43 (29,3)^^^	147
<b>TEAE (związane lub niezwiązane z leczeniem)</b>				
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	<b>52 tyg.</b>	TEAE związane lub niezwiązane z leczeniem ogółem	58 (56,9)	102
		TEAE o ciężkim nasileniu (związane lub nie związane z leczeniem)	15 (14,7)	102
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia (związane lub nie związane z leczeniem)	19 (18,6)	102
		Ból głowy	12 (11,8)	102
		Bezsenność	9 (8,8)	102
		Zwiększenie masy ciała	8 (7,8)	102
		Lęk	7 (6,9)	102
		Depresja	5 (4,9)***	102

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT	
			n (%)	N
		Drażliwość	4 (3,9)	102
		Nudności	5 (4,9)	102
		Zawroty głowy	4 (3,9)	102
		Wymioty	4 (3,9)	102
		Zaburzenia żółtądką I jelit	6 (5,9)	102
<b>TEAE związane z leczeniem</b>				
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	<b>52 tyg.</b>	TEAE związane z leczeniem ogółem	43 (42,2)	102
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	11 (10,8)	102
		Zaburzenia psychiczne	20 (19,6)	102
		Bezsenna	8 (7,8)	102
		Drażliwość	4 (3,9)	102
		Lęk	5 (4,9)	102
		Depresja	2 (2,0)	102
		Zaburzenia układu nerwowego	14 (13,7)	102
		Ból głowy	9 (8,8)	102
		Badanie diagnostyczne (zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała)	9 (8,8)	102
		Zwiększenie masy ciała	7 (6,9)	102
		Zaburzenia żółtądką I jelit	6 (5,9)	102

\*w ab. konf. *Dauvilliers 2018* wskazano, iż zdarzenie to wystąpiło u 9% chorych, przyjęto iż odsetek ten został zaokrąglony

\*\*zdarzenie wystąpiło u tego samego chorego 17 dni po zażyciu PIT

\*\*\*według *EMA AR 2015* nie można całkowicie wykluczyć związku między wystąpieniem depresji a zastosowaniem PIT

^w badaniu podano odsetek 8,1%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

^^w badaniu nie podano informacji na temat okresu obserwacji, wskazano jedynie, iż do czasu analizy śródkresowej (październik 2018 r.) 149 chorych ukończyło  $\geq 1$  mies., 65 chorych ukończyło  $\geq 3$  mies., a 3 chorych ukończyło  $\geq 6$  mies. leczenia

^^^obliczone na podstawie odsetka

### 3.15.3. Ocena depresji na podstawie skali BDI

W badaniu *HARMONY III* częstość występowania objawów depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BDI  $\geq 8$  pkt.) była stabilna w czasie badania (16,6% chorych na początku badania vs 19,1% chorych w 12. mies.). Również średni wynik wg skali BDI na początku oraz w 12. mies. badania utrzymywał się na zbliżonym poziomie (4,1 vs 3,8 pkt.).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 48.**  
**Zmiana w nasileniu depresji na podstawie badania *HARMONY III***

Badanie (publikacja)	OBS	PIT	
		%	N
Częstość występowania objawów depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BDI ≥8 pkt.)			
<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019</i> )	52 tyg.	19,1%	b/d

### 3.16. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET – zestawienie wyników

W ramach przeszukiwania baz medycznych w celu identyfikacji badań umożliwiających wykonanie porównanie pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET, odnaleziono wyłącznie jedną publikację – *Reinish 1995*, na podstawie której możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla porównania obu leków.

Retrospektywne, otwarte badanie *Reinish 1995* miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa selegiliny względem metylofenidatu u dorosłych chorych na narkolepsję<sup>68</sup>. W badaniu brało udział 11 chorych poddanych terapii selegiliną w średniej dawce 24 (SD: 2,2) mg/dobę oraz 11 dopasowanych chorych stosujących MET w średniej dawce 43 (SD: 6,3) mg/dobę. Czas trwania terapii selegiliną wynosił średnio 32,7 (SD: 8,3) tygodnia, natomiast MET 66,5 (SD: 28,1) tygodnia.

Biorąc pod uwagę długi okres obserwacji oraz metodykę badania *Reinish 1995*, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z badań jednoramiennych dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa PIT (badania *HARMONY III*, *PASS*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *CUP France*, *CUP Germany*). Jednakże, ze względu na odmienne definicje punktów końcowych zastosowane w badaniu *Reinish 1995* oraz badaniach jednoramiennych dla pitolisantu, wyniki porównania przedstawiono w postaci opisowej. Dodatkowo, mając na uwadze powyższe ograniczenia, w celu uzupełnienia danych dotyczących bezpieczeństwa metylofenidatu, przedstawiono informacje z publikacji *Kallweit 2017* (przegląd systematyczny mający na celu ocenę opcji terapeutycznych stosowanych u chorych w leczeniu narkolepsji) oraz *FDA Ritalin® label*.

Dla punktów końcowych ocenianych zarówno w badaniach jednoramiennych dla PIT, jak i w badaniu *Reinish 1995*, dla których niemożliwe było dokładne zestawienie wyników w postaci tabelarycznej, przedstawiano je w sposób opisowy, wskazując na wyniki uzyskane dla chorych stosujących PIT oraz MET. W przypadku punktów końcowych, które oceniano wyłącznie w badaniu *Reinish 1995*, a niemożliwe było ich porównanie z wynikami pochodzącymi z badań jednoramiennych dla PIT, przedstawiano wyniki z publikacji *Reinish*

---

<sup>68</sup> wyjątek stanowił jeden chory stosujący selegilinę w wieku 17 lat

1995, jako dodatkowe uzupełnienie wyników dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa MET. Wówczas prezentowano je w porównaniu z grupą kontrolną z badania – chorymi stosującymi selegilinę – lek przeciwdepresyjny<sup>69</sup>. Należy mieć na uwadze, iż niniejsze zestawienie obciążone jest licznymi ograniczeniami, stanowi jednak najlepsze dostępne źródło danych umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe zestawienie wyników.

### 3.16.1. Nadmierna senność w ciągu dnia

Wyniki dot. oceny nadmiernej senności w ciągu dnia podczas stosowania PIT zostały ocenione w badaniach jednoramiennych głównie na podstawie skali ESS. Wykazano w nich utrzymującą się skuteczność PIT stosowanego długoterminowo (do roku/2 lat) w odniesieniu do redukcji EDS. Zaobserwowano redukcję liczby punktów w skali ESS (przykładowo w badaniu *HARMONY III* w populacji ogółem odnotowano redukcję o 4,3 punkty w ciągu roku) oraz wysoki odsetek chorych z wynikiem w skali ESS świadczącym o uzyskaniu normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie (od ok. 37% do ok. 68% chorych). W ab. konf. *Kallweit 2019* dokonano obiektywnej i subiektywnej oceny snu. Wykazano, iż wyniki uzyskane w całonocnym badaniu snu były podobne do obserwowanych na początku badania. Podobne wyniki zaobserwowano w ocenie kwestionariusza PSQI dla wyniku całkowitego. Jedynie w przypadku oceny wydajności snu odnotowano znamienne statystycznie wzrost wartości względem początku badania.

W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali ESS w celu oceny nadmiernej senności w ciągu dnia, co uniemożliwia porównanie wyników z badaniami jednoramiennymi dla pitolisantu. Możliwe było jedynie zestawienie danych przedstawionych w ab. konf. *Kallweit 2019* dot. wyników uzyskanych podczas całonocnego badania snu, dla których nie odnotowano znamienych statystycznie zmian względem wartości początkowych dla oceny TST, wydajności snu czy wskaźnika wzbudzeń. Podobnie w badaniu *Reinish 1995* wskazano, że terapia MET nie wykazała znamienych statystycznie różnic w przypadku oceny zmian względem wartości początkowych dla parametrów snu tj.: poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu, ogólnym czasie trwania snu, wydajności snu, czy wyrażonym w

---

<sup>69</sup> również w badaniach dla PIT dozwolone było stosowanie leków przeciwdepresyjnych zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnych

procentach SPT w 1., 2., 3./4. stadium snu lub w stadium REM (ang. *rapid eye movement* – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych). Ponadto jak wskazali autorzy badania *Reinish 1995*, zarówno czas trwania terapii, jak i stosowana przez chorych dawka MET nie miała wpływu na uzyskane wyniki dot. latencji REM, czy zmian w stadiach snu na godzinę.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 49.**  
**Zestawienie wyników całonocnego badania snu na podstawie badania *Reinish 1995***

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	MET				Zmiana względem wartości początkowych, MD (SD)**	IS zmiany ***
			Początek badania*		Koniec badania			
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wyniki całonocnego badania snu</b>								
<i>Reinish 1995</i>	<b>66,5 (28,1) tyg.</b>	Latencja snu [min.]	5,5 (11,1)	11	7,8 (8,5)	11	2,3 (b/d)	NIE
		TST [godziny]	6,7 (0,9)	11	6,6 (1,3)	11	-0,1 (b/d)	NIE
		Wydajność snu [%]	88,5 (10,2)	11	85,2 (14,1)	11	-3,3 (b/d)	NIE
		Ruchy w czasie snu [liczba ruchów/ godzinę]	11,9 (5,7)	11	12,9 (5,5)	11	1,0 (b/d)	b/d
		Przebudzenia [liczba przebudzeń/ godzinę]	3,1 (2,1)	11	3,4 (2,6)	11	0,3 (b/d)	b/d
		Stadia snu [liczba stadiów/ godzinę]	11,6 (5,1)	11	13,1 (5,0)	11	1,5 (b/d)	NIE
		Latencja snu REM [min.]	54,3 (23,7)^	11	116,9 (78,3)	11	62,6 (95,1)	NIE p=0,054
		SPT czuwanie [%]	10,6 (9,5)	11	14,2 (13,5)	11	3,6 (b/d)	NIE
		SPT stadium 1. [%]	9,3 (6,5)	11	7,8 (4,7)	11	-1,5 (b/d)	NIE
		SPT stadium 2. [%]	49,7 (7,7)	11	50,1 (14,6)	11	0,4 (b/d)	NIE
		SPT stadium 3./4. [%]	12,7 (7,3)	11	13,0 (10,5)	11	0,3 (b/d)	NIE
		SPT stadium REM [%]	17,6 (6,4)	11	15,9 (7,1)	11	-1,7 (b/d)	NIE
<b>Wyniki całonocnego badania snu</b>								
ab. konf. <i>Kallweit 2019</i>	<b>43,9 (26; 52)</b>	TST [godziny]	364,1 (b/d)	14	365,9 (b/d)	14	1,8 (b/d)^^	NIE
		Wydajność snu [%]	79,6 (b/d)	14	78,9 (b/d)	14	-0,7 (b/d)^^	NIE
		Wskaźnik wzbudzeń	17,2 (b/d)	14	18,1 (b/d)	14	0,9 (b/d)^^	NIE

\*okres, podczas którego chorzy nie stosowali żadnego leczenia

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

\*\*\*istotność statystyczną zmian określono na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania

^informacje z tabeli 4. publikacji *Reinish 1995*. W tekście badania autorzy podają wartość 52,4 (23,7) min.; nieznana jest przyczyna rozbieżności

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

W jednoramiennym badaniu *CUP Germany* wykazano, iż do 30.11.2015 r. 61,2% chorych kontynuowało stosowanie PIT w ramach CUP i opisało zmianę EDS jako poprawę (ocena subiektywna oraz na podstawie skali ESS; w badaniu nie przedstawiono wartości liczbowych). Dla daty odcięcia 31.03.2016 r. wyniki te odnotowano u 60,7% chorych.

W badaniu *Reinish 1995* stopień nasilenia objawów, w tym EDS, również analizowano na podstawie subiektywnej oceny chorych, jednak nie uwzględniała ona wyników uzyskanych na podstawie skali ESS, jak w badaniu *CUP Germany*. W badaniu dla MET wykazano, iż u 4 (57,1%) chorych odnotowano poprawę, natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS w subiektywnej ocenie chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 50.**

**Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badań jednoramiennych oraz badania *Reinish 1995***

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	PIT/MET	
			n (%)	N
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016</i> )	Data odcięcia: 30.11.2015 r.	Poprawa w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie subiektywnej oceny oraz na podstawie skali ESS	30 (61,2)	49
<i>CUP Germany</i> (ab. konf. <i>Hidalgo 2016a</i> )	Data odcięcia: 31.03.2016 r.		37 (60,7)	61
<i>Reinish 1995</i>	66,5 (28,1) tyg.	Poprawa w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie subiektywnej oceny	4 (57,1)	7*
		Brak zmian/pogorszenie w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie subiektywnej oceny	3 (42,9)	7*

\*liczba chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji

### 3.16.2. Epizody katapleksji

W czasie 52 tygodni badania *HARMONY III*, w którym oceniano m.in. wpływ PIT na WCR, odnotowano iż uległy one redukcji wynoszącej 75% w przypadku całkowitych epizodów katapleksji oraz 64% w przypadku epizodów częściowych (N=102 chorych).

W badaniu *Reinish 1995* autorzy nie poddali analizie częstości występowania epizodów katapleksji, przez co niemożliwe było zestawienie wyników dla MET z wynikami dla PIT. W badaniu analizie poddano jedynie wyniki dot. subiektywnej oceny katapleksji u chorych z objawami katapleksji na początku badania. Wykazano, iż poprawę w odniesieniu do katapleksji odnotowano jedynie u 1 (25,0%) z 7 chorych stosujących MET, natomiast u 75,0% chorych odnotowano brak zmian lub pogorszenie w stosunku do tego objawu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie katapleksji na podstawie badania *Reinish 1995***

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy		MET	
				n (%)	N*
<i>Reinish 1995</i>	66,5 (28,1) tyg.	Subiektywna ocena katapleksji	Poprawa	1 (25,0)	4
			Brak zmian/pogorszenie	3 (75,0)	4

\*4 (57,1%) z 7 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji, raportowało objawy katapleksji przed rozpoczęciem terapii MET

### 3.16.3. Czujność

Na podstawie badania *Reinish 1995* możliwa była także analiza skuteczności MET w odniesieniu do oceny czujności na podstawie testu MWT. W jednoramiennych badaniach dla PIT nie przedstawiono wyników uzyskanych przez chorych w teście MWT, przez co niemożliwe jest porównanie obu terapii w kontekście wpływu na zachowanie czujności przez chorych. Jednakże w celu przedstawienia wpływu MET na ten punkt końcowy, zdecydowano o zaprezentowaniu wyników z badania *Reinish 1995*, w którym wyniki testu MWT porównywano względem grupy chorych stosujących selegilinę.

Wykazano, iż w porównaniu z terapią selegiliną, chorzy stosujący MET wykazywali znamienne statystycznie większą czujność. Wynik w teście MWT wyniósł średnio 18,4 min. w grupie MET vs 9,4 min. w grupie chorych stosujących selegilinę. Jak wskazali autorzy badania *Reinish 1995*, otrzymany wynik może częściowo odzwierciedlać błąd selekcji, gdyż 5 (45,5%) chorych z grupy SEL nie wykazało odpowiedzi lub zaobserwowano u nich brak tolerancji na wcześniejszą terapię lekami psychostymulującymi (metylofenidatem lub amfetaminą) stosowanymi w leczeniu narkolepsji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 52.**  
**Zmiana w czujności na podstawie badania *Reinish 1995***

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	MET		SEL		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w czujności na podstawie testu MWT [min.]							
<i>Reinish 1995</i>	MET: 66,5 (28,1) tyg.; SEL: 32,7 (8,3)	18,4 (1,9)	11	9,4 (4,8)	11	9,00 (5,95; 12,05)	TAK p<0,001

\*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych

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

### 3.16.4. Halucynacje i paraliż przysenny

Ocena wpływu PIT na częstość występowania halucynacji hipnagogicznych i paraliżu przysennego wykazała, iż objawy te uległy redukcji o odpowiednio 54% i 63% w czasie 52 tygodni trwania badania *HARMONY III*.

Z kolei, w badaniu *Reinish 1995*, ocenie nie poddano zmian w redukcji ww. objawów, co uniemożliwiło wykonanie zestawienia wyników z badaniem *HARMONY III*. Jedyne dostępne dane, dotyczą subiektywnej oceny wpływu terapii MET na poprawę/pogorszenie lub brak zmian w stosunku do halucynacji hipnagogicznych, czy paraliżu przysennego. Wykazano, że w przypadku halucynacji, poprawę odnotowano u 1 (33,3%) chorego, natomiast pogorszenie/brak zmian u 2 (66,7%) chorych. Z kolei, ocena paraliżu przysennego wykazała, iż poprawę lub pogorszenie/brak zmian odnotowano u takiego samego odsetka chorych stosujących MET – 50,0%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 53.**  
**Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie halucynacji i paraliżu przysennego na podstawie badania *Reinish 1995***

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy		MET	
				n (%)	N
<i>Reinish 1995</i>	66,5 (28,1) tyg.	Subiektywna ocena halucynacji hipnagogicznych	Poprawa	1 (33,3)	3*
			Brak zmian/pogorszenie	2 (66,7)	3*
		Subiektywna ocena paraliżu przysennego	Poprawa	2 (50,0)	4**
			Brak zmian/pogorszenie	2 (50,0)	4**

\*3 (42,9%) z 7 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji, raportowało halucynacje przed rozpoczęciem terapii MET

\*\*4 (57,1%) z 7 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji, raportowało paraliż przysenny przed rozpoczęciem terapii MET

### 3.16.5. Nocne przebudzenia, nastroj, ogólna ocena stanu zdrowia

Ocena pozostałych objawów narkolepsji, takich jak nocne przebudzenia, nastroj, czy ogólna ocena stanu zdrowia nie była możliwa na podstawie badań jednoramiennych dla pitolisantu. Jednakże w celu oceny wpływu MET na ww. objawy, przedstawiono wyniki dla porównania MET vs SEL. Odstąpiono jednakże od obliczania różnic między grupami i określania ich istotności statystycznej, gdyż jak wskazali autorzy badania *Reinish 1995*, ze względu na ograniczoną liczbę chorych w grupie MET, porównanie takie byłoby obciążone błędem.

W porównaniu z terapią SEL, w grupie MET odnotowano niższy odsetek chorych stwierdzających poprawę w ocenie nocnych przebudzeń (20,0% chorych w grupie MET vs 80,0% chorych w grupie SEL), czy nastroju (żaden z chorych w grupie MET vs 54,5% chorych w grupie SEL). Jedynie w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia zaobserwowano wyższy odsetek chorych, którzy określili swój stan jako poprawę w grupie MET (85,7%) w porównaniu z chorymi stosującymi SEL (72,7%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 54.**  
**Częstość występowania poprawy w wybranych objawach narkolepsji na podstawie badania *Reinish 1995***

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy		MET		SEL	
				n (%)	N	n (%)	N
<i>Reinish 1995</i>	<b>MET: 66,5 (28,1) tyg.; SEL: 32,7 (8,3)</b>	Subiektywna ocena nocnych przebudzeń	Poprawa	1 (20,0)	5*	6 (54,5)	11
			Brak zmian/pogorszenie	4 (80,0)	5*	5 (45,5)	11
		Subiektywna ocena ogólnego stanu zdrowia	Poprawa	6 (85,7)	7**	8 (72,7)	11
			Brak zmian/pogorszenie	1 (14,3)	7**	3 (27,3)	11
		Subiektywna ocena nastroju	Poprawa	0 (0,0)	7**	6 (54,5)	11
			Brak zmian/pogorszenie	7 (100,0)	7**	5 (45,5)	11

\*5 (71,4%) z 7 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji, raportowało nocne przebudzenia przed rozpoczęciem terapii MET

\*\*liczba chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji

### 3.16.6. Profil bezpieczeństwa

W badaniach dla PIT (*PASS*, *CUP Germany*) u żadnego z chorych nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W badaniu *HARMONY III* ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych.

Zdarzenia niepożądane (TEAE związane lub niezwiązane z leczeniem ogółem) wystąpiły ogółem u 56,9% chorych leczonych PIT w ciągu 52 tygodni badania *HARMONY III*. Były to najczęściej: ból głowy, bezsenność, zwiększenie masy ciała, lęk, depresja czy nudności. Spośród 5 (4,9%) odnotowanych przypadków depresji, 2 przypadki określono jako związane z leczeniem. W porównaniu z badaniem *HARMONY III*, w badaniu *PASS* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u znacznie niższego odsetka chorych (6 zdarzeń niepożądanych u 3 chorych), czego przyczyny można upatrywać w odmiennej metodyce badania *PASS*. W badaniu *CUP Germany* dla obu dat odcięcia odnotowano ból głowy u ok. 8% chorych, bezsenność u ok. 16% chorych oraz utratę apetytu/nudności u ok. 8% chorych w przypadku daty odcięcia: 30.11.2015 r. oraz u ok. 10% chorych dla daty odcięcia: 31.03.2016 r. W czasie 104 tyg. badania ab. konf. *Triller 2020* najczęściej raportowano zaburzenia snu nocnego (29,3%), ból głowy (15,6%) oraz nudności (12,2%).

W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono informacji na temat odsetków chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania MET. Przez co niemożliwe było zestawienie wyników dla porównania PIT vs MET. Wskazano jedynie, iż obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny stopień nasilenia oraz że u chorych najczęściej występowały: utrata łaknienia i ból głowy.

Na podstawie włączonego do analizy przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* wykazano, iż u chorych stosujących MET obserwowane są także tachykardia, nadciśnienie tętnicze, potliwość, kołatanie serca, drażliwość, nadpobudliwość, zmiany nastroju, utrata masy ciała, jadłowstręt i bezsenność. Często rozwija się także tolerancja na lek.

O wysokim potencjale uzależniającym i możliwości nadużycia metylofenidatu wspomniano także w dokumencie *FDA Ritalin® label*. Jest to istotne, gdyż nadużywanie leku może skutkować przedawkowaniem MET, a nawet zgonem. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza jego przewlekłe stosowanie. Z tego powodu konieczne jest dokładne obserwowanie chorych pod kątem wystąpienia niepokojących objawów wskazujących na rozwój uzależnienia. W dokumencie FDA wskazano także na następujące ostrzeżenia i środki ostrożności dot. stosowania MET:

- ⊗ ciężkie reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego – u dorosłych chorych stosujących leki psychostymulujące w rekomendowanych dawkach raportowano nagły zgon, udar i zawał mięśnia sercowego. W związku z powyższym należy unikać stosowania MET u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, a chorych stosujących MET należy obserwować pod kątem wystąpienia niepokojących objawów sugerujących chorobę serca;
- ⊗ wzrost ciśnienia krwi i tętna – chorych stosujących MET należy monitorować pod kątem wystąpienia nadciśnienia i częstoskurczu;
- ⊗ zaburzenia psychiczne – u chorych z psychozą podawanie MET może zaostrzyć objawy zaburzeń zachowania i myślenia, ponadto stosowanie MET może indukować wystąpienie epizodów mieszanych/maniakalnych oraz objawów psychotycznych. W związku z powyższym przed zastosowaniem MET należy ocenić chorych pod kątem wystąpienia ww. schorzeń;
- ⊗ priapizm – w związku ze stosowaniem MET zgłaszano przypadki długotrwałych i bolesnych erekcji, głównie podczas dłuższego stosowania lub zmiany dawki leku na wyższą oraz po odstawieniu MET. U takich konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane przedstawione w *FDA Ritalin® label*, raportowane podczas stosowania MET w ramach badań klinicznych, raportowane spontanicznie i opisane w literaturze. Ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie przez populację o niepewnej wielkości, nie zawsze było możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek. Ponadto, należy mieć na uwadze, iż lek Ritalin® wskazany jest do stosowania także u chorych z populacji pediatrycznej i u dorosłych chorych na ADHD, przez co wymienione działania niepożądane mogły dotyczyć także tej grupy chorych.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych metylofenidatem**

MET	
Działania niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne oraz obrzęk uszu, reakcje pęcherzowe, łuszczenie się skóry, wykwit skórny

	<b>MET</b>
	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie długotrwałego stosowania u dzieci
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, lęk, niepokój, pobudzenie, psychoza (czasami z omamami wzrokowymi i czuciowymi), obniżony nastrój, labilność, mania, dezorientacja i wpływ na libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, drżenie, dyskineza, w tym ruchy choreoatetotyczne, senność, drgawki, zaburzenia naczyniowo-mózgowe (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowie i choroby naczyniowe mózgu), zespół serotoninowy w połączeniu stosowania MET z lekami serotoninergicznymi, migreny
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie, trudności w akomodacji, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca, zwiększone ciśnienie krwi, zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, nagły zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego, bradykardia, skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	Marznięcie części dystalnych ciała, objaw Raynauda
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, ból gardła i krtani, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, od wzrostu aktywności transaminaz do ciężkiego uszkodzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, wypadanie włosów na głowie, rumień wielopostaciowy, plamica małopłytkowa, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wykwity polekowe o stałej lokalizacji
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, skurcze mięśni, rabdomioliza, ból mięśni, drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała (u dorosłych chorych na ADHD)

### 3.17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Wakix® oceniono na podstawie dokumentu *EMA AR 2015*. Na podstawie dowodów klinicznych wykazano, iż PIT charakteryzuje skuteczność w odniesieniu do oceny nadmiernej senności w ciągu dnia, zarówno na podstawie oceny subiektywnych, jak i obiektywnych punktów końcowych. Terapia PIT wpływa także korzystnie na redukcję epizodów katapleksji i poprawę jakości życia. Wyniki z badań o dłuższym okresie obserwacji zdają się potwierdzać długotrwały efekt terapeutyczny PIT, jednak w celu odpowiedniej oceny skuteczności leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu chorego, co opisano w obowiązującym *ChPL Wakix®*.

Uwzględnione w ocenie bezpieczeństwa badania kliniczne (w tym u osób zdrowych, czy z zastosowaniem PIT w innych niż analizowane wskazaniu) dostarczyły dowodów wskazujących na brak poważnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa terapii. Podczas stosowania PIT obserwowano przede wszystkim zaburzenia neuropsychiatryczne, które można uznać za spodziewane zdarzenia niepożądane wynikające z mechanizmu działania PIT, ponieważ receptory histaminowe H3 wykazują ekspresję prawie wyłącznie w ośrodkowym układzie nerwowym. W trakcie terapii PIT odnotowano także zdarzenia niepożądane z kategorii zaburzeń żołądka i jelit. Wykazano zależność między występowaniem zdarzeń niepożądanych a zastosowaną dawką leku. Z tego powodu zalecono stopniowe zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia PIT i w razie potrzeby jej redukcję, w zależności od indywidualnej reakcji chorego.

Wśród potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem PIT wymieniono zaburzenia płodności, wpływ leku na chore będące w ciąży i/lub karmiące piersią, możliwe ryzyko wystąpienia drgawek i kardiotoksyczności (wydłużenie odstępu QT). Informacje na ich temat będą ściśle monitorowane w ramach rutynowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. EMA wskazała także na konieczność dokładnego określenia wpływu leku na zmianę masy ciała chorych. Ze względu na mechanizm działania PIT (na receptory sigma) nie wykluczono także możliwego wpływu leku na rozwój depresji i uzależnienia. Wszystkie wymienione powyżej informacje zostały uwzględnione w odpowiednich sekcjach obowiązującego *ChPL Wakix®*. Wnioskodawcę zobowiązano także do dalszej oceny farmakokinetyki PIT.

**Na podstawie przedstawionych danych, EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka leku Wakix® stosowanego u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez za korzystny.**

Ze względu na fakt, iż lek Wakix® stosowany będzie przez chorych przewlekle, stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu długoterminowym będzie podlegał dalszej ocenie w ramach zaplanowanego badania PASS (jego krótką charakterystykę przedstawiono w rozdziale 3.18.2.3).

### **3.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ dokumentu EMA z 2015 r. podsumowującego plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Wakix® [EMA RMP 2015];
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix®* [ChPL Wakix®];
- ⊗ danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRReports 2022];
- ⊗ dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2022]
- ⊗ dokumentu FDA [FDA 2020].

#### **3.18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach EMA**

Na stronie EMA odnaleziono dokument wydany w 2015 r. podsumowujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Wakix®. Zamieszczono w nim szczegółowy opis działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze jego stosowanie. Zaznaczono, że RMP jest nieodłączną częścią sprawozdania z oceny publicznej EPAR (ang. *European Public Assessment Report* – europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego) i druków informacyjnych produktu leczniczego Wakix®.

W tabelach poniżej podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pitolisantu. Należy podkreślić, iż informacje przedstawione w poniższych tabelach dotyczące zidentyfikowanego, czy potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem PIT zostały zamieszczone w zaktualizowanych wersjach *ChPL Wakix®*.

Tabela 56.

**Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Wakix® – istotne zidentyfikowane ryzyka**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyka</b>		
<b>Bezsenna noc (problemy ze snem)</b>	Bezsenna noc zgłaszano często w badaniach klinicznych (u maksymalnie 10 chorych na 100 leczonych produktem leczniczym Wakix®, głównie w dawce od 18 do 36 mg na dobę). Większość przypadków miała charakter łagodny do umiarkowanego.	Produkt leczniczy Wakix® należy przyjmować rano podczas posiłku. Jeśli utrzymują się objawy bezsenności, dawkę należy zmniejszyć.
<b>Zaburzenia żołądkowe spowodowane wysokim stężeniem kwasów żołądkowych (nadkwaśność)</b>	Produkt leczniczy Wakix® może zwiększać kwasowość żołądka. Podczas badań klinicznych często zgłaszano zaburzenia żołądka (do 10 chorych na 100 leczonych produktem leczniczym Wakix®). Nie zgłaszano jednak wrzodów żołądka.	Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Wakix® u chorych z zaburzeniami żołądka związanymi z nadkwaśnością lub w przypadku jednoczesnego podawania z lekami podrażniającymi żołądek, takimi jak kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jeśli nadkwaśność utrzymuje się, można rozpocząć leczenie za pomocą inhibitorów pompy protonowej.
<b>Zaburzenia lękowe i depresja</b>	Zaburzenia lękowe i depresję zgłaszano często (u maksymalnie 10 chorych na 100 leczonych produktem leczniczym Wakix®). Związek przyczynowy pomiędzy ryzykiem wystąpienia depresji/lęku a stosowaniem produktu leczniczego Wakix® pozostaje niepewny, ponieważ działania niepożądane o charakterze zaburzeń psychicznych są częstymi schorzeniami współwystępującymi w narkolepsji.	Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Wakix® u chorych z poważnymi zaburzeniami lękowymi lub ciężką depresją w wywiadzie.
<b>Wzrost masy ciała</b>	Zwiększenie masy ciała zgłaszano niezbyt często (u maksymalnie 10 chorych na 1000 leczonych produktem leczniczym Wakix®).	Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Wakix® u chorych ze znaczną otyłością lub ciężką anoreksją. W przypadku znacznej zmiany masy ciała, leczenie powinno zostać ponownie ocenione przez lekarza.
<b>Zdarzenia niepożądane wynikające ze zwiększonej ekspozycji na lek Wakix® u chorych z zaburzeniami czynności nerek (niewydolność nerek)</b>	U chorych z zaburzeniami czynności nerek (stany od 2. do 4. zgodnie z międzynarodową klasyfikacją przewlekłej choroby nerek) wskaźnik ilości pitolisantu we krwi wzrósł o 2,5.	U chorych z zaburzeniami czynności nerek maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 18 mg.
<b>Zdarzenia niepożądane wynikające ze zwiększonej ekspozycji na lek Wakix® u chorych z zaburzeniami</b>	U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Childa-Pugh'a) ilość pitolisantu we krwi nie różniła się	Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z umiarkowanymi



Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyka</b>		
<b>czynności wątroby (niewydolność wątroby)</b>	od wartości u zdrowych ochotników. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) wskaźnik ilości pitolisantu we krwi wzrósł o 2,4.	zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć maksymalną dawkę dobową do 18 mg. Produkt leczniczego Wakix® nie należy stosować u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
<b>Interakcje z lekami będącymi inhibitorami CYP2D6</b>	Leki znane jako inhibitory CYP2D6 mogą znacząco zwiększać stężenie pitolisantu we krwi, jeśli są podawane razem z produktem leczniczym Wakix®. Inhibitory CYP2D6 blokują działanie enzymu CYP2D6, który jest częściowo odpowiedzialny za rozkład pitolisantu w organizmie. Są to: paroksetyna, fluoksetyna, wenlafaksyna, chinidyna, duloksetyna, bupropion, terbinafina i cynakalcet.	Produkt leczniczy Wakix® należy podawać ostrożnie, jeśli jest stosowany jednocześnie z inhibitorami CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [EMA RMP 2015]

**Tabela 57.**

**Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Wakix® – istotne potencjalne ryzyka i brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne informacje
<b>Istotne potencjalne ryzyka</b>	
<b>Zwiększona możliwość wystąpienia drgawek (potencjał prokonwulsyjny)</b>	W badaniach na zwierzętach zgłaszano wystąpienie drgawek po zastosowaniu wysokich dawek leku. W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek pogorszenia padaczki u chorego na tę chorobę. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężką padaczką.
<b>Płodność, ekspozycja podczas ciąży i karmienia piersią</b>	<p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Wakix® u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne (powodujące wady wrodzone). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Wakix® w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Lek może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych; dlatego należy stosować alternatywną metodę zapobiegania ciąży.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że pitolisant może przenikać do mleka matki. Dlatego karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem leczniczym Wakix®.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na parametry nasienia, bez znaczącego wpływu na zdolności rozrodcze samców oraz zmniejszenie odsetka żywych płodów u samic przyjmujących lek.</p>
<b>Nadużywanie i niewłaściwe używanie leków, uzależnienie od leków, efekt z odbicia</b>	Produkt leczniczy Wakix® wpływa na centralny układ nerwowy, dlatego istnieje potencjalne ryzyko nadużywania i niewłaściwego używania leku, uzależnienia od leku i efektu z odbicia (gdy objawy wracają po

Ryzyko	Dostępne informacje
<b>Istotne potencjalne ryzyka</b>	
	zaprzestaniu leczenia). W badaniach klinicznych nie zgłaszano oznak nadużywania i uzależnienia.
<b>Interakcje z lekami wykazującymi aktywność antagonistyczną wobec receptora histaminowego H1</b>	<p>Pitolisant stymuluje czuwanie poprzez wpływ na transmisję histaminergiczną w mózgu. Wszystkie substancje, które blokują transmisję histaminergiczną w mózgu, mogą osłabiać skuteczność produktu leczniczego Wakix®. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ trój- lub czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, klomipramina, mirtazapina);</li> <li>⊗ leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H1) przenikające barierę krew-mózg (np. maleinian feniraminu, chlorfeniramina, difenhydramina, prometazyne, mepiramina).</li> </ul>
<b>Wydłużenie odstępu QT (zmiana aktywności elektrycznej serca na EKG)</b>	Pitolisant powoduje wydłużenie odstępu QT w dawkach wyższych niż dawka terapeutyczna. W badaniach klinicznych nie stwierdzono wpływu na serce, w dawkach terapeutycznych. Chorzy z chorobami serca, stosujący inne leki wydłużające odstęp QT lub narażeni na arytmie (nieregularne bicie serca), stosujący leki zwiększające stężenie pitolisantu we krwi lub z ciężką niewydolnością nerek albo umiarkowaną niewydolnością wątroby powinni być uważnie monitorowani.
<b>Chorzy z polimorfizmem genetycznym CYP2D6 (genetycznie zmieniona aktywność enzymu o nazwie CYP2D6)</b>	Brak danych dotyczących chorych z genetycznie zmienioną aktywnością enzymu CYP2D6, który jest częściowo odpowiedzialny za rozkład pitolisantu w organizmie. Wiadomo jednak, że zmiana aktywności tego enzymu może wpływać na stężenie pitolisantu, ponieważ podawanie produktu leczniczego Wakix® razem z lekami blokującymi działanie CYP2D6 zwiększa 2-krotnie ilość pitolisantu we krwi.
<b>Brakujące informacje</b>	
<b>Długoterminowe bezpieczeństwo</b>	Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa produktu leczniczego Wakix® są obecnie ograniczone. Planowane jest badanie w celu zebrania informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa.
<b>Populacja pediatryczna</b>	Produkt leczniczy Wakix® nie był badany u chorych w wieku poniżej 18. r.ż. Plan badań pediatrycznych ma na celu zbadanie stosowania pitolisantu u dzieci w wieku od 6. do 18. r.ż.
<b>Chorzy z ciężką chorobą sercowo-naczyniową</b>	Produktu leczniczego Wakix® nie badano u chorych z ciężką chorobą sercowo-naczyniową.
<b>Chorzy z ciężką depresją i poważnymi zaburzeniami lękowymi</b>	Produktu leczniczego Wakix® nie badano u chorych z ciężką depresją i poważnymi zaburzeniami lękowymi.
<b>Chorzy z niewydolnością nerek</b>	Produktu leczniczego Wakix® nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min).
<b>Chorzy z niewydolnością wątroby</b>	Produktu leczniczego Wakix® nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).
<b>Interakcje farmakokinetyczne</b>	Istnieją ograniczenia dotyczące informacji o potencjalnych interakcjach z innymi lekami. Planowane są dodatkowe badania w celu zebrania informacji na temat interakcji farmakokinetycznych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [EMA RMP 2015]

W dalszej części dokumentu przedstawiono listę zaplanowanych badań klinicznych, które są częścią planu rozwojowego dla produktu leczniczego Wakix® po wprowadzeniu go do obrotu. Wśród nich znalazły się badania mające na celu ocenę właściwości farmakokinetycznych leku, czy interakcji pitolisantu z innymi substancjami, badania w populacji pediatrycznej oraz

badanie P15-11, mające na celu zebranie informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa produktu leczniczego Wakix® stosowanego w praktyce klinicznej przez ponad 5 lat. Ostateczne wyniki z badania mają zostać złożone w 2023 r. (badanie to zostało także wymienione w *ChPL Wakix®* (rozdział 3.18.2) natomiast wstępne, nieliczne wyniki dla 52 tygodni trwania badania przedstawiono w rozdziale 1.1).

## **3.18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

### **3.18.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### Zaburzenia psychiczne

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant chorym z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, takimi jak poważne zaburzenia lękowe lub ciężka depresja z ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych. U chorych z chorobami psychicznymi w wywiadzie leczonych pitolisantem zgłaszano występowanie myśli samobójczych.

#### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant chorym z zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha). Dawkowanie należy odpowiednio dostosować.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

U chorych przyjmujących pitolisant stwierdzono działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądka i jelit, dlatego też należy zachować ostrożność, podając ten lek chorym z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi związanymi z nadkwaśnością lub w przypadku jednoczesnego podawania środków podrażniających żołądek, takich jak kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.

#### Zaburzenia odżywiania

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant chorym ze znaczną otyłością lub ciężką anoreksją. W przypadku znacznej zmiany masy ciała leczenie powinno być ponownie ocenione przez lekarza.

---

### Zaburzenia kardiologiczne

W dwóch badaniach wpływu pitolisantu na odstęp QT, podawanie supratherapeutycznych dawek pitolisantu (od 3 do 6 razy większych niż dawka lecznicza, tzn. od 108 mg do 216 mg) spowodowało wydłużenie odstępu QTc w stopniu łagodnym lub umiarkowanym (10-13 ms). W badaniach klinicznych podczas stosowania leczniczych dawek pitolisantu nie stwierdzono specyficznych sygnałów bezpieczeństwa dotyczących serca. Niemniej jednak należy dokładnie monitorować chorych z chorobą serca, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT lub zwiększające ryzyko zaburzeń repolaryzacji, chorych przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze znacznie zwiększające wskaźnik  $C_{max}$  (ang. *maximum concentration* – stężenie maksymalne) i AUC (ang. *area under the curve* – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) pitolisantu oraz chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

### Padaczka

Wystąpienie drgawek stwierdzono po zastosowaniu wysokich dawek leku w modelach zwierzęcych. W badaniach klinicznych zgłoszono jeden przypadek nasilenia padaczki u jednego chorego cierpiącego na tę chorobę. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężką padaczką.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po jego zakończeniu (ze względu na okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant może zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego jeżeli chora stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne powinna zastosować alternatywną, skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

### Interakcje lek-lek

Należy unikać łączenia pitolisantu z substratami CYP3A4 oraz z lekami o wąskim marginesie terapeutycznym.

---

---

### Efekt z odbicia

W badaniach klinicznych nie stwierdzono efektu z odbicia. Niemniej jednak należy monitorować chorych, którzy kończą leczenie.

### Nadużywanie leku

Zgodnie z danymi klinicznymi pitolisant wykazywał brak lub niski potencjał uzależniający (specyficzne badanie potencjału nadużywania u ludzi przy dawkach od 36 mg do 216 mg i obserwowane działania niepożądane związane z nadużywaniem w badaniach fazy 3).

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po jego zakończeniu (ze względu na okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant/metabolity mogą zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego jeżeli kobieta stosuje antykoncepcję hormonalną, powinna zastosować alternatywną, skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pitolisantu u kobiet ciężarnych lub dane te są nieliczne. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na rozrodczość, w tym działanie teratogenne. Badania na szczurach wykazały przenikanie pitolisantu/metabolitów przez łożysko.

Nie należy stosować pitolisantu w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

### Karmienie piersią

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały obecność pitolisantu/metabolitów w pokarmie matki. Z tego względu karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia pitolisantem.

---

## Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały wpływ na parametry nasienia bez znaczącego wpływu na zdolności rozrodcze samców oraz zmniejszenie odsetka żywych płodów u samic przyjmujących lek.

### **3.18.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi pitolisantu były: bezsenność (8,4%), ból głowy (7,7%), nudności (4,8%), zaburzenia lękowe (2,1%), rozdrażnienie (1,8%), zawroty głowy (1,4%), depresja (1,3%), drżenia (1,2%), zaburzenia snu (1,1%), zmęczenie (1,1%), wymioty (1,0%), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego/zaburzenia równowagi (1,0%), niestrawność (1,0%), zwiększenie masy ciała (0,9%), ból w nadbrzuszu (0,9%). Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są: nietypowe zmniejszenie masy ciała (0,09%) oraz spontaniczne poronienia (0,09%).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłoszone podczas przyjmowania pitolisantu w badaniach klinicznych. Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Kody według klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często lub często.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych pitolisantem\***

	PIT	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt Zwiększony apetyt Zatrzymanie płynów	Niezbyt często
	Jadłowstręt Żarłoczność Zaburzenia łaknienia	Rzadko

		PIT	
		Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (ICD-10: F51.0) Zaburzenia lękowe (ICD-10: F41) Rozdrażnienie (ICD-10: R45.4) Depresja (ICD-10: F33) Zaburzenia snu (ICD-10: G47)		Często
	Pobudzenie Omamy Omamy wzrokowe i słuchowe Chwiejność emocjonalna Nietypowe sny Zaburzenia snu Bezsenność śródnocna Trudności w zasypianiu Bezsenność terminalna Nerwowość Napięcie Apatia Koszmary senne Niepokój Atak paniki Zmniejszone libido Zwiększone libido Myśli samobójcze		Niezbyt często
	Nietypowe zachowanie Stan splątania Obniżony nastrój Pobudliwość Obsesyjne myśli Dysforia Halucynacje hipnopompiczne Objawy depresyjne Halucynacje hipnagogiczne Zaburzenia umysłowe		Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy (ICD-10: R51) Zawroty głowy (ICD-10: R42) Drżenia (ICD-10: R25.1)		Często

	PIT	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Dyskineza Zaburzenia równowagi Katapleksja Zaburzenia uwagi Dystonia Zespół <i>on-off</i> Hipersomnia Migrena Nadpobudliwość psychoruchowa Zespół niespokojnych nóg Senność Padaczka Bradykinezja Parestezja	Niezbyt często
	Utrata przytomności Napięciowy ból głowy Zaburzenia pamięci Słaba jakość snu	Rzadko
Zaburzenia oka	Zmniejszona ostrość widzenia Kurcz powiek	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Uczucie wirowania (ICD-10: R42)	Często
	Szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Skurcze dodatkowe Bradykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Uderzenia gorąca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ziewanie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (ICD-10: R11) Wymioty (ICD-10: R11) Niestrawność (ICD-10: K30)	Często



	PIT	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	<p>Suchość w jamie ustnej Ból brzucha Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Ból z nadbrzuszu Zaparcie Choroba refluksowa przełyku Nieżyt żołądka Ból żołądka i jelit Nadkwaśność Parestezje jamy ustnej Dolegliwości żołądkowe</p>	Niezbyt często
	<p>Wzdęcia Dysfagia Wzdęcia z oddawaniem gazów Odynofagia Zapalenie jelit</p>	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Rumień Świąd Wysypka Nadmierna potliwość Potliwość</p>	Niezbyt często
	<p>Wykwity skórne o podłożu toksycznym Nadwrażliwość na światło</p>	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Bóle stawów Ból pleców Szttywność mięśni Osłabienie mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy Mialgia Bóle kończyn</p>	Niezbyt często
	<p>Ból szyi Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej</p>	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz	Niezbyt często
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Poronienie spontaniczne	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotoki maciczne	Niezbyt często
	Zmęczenie (ICD-10: R53)	Często

	PIT	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia Ból w klatce piersiowej Nietypowe samopoczucie Złe samopoczucie Obrzęki Obrzęk obwodowy	Niezbyt często
	Ból Nocne poty Poczucie ucisku	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zwiększenie częstości skurczów serca Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej Nieprawidłowy ogólny stan fizyczny Nieprawidłowa repolaryzacja w EKG Odwroćenie załamka T w EKG	Rzadko

\*w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Wakix® oraz Klasyfikacja ICD-10

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Ból głowy i bezsenność

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki bólów głowy i bezsenności (od 7,7% do 8,4%). Większość z tych działań niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Jeśli objawy się utrzymują, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

### Zaburzenia żołądka

W badaniach klinicznych u 3,5% chorych przyjmujących pitolisant zgłoszono zaburzenia żołądka spowodowane nadkwaśnością. Te działania niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego. Jeśli objawy nie ustępują, może zaistnieć konieczność rozpoczęcia leczenia korygującego inhibitorem pompy protonowej.

### 3.18.2.3. Plan zarządzania ryzykiem

W *ChPL Wakix®* przedstawiono także dane dotyczące planu zarządzania ryzykiem, w którym wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do wykonania, zgodnie z określonym harmonogramem, następujących czynności:

- ⊗ przedstawienia danych dotyczących nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (badanie *PASS*), tj.: wielośrodkowego badania obserwacyjnego bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia dokumentującego wykorzystanie produktu leczniczego Wakix® i zbierającego informacje na temat bezpieczeństwa produktu Wakix® w przypadku stosowania w codziennej praktyce lekarskiej – raport ostateczny planowany jest na 1. kwartał 2025 r. (wstępne, ograniczone wyniki dla 52 tygodni trwania badania opublikowano w rozdziale 1.1).

### 3.18.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Wakix® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 17 stycznia 2021 r.

**Tabela 59.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Wakix®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia psychiczne	49
Zaburzenia układu nerwowego	48
Zaburzenia w obrębie oka	8
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia naczyniowe	11
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia żołądka i jelit	24
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	17
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	31
Badania diagnostyczne	13
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych i zaburzeń układu nerwowego.

### 3.18.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Wakix®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego**

związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Wakix®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	35
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	26
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	25
Zaburzenia psychiczne	<b>318</b>
Zaburzenia układu nerwowego	<b>260</b>
Zaburzenia w obrębie oka	23
Zaburzenia ucha i błędnika	14
Zaburzenia serca	24
Zaburzenia naczyniowe	31
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	51
Zaburzenia żołądka i jelit	149
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	70
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	44
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	9
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>261</b>
Badania diagnostyczne	60
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	77
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	11
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	1

U chorych leczonych produktem leczniczym Wakix® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń układu nerwowego.

### **3.18.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA**

W dokumencie FDA wydanym w 2020 roku w rozdziale „Ostrzeżenia i środki ostrożności” przedstawiono reakcję jaka może wystąpić po podaniu produktu leczniczego Wakix® – wydłużenie odcinka QT. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Wakix® u chorych z rozpoznaniem wydłużenia odcinka QT lub w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odcinek QT. Należy również unikać stosowania produktu leczniczego Wakix® u chorych z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, a także w innych okolicznościach, w których może zostać zwiększone ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* (wielokształtnego częstoskurczu komorowego) lub nagłego zgonu, w tym objawowej bradykardii, hipokaliemii lub hipomagnezemii oraz obecności wrodzonego wydłużenia odcinka QT.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT może być większe u chorych z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ze względu na wyższe stężenie pitolisantu. Należy monitorować chorych z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek pod kątem zwiększonego odcinka QT. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana jest modyfikacja dawkowania. Produkt leczniczy Wakix® jest przeciwwskazany u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz nierekomendowany u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

W rozdziale „Zdarzenia niepożądane” przedstawiono pozostałe zdarzenia niepożądane, zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Wakix® mogące wystąpić w czasie jego stosowania. Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo zróżnicowanych warunkach, częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego Wakix® może nie odzwierciedlać częstości obserwowanej w praktyce. W badaniach klinicznych dotyczących narkolepsji, 172 chorych było leczonych produktem leczniczym Wakix® w badaniach kontrolnych z placebo przez okres do 8 tygodni oraz w otwartych badaniach rozszerzonych przez okres do 5 lat. W badaniach, w których produkt leczniczy Wakix® był bezpośrednio porównywany z placebo, 6 (3,9%) ze

152 chorych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Wakix® i 4 (3,5%) ze 114 chorych, którzy otrzymywali placebo przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Najczęstsze zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych z placebo, u chorych z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 5\%$  chorych i co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie przyjmującej placebo) po zastosowaniu produktu leczniczego Wakix® były: bezsenność (6%), nudności (6%) i niepokój (5%).

### Tabela 62.

#### Reakcje niepożądane u $\geq 2\%$ chorych otrzymujących Wakix® w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo

Reakcje niepożądane	WAKIX, N=152 (%)	Placebo, N=114 (%)
Ból głowy*	18	15
Bezsенność*	6	2
Mdłości	6	3
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5	3
Ból mięśniowo-szkieletowy*	5	3
Niepokój*	5	1
Zwiększone tętno*	3	0
Halucynacje*	3	0
Drażliwość	3	2
Ból brzucha*	3	1
Zaburzenia snu*	3	2
Zmniejszony apetyt	3	0
Katapleksja	2	1
Suchość w jamie ustnej	2	1
Wysypka*	2	1

\*Oznaczone terminy/określenia obejmują:

**Ból głowy:** klasterowy ból głowy, ból głowy, migrenę, przedmiesiączkowy ból głowy, napięciowy ból głowy;

**Bezsенność:** początkową bezsenność, bezsenność, średnią bezsenność, słabą jakość snu;

**Ból mięśniowo szkieletowy:** ból stawów, ból pleców, zespół cieśni nadgarstka, dyskomfort kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi, zapalenie kości i stawów, ból kończyn, rwa kulszowa;

**Zaburzenia lękowe:** zaburzenia lękowe, nerwowość, stres, stres w pracy;

**Zwiększone tętno:** zwiększone tętno, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz;

**Halucynacje:** halucynacje, halucynacje wzrokowe, halucynacje hipnagogiczne;

**Ból brzucha:** dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból brzucha w górnej części;  
**Zaburzenia snu:** dyssomnia, zaburzenia snu, paraliż senny, mówienie przez sen;  
**Wysypka:** egzema, rumień migrujący, wysypka, pokrzywka.

### 3.18.5.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Niewydolność wątroby

Produkt leczniczy Wakix® jest przeciwwskazany u chorych z zaburzeniami czynności wątroby o ciężkim nasileniu (stopień C w skali Childa-Pugha), ponieważ nie był badany w tej populacji. Produkt leczniczy Wakix® jest intensywnie metabolizowany przez wątrobę i występuje znaczny wzrost ekspozycji na produkt leczniczy Wakix® u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy monitorować chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha) i dostosowywać dawkowanie produktu leczniczego Wakix®. Należy również monitorować chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w skali Childa-Pugha). Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Wakix® u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Upośledzenie nerek

Farmakokinetyka produktu leczniczego Wakix® u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest nieznana. Dlatego produkt leczniczy Wakix® nie jest zalecany u chorych z ESRD. U chorych z umiarkowaną (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ciężką (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niewydolnością nerek zaleca się dostosowanie dawki produktu leczniczego Wakix®.

#### Problemy z metabolizowaniem CYP2D6

U chorych słabo metabolizujących CYP2D6 zalecane jest zmniejszenie dawki, ponieważ mają oni wyższe stężenia pitolisantu niż osoby prawidłowo metabolizujące CYP2D6.

### **Wpływ na ciążę, laktację i zapobieganie ciąży**

#### Ciąża

Dostępne opisy przypadków z badań klinicznych i raporty postmarketingowe dotyczące stosowania produktu leczniczego Wakix® u kobiet w ciąży nie wykazały związanego z lekiem ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych, poronienia lub niekorzystnych wyników dla matki lub płodu. W badaniach na zwierzętach dotyczących reprodukcji, podawanie pitolisantu



podczas organogenezy powodowało toksyczne działanie na matkę, zarodek i płód u szczurów i królików w dawkach odpowiednio  $\geq 13$  i  $>4$  razy większych od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) wynoszącej 35,6 mg w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała. Doustne podawanie pitolisantu samicom szczurów w czasie ciąży i laktacji niekorzystnie wpłynęło na zdrowie matki i płodu oraz spowodowało opóźnienie rozwoju w dawkach  $\geq 13$  razy większych niż MRHD, w oparciu o  $\text{mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała i zwiększyło częstość występowania poważnych wad rozwojowych przy 22-krotności MRHD. Szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia dla wskazanej populacji jest nieznane. Wszystkie ciąży wiążą się z ryzykiem wady wrodzonej, utraty lub innych niekorzystnych skutków. W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%.

### Laktacja

Brak jest danych dotyczących obecności pitolisantu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią ani wpływu tego leku na produkcję mleka. Pitolisant jest obecny w mleku karmiących szczurów. Gdy lek jest obecny w mleku zwierzęcym, jest prawdopodobne, że będzie obecny w mleku ludzkim. Należy wziąć pod uwagę korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na produkt leczniczy Wakix® i wszelkie potencjalne niekorzystne skutki produktu leczniczego Wakix® na karmione piersią dziecko lub wynikające z choroby matki.

### Zapobieganie ciąży

Produkt leczniczy Wakix® może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Chorym stosującym antykoncepcję hormonalną należy zalecić stosowanie alternatywnej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Wakix® i przez co najmniej 21 dni po zakończeniu leczenia.

## **Stosowanie u dzieci i osób starszych**

### Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Wakix® u chorych pediatrycznych nie zostały ustalone. Ograniczone dane farmakokinetyczne od 24 chorych pediatrycznych z narkolepsją (w wieku od 7 do  $<18$  lat) otrzymujących pojedynczą dawkę

produktu leczniczego Wakix® sugerują, że chorzy pediatryczni są bardziej narażeni na pitolisant niż dorośli. Ekspozycja ( $C_{max}$  i AUC) pitolisantu była 2-krotnie wyższa u dzieci w wieku od 12 do <18 lat i 3-krotnie wyższa u dzieci w wieku od 7 do <12 lat w porównaniu z dorosłymi.

### Osoby starsze

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące zdrowych osób w podeszłym wieku. Badanie farmakokinetyczne porównujące 12 osób w podeszłym wieku (od 68 do 82 lat) z 12 zdrowymi osobami dorosłymi (w wieku od 18 do 45 lat) nie wykazało żadnych istotnych różnic w ekspozycji na lek. Spośród całkowitej liczby chorych z narkolepsją w badaniach klinicznych produktu leczniczego Wakix®, 14 chorych (5%) było w wieku  $\geq 65$  lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między tymi chorymi a młodszymi chorymi w tych badaniach klinicznych, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób starszych. Ogólnie rzecz biorąc, dobór dawki u chorych w podeszłym wieku powinien być ustalony z zachowaniem ostrożności, zwykle zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania, z uwzględnieniem większej częstości pogorszenia czynności wątroby, nerek i serca, chorób współistniejących i innych leków.

## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie PIT vs MET. Jedyna zidentyfikowana publikacja dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa MET to badanie *Reinish 1995*, które umożliwiło wykonanie porównania wyników PIT vs MET. Jednakże, ze względu na odmienną metodykę badania, charakterystykę chorych i definicje punktów końcowych, wskazujące na bardzo niską homogeniczność badań dla PIT i badania *Reinish 1995* (co przedstawiono w rozdziale 3.7), zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników z tej publikacji z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla PIT (najbardziej zbliżony okres obserwacji, brak odpowiedniego komparatora w badaniu *Reinish 1995* uniemożliwiający porównanie z badaniami *HARMONY I*, czy *HARMONY CTP*). Należy jednak mieć na uwadze, iż dostępność badań dot. stosowania MET u chorych na narkolepsję jest bardzo ograniczone, a niniejsze zestawienie wyników

- miało na celu umożliwienie wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z PIT na podstawie najlepszych dostępnych danych;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę PIT względem wybranego komparatora w odniesieniu do skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa, zidentyfikowano jednak obserwacyjne badania jednoramienne, które stanowią cenne źródło najlepszych dostępnych danych dla tak rzadkiej choroby, jaką jest narkolepsja;
  - część spośród badań włączonych do analizy (*HARMONY III*, *PEACE*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *PASS*, *CUP France*, *CUP Germany*) stanowiła dane nieopublikowane w pełnym tekście, przez co zawierają ograniczone dane dotyczące charakterystyki chorych i metodyki badania (w tym nieznaną okres obserwacji w badaniu *PEACE* czy *CUP Germany*<sup>70</sup>), a także nieliczne wyniki. W związku z powyższym należy je traktować z ostrożnością;
  - w badaniach *HARMONY CTP*, *HARMONY I*, ab. konf. *Kallweit 2019* i *Reinisch 1995* brała udział stosunkowo niewielka liczba chorych, jednak zważając, iż narkolepsja jest chorobą rzadką, należy mieć na uwadze, że dostępność danych może być ograniczona, natomiast odnalezione badania stanowią najlepsze dostępne źródło wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT we wnioskowanej populacji chorych na narkolepsję;
  - krótki czas trwania badań *HARMONY CTP* i *HARMONY I* (odpowiednio 7 i 8 tygodni) uniemożliwił ocenę rozwoju tolerancji na leczenie oraz skutków terapii stosowanej przez dłuższy czas, jednakże jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2015* czas ten był wystarczający, aby wykazać skuteczność terapii. Ponadto długoterminowa ocena bezpieczeństwa zostanie oceniona w ramach badania *PASS*, którego ostateczne wyniki mają być opublikowane w 3. kwartale 2023 r., natomiast w niniejszej analizie przedstawiono wstępne wyniki dla tego badania (dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok). Dodatkowo ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIT we wnioskowanej populacji dla dłuższego okresu obserwacji niż w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* możliwa była na podstawie badań *HARMONY III*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *CUP France*, czy *CUP Germany*;
  - w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* możliwość zmiany dawkowania PIT oraz częste wizyty w trakcie badania mogły wpłynąć na skuteczność leczenia, tzn. u chorych słabiej reagujących na leczenie częściej mogło dochodzić do zwiększenia dawki leku

<sup>70</sup> dodatkowo w ab. konf. *Kallweit 2019* za okres obserwacji przyjęto czas leczenia PIT

do maksymalnej. Jednak zgodnie z *ChPL Wakix®* zmiana dawkowania PIT (zmniejszenie/zwiększenie dawki) jest dopuszczalna i powinna nastąpić zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek;

- ⊗ w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* nie mogli brać udziału chorzy z innymi schorzeniami związanymi z EDS (np. związanymi z zaburzeniami oddychania, czy okresowymi ruchami kończyn). Jednakże, jak twierdzą autorzy badania *HARMONY I*, przyczyną takiego postępowania była możliwość wykluczenia z badania chorych, u których ww. objawy mogły stanowić główną przyczynę EDS, przez co uwzględnieni zostaliby chorzy z innymi zaburzeniami niż narkolepsja;
- ⊗ w badaniach, w których zastosowano subiektywne metody pomiaru, ocena skuteczności PIT mogła być obciążona błędem. Jednakże należy mieć na uwadze, że ocena wszystkich objawów choroby przez klinicystów jest niemożliwa, natomiast subiektywne metody oceny stanowią cenne źródło informacji na temat dolegliwości raportowanych przez chorego. Ponadto, w badaniach wykorzystano także obiektywne metody oceny skuteczności terapii, jak np. test MWT, czy SART, co umożliwiło analizę skuteczności PIT z punktu widzenia chorego i badacza;
- ⊗ część wyników z badań *HARMONY I* i *HARMONY CTP* pochodzi z analiz *post-hoc* – zostały one odpowiednio oznaczone w niniejszej analizie;
- ⊗ kryteria włączenia do badań *HARMONY CTP* i *HARMONY I* opierały się na obowiązujących w czasie rozpoczęcia badania zaleceniach diagnostycznych ICSD-2. Według autorów badania *HARMONY CTP*, niskie stężenie oreksyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, które jest najlepszym kryterium rozpoznania narkolepsji typu I, nie stanowiło kryterium włączenia do badań. Dlatego też, chociaż wszyscy chorzy mieli niskie wartości latencji snu oraz co najmniej dwa SOREMP (ang. *sleep onset REM period* – występowanie fazy REM na początku snu) w teście MSLT, nie można wykluczyć błędów w selekcji, tzn. włączenia chorych z narkolepsją inną niż typu I. Należy jednak podkreślić, iż w *ChPL Wakix®* zarejestrowane wskazanie nie jest ograniczone do konkretnego typu narkolepsji z katapleksją lub bez;
- ⊗ w badaniu *HARMONY CTP* nie u wszystkich chorych diagnoza narkolepsji z katapleksją została potwierdzona badaniem PSG i w teście MSLT, jednak badania te wykonano u większości chorych – 103 (97,2%) spośród 106 chorych;
- ⊗ w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* chorzy musieli przerwać stosowanie leków psychostymulujących przed rozpoczęciem stosowania PIT, jednak mogli pozostać na stabilnych dawkach hydroksymaślanu sodu lub leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu katapleksji (za wyjątkiem TLPD

w badaniu *HARMONY I*). Około 35% chorych kontynuowało stosowanie tych leków w badaniu *HARMONY I* oraz ok. 7% (w grupie PIT) i 16% (w grupie PLC) w badaniu *HARMONY-CTP*. Również we włączonych badaniach jednoramiennych chorzy mogli kontynuować stosowanie leków psychostymulujących (w tym metylofenidatu i modafinilu w badaniu *CUP France* i *PEACE*), jednak należy mieć na uwadze, iż zgodnie z *ChPL Wakix®* pitolisant może być stosowany z modafinilem lub hydroksymaślanem sodu oraz z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi. Ponadto chorzy na narkolepsję stanowią zróżnicowaną grupę chorych, u których stosowane być mogą różne schematy terapeutyczne, co zdaje się mieć odzwierciedlenie w charakterystyce populacji włączonej do ww. badań;

- według autorów badania *HARMONY I*, ocena zespołu odstawienia (wywiad telefoniczny w czasie ok. 3 dni po zakończeniu leczenia, potwierdzony i zarejestrowany podczas bezpośredniej rozmowy podczas 8. wizyty (63 dni od randomizacji), skupiano się na 1-tygodniowym okresie przyjmowania PLC) może podlegać dyskusji, ponieważ wczesne objawy odstawienia mogły nie zostać odnotowane, gdy chory o nich nie pamiętał lub ich nie zgłosił podczas późniejszej oceny i jeśli zastosowana skala nie była wystarczająco wrażliwa. Podobne ograniczenie może dotyczyć również badania *HARMONY CTP*. Jednakże autorzy obu badań wskazują, że nie stwierdzono by PIT aktywował neurony dopaminergiczne w jądrze półleżącym, co wpływa na całkowity brak aktywacji psychomotorycznej i sensytyzacji procesów behawioralnych oraz niski potencjał uzależniający pitolisantu, wskazując tym samym, że nie działa on jak typowy środek psychostymulujący;
- w badaniu *HARMONY I* autorzy publikacji *Dauvilliers 2013* przedstawili rozbieżne informacje na temat oceny profilu bezpieczeństwa PIT – dane z tabeli 3. publikacji wskazują, iż raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast informacje w tekście wskazują, iż były to działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia, przyczyna rozbieżności nie jest znana;
- według autorów badania *HARMONY CTP*, wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami ( $p=0,02$ ), wskazującą na korzyść PIT względem PLC, odnośnie zmian w nasileniu depresji na podstawie skali BDI, natomiast obliczenia własne analityków nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Przyczyną rozbieżności była zapewne odmienność w zastosowanych metodach statystycznych;
- w badaniach *HARMONY CTP* i *HARMONY I* w celu oceny ogólnego stanu klinicznego chorych zastosowano skalę CGI. Nie jest ona zwalidowanym narzędziem pomiarowym u chorych z narkolepsją, jednakże jest często stosowana w różnorodnych badaniach

w zróżnicowanych populacjach chorych. Ponadto, w badaniu wykorzystano także inne metody pomiarowe pozwalające ocenić wpływ PIT na EDS i katapleksję;

- w badaniu *HARMONY CTP* odnotowano niewielkie różnice w charakterystyce chorych z grupy PIT i PLC (średnia liczba epizodów katapleksji na tydzień (11 w grupie PIT oraz 9,2 w grupie PLC) oraz odsetek chorych, którzy przyjmowali leki przeciukatapletyczne w czasie ostatnich 3 miesięcy (ok. 41% chorych na początku badania oraz ok. 7% kontynuujących ich stosowanie w grupie PIT vs ok. 80% chorych na początku badania i ok. 16% chorych kontynuujących terapię w grupie PLC). Obserwowane różnice nie były jednak znaczące i nie powinny wpłynąć na wyniki.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

### Ocena skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez na podstawie badania randomizowanego

Na podstawie badania *HARMONY I*, w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę PIT względem PLC w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych w ocenie chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Odnotowano **znamienną statystycznie i klinicznie różnicę między grupami**, wskazującą na korzyść PIT względem PLC w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu, tj. **zmian w EDS na podstawie skali ESS** w czasie 8 tygodni badania. Parametr MD (95% CI) wynosił -3,0 (-5,6; -0,4) punkty. Ponadto, w analizie *post-hoc* wykazano istotną statystycznie różnicę wskazującą na przewagę PIT w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie (NNT=4 dla obu odpowiedzi).

Wpływ PIT na EDS został potwierdzony w dwóch laboratoryjnych testach czujności i uwagi. **Wyniki uzyskane w teście MWT wykazały istotną statystycznie przewagę PIT względem grupy kontrolnej** (*Ratio* (95% CI): 1,47 (1,01; 2,14)). Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami dla wyniku ogółem i liczby błędów GO w teście **SART**, natomiast liczba błędów **NO-GO** zwiększyła się względem wartości z początku badania w grupie PLC i uległa redukcji w grupie PIT. **Różnica między grupami dot. zmian tych wartości, była istotna statystycznie na korzyść PIT.**

Zaobserwowano **istotną statystycznie przewagę PIT nad PLC w odniesieniu do częstości występowania poprawy dot. oceny ogólnego stanu zdrowia na podstawie skali PGO (NNT=4)**. Mimo, że **odsetek chorych, u których odnotowano poprawę wyniku w skali CGI-C dla domen oceniających katapleksję i EDS, był wyższy w grupie badanej niż kontrolnej**, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między chorymi stosującymi PIT i PLC w odniesieniu do oceny **jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D**, jednakże wynik końcowy w grupie badanej był wyższy (73,8 punktu) niż w grupie placebo (70,2 punktu).

W ramach analizy *post-hoc* oceniano także zmianę w dobowej częstości występowania **epizodów katapleksji** u chorych z takimi objawami, dla których wykazano **znamienną statystycznie przewagę PIT nad PLC (p=0,034)** w redukcji DCR.

### **Ocena skuteczności pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją na podstawie badania randomizowanego**

W badaniu *HARMONY CTP*, w którym okres obserwacji wynosił 7 tygodni wykazano, że PIT stanowi skuteczną metodę terapeutyczną nie tylko w leczeniu katapleksji, lecz także EDS i halucynacji.

Wykazano **istotną statystycznie przewagę pitolisantu względem placebo, zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanych podgrupach chorych wyodrębnionych, w zależności od stosowanej dawki PIT w okresie stabilnego leczenia** odnośnie zmiany **w średniej liczbie epizodów katapleksji na tydzień**, między 2 tygodniami początkowego okresu badania a 4 tygodniami okresu stabilnego leczenia pod koniec badania. Ogółem, w grupie badanej zaobserwowano 75-procentową redukcję epizodów katapleksji, natomiast w grupie PLC wynosiła ona 38%. Ocena ta stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Wyniki były spójne, niezależnie od tego czy chorzy stosowali jednocześnie leczenie przeciwkataplektyczne. Ponadto **istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść analizowanej terapii** odnotowano także w przypadku **częstości występowania wysokiego wskaźnika katapleksji (WCR<sub>k</sub> >15)**. Niska wartość NNT (7) świadczy o wysokiej sile interwencji.

**Subiektywna ocena wpływu PIT na nadmierną senność w ciągu dnia** wykazała jego **znamienną statystycznie i klinicznie (MCID=3 punkty) przewagę względem placebo**. W grupie PIT redukcja wyniku w skali ESS wynosiła 5,4 punktu (zmiana istotna klinicznie),

natomiast w grupie PLC 1,9 punktu. Co więcej, wielkość efektu (ang. *effect size*) obliczoną metodą Cohens'd określono jako dużą. Odnotowano także **znamienną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT w odniesieniu do częstości występowania wyniku w skali ESS świadczącego o normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie** (NNT wynosiło odpowiednio 5 i 3).

Korzystny wpływ PIT na EDS został także potwierdzony za pomocą obiektywnych metod pomiarowych. Ocena czujności na podstawie **testu MWT** wykazała, iż zmiana wyrażona jako iloraz średnich geometrycznych wyniósł w grupie PIT 1,95 min., natomiast w grupie PLC 1,06 min. **Różnica między grupami była istotna statystycznie.**

W obu grupach zaobserwowano niewielki wpływ terapii na jakość życia chorych ocenianej na podstawie kwestionariusza EQ-5D, bez znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Odnotowano **istotne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść PIT w redukcji wyniku w skali CGI-C dot. katapleksji oraz EDS** ( $p < 0,0001$ ). **Częstość występowania poprawy wyniku w skali CGI-C (domeny oceniające katapleksję i EDS) oraz PGO także były znamienne statystycznie wyższe w grupie PIT niż PLC.** Niskie wartości NNT (odpowiednio 4, 3 i 3) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Wykazano także istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść PIT względem PLC w odniesieniu do **tygodniowej częstości występowania halucynacji.** Zmiana wyrażona jako iloraz średnich geometrycznych wyniósł w grupie PIT 0,39, natomiast w grupie PLC 0,57.

### **Ocena bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez na podstawie badania randomizowanego**

Na podstawie badania *HARMONY I* wykazano, iż pitolisant charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

**Wyłącznie u 1 (3,2%) chorego** stosującego badaną interwencję odnotowano dyskomfort w jamie brzusznej zaklasyfikowany jako **działanie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia.**

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



Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 71,0% chorych z grupy PIT oraz 33,3% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W obu grupach, najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. W grupie badanej obserwowano także bezsenność, nudności oraz ból lub dyskomfort w jamie brzusznej. Pozostałe zdarzenia obserwowano u pojedynczych chorych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla oceny pojedynczych zdarzeń.

Co istotne, w ramach analizy zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich), **u żadnego z chorych nie odnotowano zespołu odstawienia** podobnego do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy.

Ocena **masy ciała** w 8., jak i 9. tygodniu badania, podczas którego chorzy otrzymywali placebo, nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Także dla zmian w 8. tyg. badania względem wartości początkowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, co wskazano w dokumencie *EMA AR 2015*.

### **Ocena bezpieczeństwa pitolisantu względem placebo u chorych na narkolepsję z katapleksją na podstawie badania randomizowanego**

Na podstawie badania *HARMONY CTP* wykazano akceptowalną tolerancję chorych na pitolisant.

Działania niepożądane wystąpiły z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie kontrolnej (ok. 12% chorych) niż badanej (ok. 28% chorych), jednak według autorów badania, **większość z obserwowanych działań niepożądanych miała stopień nasilenia od łagodnego do umiarkowanego**. Wyjątek stanowił 1 przypadek w grupie PIT (nudności o ciężkim stopniu nasilenia, które ustąpiły bez wystąpienia następstw, po odstawieniu PIT).

Ogółem, **zdarzenia niepożądane wystąpiły u podobnego odsetka chorych w grupie PIT** (ok. 35% chorych) **i PLC** (ok. 31% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, także dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowano: ból głowy w obu grupach, drażliwość, lęk i nudności w grupie PIT oraz senność w grupie PLC.

**W grupie PIT nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia zespołu odstawienia.**

**Według autorów badania *HARMONY CTP*, wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami ( $p=0,02$ ) wskazującą na korzyść PIT odnośnie zmian w nasileniu depresji na podstawie skali BDI.**

Czas trwania nocnych przebudzeń nie różnił się znamiennej statystycznie między grupami.

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu na podstawie badań jednoramiennych**

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii PIT oceniono także na podstawie wyników badań jednoramiennych – badania *HARMONY III* oraz badań *PASS*, *PEACE*, ab. konf. *Kallweit 2019*, *CUP France*, *CUP Germany* i ab. konf. *Triller 2020*.

Na podstawie badania *HARMONY III* wykazano **utrzymującą się redukcję wyniku ESS** w trakcie roku trwania badania. W populacji ogólnej średnia zmiana (redukcja) wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wyniosła  $-4,6$  (SE: 0,59) pkt. Po zastosowaniu metody *LOCF* w celu uzupełniania brakujących danych (tj. z uwzględnieniem chorych, którzy przegrali leczenie przed 12 mies.) zmiana wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych w populacji ogółem wyniosła  $-4,0$  (SE: 0,49) pkt. Zmiana ta była istotna statystycznie. Redukcja wyniku była istotna statystycznie niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na pitolisant. Redukcja wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych w podgrupie chorych wcześniej leczonych PIT i wcześniej nieleczonych PIT wyniosła odpowiednio  $-4,2$  oraz  $-4,9$  pkt. Z kolei, na podstawie badania *CUP France*, w którym wyniki dla ok. 2-letniego okresu obserwacji były dostępne dla 58 chorych na narkolepsję, wykazano redukcję wyniku w skali ESS średnio o 3,4 punkty u 10 chorych wcześniej nieleczonych PIT, stosujących w ten lek w ramach monoterapii oraz o 2,8 punktu u 19 chorych stosujących PIT w ramach terapii skojarzonej. Natomiast wyniki dla 29 chorych leczonych wcześniej PIT wykazały, iż u chorych stosujących PIT w monoterapii wynik ten uległ redukcji o 2,7 punktu, a u pozostałych chorych, leczonych produktem leczniczym Wakix® w skojarzeniu z innymi lekami (N=21) wynik ten uległ redukcji o 1,3 punktu. W kolejnym badaniu długookresowym ab. konf. *Triller 2020*, średni wynik na początku badania w skali ESS wyniósł 16,2 pkt. i uległ redukcji o  $-3,6$  pkt. w 24. miesiącu badania. W badaniu ab. konf. *Triller 2020* uczestniczyli wyłącznie chorzy nie leczeni wcześniej PIT.

**Odnutowano także znaczny odsetek chorych z poprawą wyniku w skali ESS.** W badaniu *HARMONY III*, odsetek chorych z wynikiem w skali ESS  $\leq 10$  punktów na końcu badania wyniósł 36,8%. Z kolei, u 63,2% chorych odnotowano wynik świadczący o uzyskaniu

normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie. Ponadto, na podstawie badania *CUP Germany* wykazano, iż około 61% chorych opisało zmianę EDS jako poprawę na podstawie subiektywnej oceny oraz na podstawie skali ESS.

Na podstawie ab. konf. *Kallweit 2019* dokonano obiektywnej i subiektywnej oceny snu. Wykazano, iż wyniki uzyskane w całonocnym badaniu snu były podobne do obserwowanych na początku badania. Podobne wyniki zaobserwowano w ocenie kwestionariusza PSQI dla wyniku całkowitego. Jedynie w przypadku oceny wydajności snu odnotowano znamienne statystycznie wzrost wartości względem początku badania.

**Utrzymujące się długotrwale korzystne wyniki odnotowano także w przypadku oceny epizodów katapleksji.** W czasie 52 tygodni badania *HARMONY III* odnotowano redukcję WCR wynoszącą 75% w przypadku całkowitych epizodów katapleksji oraz 64% w przypadku epizodów częściowych. Wyniki dla pozostałych podgrup wyodrębnionych ze względu na dodatkowe terapie stosowane w skojarzeniu z pitolisantem były zbieżne, przy czym najkorzystniejsze wyniki uzyskano dla podgrupy chorych leczonych PIT w monoterapii.

**Zaobserwowano także redukcję w częstości występowania pozostałych objawów narkolepsji.** Częstość występowania halucynacji hipnagogicznych i paraliżu przysennego uległa redukcji o odpowiednio 54% i 63% w czasie 52 tygodni trwania badania *HARMONY III*.

**Profil bezpieczeństwa PIT oceniony na podstawie badań jednoramiennych także był zbieżny z przedstawionym w badaniach RCT.** W badaniach *PASS* oraz *CUP Germany* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W badaniu *HARMONY III* ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych. Wszystkie ciężkie TEAE określono jako niezwiązane z pitolisantem, z wyjątkiem jednego poronienia, które było prawdopodobnie związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane (TEAE związane lub niezwiązane z leczeniem ogółem) wystąpiły ogółem u 56,9% chorych leczonych PIT w ciągu 52 tygodni badania *HARMONY III*. Były to najczęściej: ból głowy, bezsenność, zwiększenie masy ciała, lęk, depresja czy nudności. Spośród 5 (4,9%) odnotowanych przypadków depresji, 2 przypadki określono jako związane z leczeniem, podczas gdy 1 przypadek wystąpił po 1. dniu leczenia najniższą dawką (5 mg), a 2 pozostałe przypadki dotyczyły zaostrzenia wcześniej istniejącej depresji, dlatego uznano je za niezwiązane z leczeniem. Autorzy badania *HARMONY III* wskazali, iż zarówno wyniki dot. skuteczności, jak i bezpieczeństwa były lepsze u chorych, którzy otrzymywali PIT w monoterapii w porównaniu z PIT stosowanym z innymi lekami przeciwnarkoleptycznymi. Co istotne, *Rada Monitorowania Bezpieczeństwa Danych* nie wyraziła żadnych obaw dot. depresji

---

podczas przeglądu danych, które przeprowadzono regularnie w celu oceny wszystkich zagrożeń związanych z leczeniem. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń w zakresie parametrów życiowych, badań fizykalnych, badań krwi i parametrów hematologicznych.

W badaniu *PEACE* odnotowano ból głowy u 8,2% chorych, lęk u 3,8% chorych oraz nudności u 3,4% chorych. Jak wskazali autorzy badania zdarzenia niepożądane miały w większości łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (99 na 103 zdarzenia) i zazwyczaj pojawiały się niedługo po rozpoczęciu leczenia.

W porównaniu z badaniem *HARMONY III*, w badaniu *PASS* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u znacznie niższego odsetka chorych (6 zdarzeń niepożądanych u 3 chorych), czego przyczyny można upatrywać w odmiennej metodyce badania *PASS*. W badaniu *CUP Germany* dla obu dat odcięcia odnotowano ból głowy u ok. 8% chorych, bezsenność u ok. 16% chorych oraz utratę apetytu/nudności u ok. 8% chorych w przypadku daty odcięcia: 30.11.2015 r. oraz u ok. 10% chorych dla daty odcięcia: 31.03.2016 r.

---

## Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET – zestawienie wyników

Na podstawie badania *Reinish 1995* możliwe było wykonanie zestawienia wyników, umożliwiające wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem MET. Dodatkowo, w celu uzupełniania informacji dotyczących bezpieczeństwa MET, wyniki uzupełniono o dane z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label*.

W badaniach jednoramiennych dla PIT odnotowano utrzymującą się skuteczność terapii w odniesieniu do redukcji EDS ocenianej na podstawie skali ESS. Zestawienie danych z wynikami z badania *Reinish 1995* możliwe było jedynie na podstawie ab. konf. *Kallweit 2019* dla wyników uzyskanych podczas całonocnego badania snu. W ab. konf. *Kallweit 2019* nie odnotowano znamienych statystycznie zmian względem wartości początkowych dla oceny TST, wydajności snu czy wskaźnika wzbudzeń. Podobne wyniki uzyskano dla oceny parametrów snu w badaniu *Reinish 1995*, w którym **podczas terapii MET nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian względem wartości z początku badania** w odniesieniu do oceny zmian poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu, ogólnym czasie trwania snu, wydajności snu, czy wyrażonym w procentach SPT w 1., 2., 3./4. stadium snu lub w stadium REM.

Ocena subiektywna oraz ocena na podstawie skali ESS przeprowadzona w celu analizy wpływu terapii PIT na EDS w badaniu *CUP Germany* wykazała, że u ok. 61% chorych obserwuje się poprawę w nadmiernej senności w ciągu dnia. U chorych leczonych MET w badaniu *Reinish 1995*, **odsetek chorych, którzy ocenili zmianę EDS jako poprawę wynosił ok. 57%, natomiast jako brak zmian/pogorszenie – ok. 43%**.

W badaniu *HARMONY III* wpływ PIT na występowanie **epizodów katapleksji** analizowano na podstawie oceny redukcji WCR, która wyniosła 75% w przypadku całkowitych epizodów katapleksji oraz 64% w przypadku epizodów częściowych. W badaniu *Reinish 1995* analizie poddano jedynie wyniki dot. subiektywnej oceny katapleksji. Wykazano, iż **poprawę odnotowano u 1 (25,0%) z 4 chorych z objawami katapleksji, natomiast u 75,0% chorych odnotowano brak zmian lub pogorszenie w stosunku do początkowych objawów**.

Mimo, że w badaniach jednoramiennych nie oceniano wpływu terapii PIT na czujność, tak w celu dokładnej oceny wpływu MET na różne parametry związane ze snem, przedstawiono także wyniki dotyczące oceny tego punktu końcowego na podstawie testu MWT. W badaniu *Reinish 1995* u chorych stosujących MET odnotowano znamienne statystycznie lepsze wyniki

w porównaniu z terapią selegiliną. Wynik w teście MWT wyniósł średnio 18,4 min. w grupie MET vs 9,4 min. w grupie SEL. Jak wskazali autorzy badania *Reinish 1995*, otrzymany wynik może częściowo odzwierciedlać błąd selekcji, gdyż 5 (45,5%) chorych z grupy SEL nie wykazało odpowiedzi lub zaobserwowano u nich brak tolerancji na wcześniejszą terapię lekami psychostymulującymi (metylofenidatem lub amfetaminą) stosowanymi w leczeniu narkolepsji.

Ocena wpływu PIT na częstość występowania halucynacji hipnagogicznych i paraliżu przysennego wykazała, iż objawy te uległy redukcji o odpowiednio 54% i 63% w czasie 52 tygodni trwania badania *HARMONY III*. Z kolei, w badaniu *Reinish 1995*, wykazano, że **w przypadku subiektywnej oceny wpływu MET na halucynacje, poprawę odnotowano u 1 (33,3%) chorego**, natomiast pogorszenie/brak zmian u 2 (66,7%) chorych (analiza 3 chorych z objawami halucynacji na początku badania). Z kolei, **ocena paraliżu przysennego u 4 chorych z objawami paraliżu przysennego wykazała, iż u połowy chorych odnotowano poprawę, a u połowy chorych pogorszenie/brak zmian.**

Dodatkowo, w badaniu *Reinish 1995* analizowano wpływ terapii MET na wybrane objawy narkolepsji (subiektywna ocena przez chorych), takie jak nocne przebudzenia, nastrój, czy ogólna ocena stanu zdrowia, czego nie wykonano w badaniach jednoramiennych dla PIT, przez co niemożliwe było zestawienie wyników umożliwiających porównanie obu terapii. W celu uzupełnienia danych przedstawiono wyniki dla porównania MET vs SEL. U chorych stosujących MET, w porównaniu z SEL odnotowano niższy odsetek chorych z poprawą w odniesieniu do nocnych przebudzeń (20,0% vs 54,5%), czy nastroju (0% vs 54,5%). Jedynie w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia zaobserwowano nieznacznie wyższy odsetek chorych, którzy określili swój stan jako poprawę w grupie MET (85,7%) w porównaniu z chorymi stosującymi SEL (72,7%).

### **Stosowanie MET wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.**

W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa MET. Jednakże na podstawie publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label* wykazano, że terapia MET związana jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzeń psychicznych. Często rozwija się także tolerancja na lek. Możliwość nadużywania leku i rozwoju uzależnienia ma szczególnie ważne znaczenie, gdyż nadużywanie MET może skutkować jego przedawkowaniem, a nawet zakończyć się zgonem. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza przewlekłe stosowanie MET.

---

## **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i stosunek korzyści do ryzyka**

Ocenę bezpieczeństwa pitolisantu przeprowadzono także na podstawie dokumentów odnalezionych na stronie EMA oraz danych z bazy ADRReports, czy WHO UMC.

W 2015 r. EMA wydała dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Wakix®. Informacje dotyczące zidentyfikowanego, czy potencjalnego ryzyka zostały zamieszczone w zaktualizowanym *ChPL Wakix®*. Dodatkowo, zarówno w powyżej wspomnianym dokumencie, jak i w *ChPL Wakix®* przedstawiono także informacje na temat jednego z zaplanowanych badań klinicznych, będącego częścią planu rozwojowego dla leku Wakix® po wprowadzeniu go do obrotu. Badanie to ma na celu zebranie informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa PIT stosowanego w praktyce klinicznej przez ponad 5 lat. Ostateczne wyniki z badania mają zostać złożone w 2023 r., natomiast wstępne, ograniczone dane uzyskane dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie uwzględniono w niniejszej analizie.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Wakix®* oraz na stronach ADRReports i WHO UMC jest zbieżny z wynikami z badań klinicznych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania PIT były zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych i układu nerwowego.

Z kolei na podstawie dokumentu *EMA AR 2015* uznano, iż dowody kliniczne wskazują na skuteczność terapii PIT w odniesieniu do korzystnego wpływu na nadmierną senność w ciągu dnia i redukcję epizodów katapleksji. Profil bezpieczeństwa leku uznano za akceptowalny. W badaniach klinicznych nie stwierdzono poważnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii, a zidentyfikowane zdarzenia niepożądane można często kontrolować poprzez indywidualne dostosowanie dawki leku. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka leku Wakix® stosowanego u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez uznano za korzystny.

## **Wnioski końcowe**

Głównym celem terapii chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez jest redukcja nadmiernej senności w ciągu dnia oraz epizodów katapleksji, u chorych z tymi zaburzeniami. Poprawa w odniesieniu do powyższych zaburzeń, a także zmniejszenie innych objawów, takich jak halucynacje, czy paraliż przysenny, skutkuje istotnym polepszeniem funkcjonowania społecznego i zawodowego chorych oraz przyczynia się do zwiększenia jakości ich życia.

---

Alternatywne opcje farmakoterapeutyczne w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu lub są niedostępne w Polsce lub nie działają na wszystkie kluczowe objawy narkolepsji (np. leki przeciwdepresyjne). Na podstawie [REDAKOWANE] stwierdzono, iż w analizowanej populacji chorych, najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną stanowiącą komparator dla pitolisantu jest metylofenidat. Lek ten zarejestrowany i finansowany jest w Polsce jedynie w terapii dzieci powyżej 6. r.ż. z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia. Co istotne, stosowanie metylofenidatu związane jest z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, głównie dotyczących układu sercowo-naczyniowego i nerwowego oraz rozwoju uzależnienia, co znacznie ogranicza jego zastosowanie. U chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych i bezpiecznych terapii.

Wyniki z badań przedstawionych w raporcie wskazują na skuteczność pitolisantu w terapii nadmiernej senności w ciągu dnia, redukcji epizodów katapleksji czy halucynacji, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. EMA wskazała, iż przedstawione dowody na skuteczność PIT są odpowiednie, zważając że narkolepsja zaliczana jest do chorób rzadkich. Ponadto, podkreślono, że lek ten działa inaczej niż obecnie dostępne metody leczenia, w związku z czym stanowi alternatywną opcję terapeutyczną.

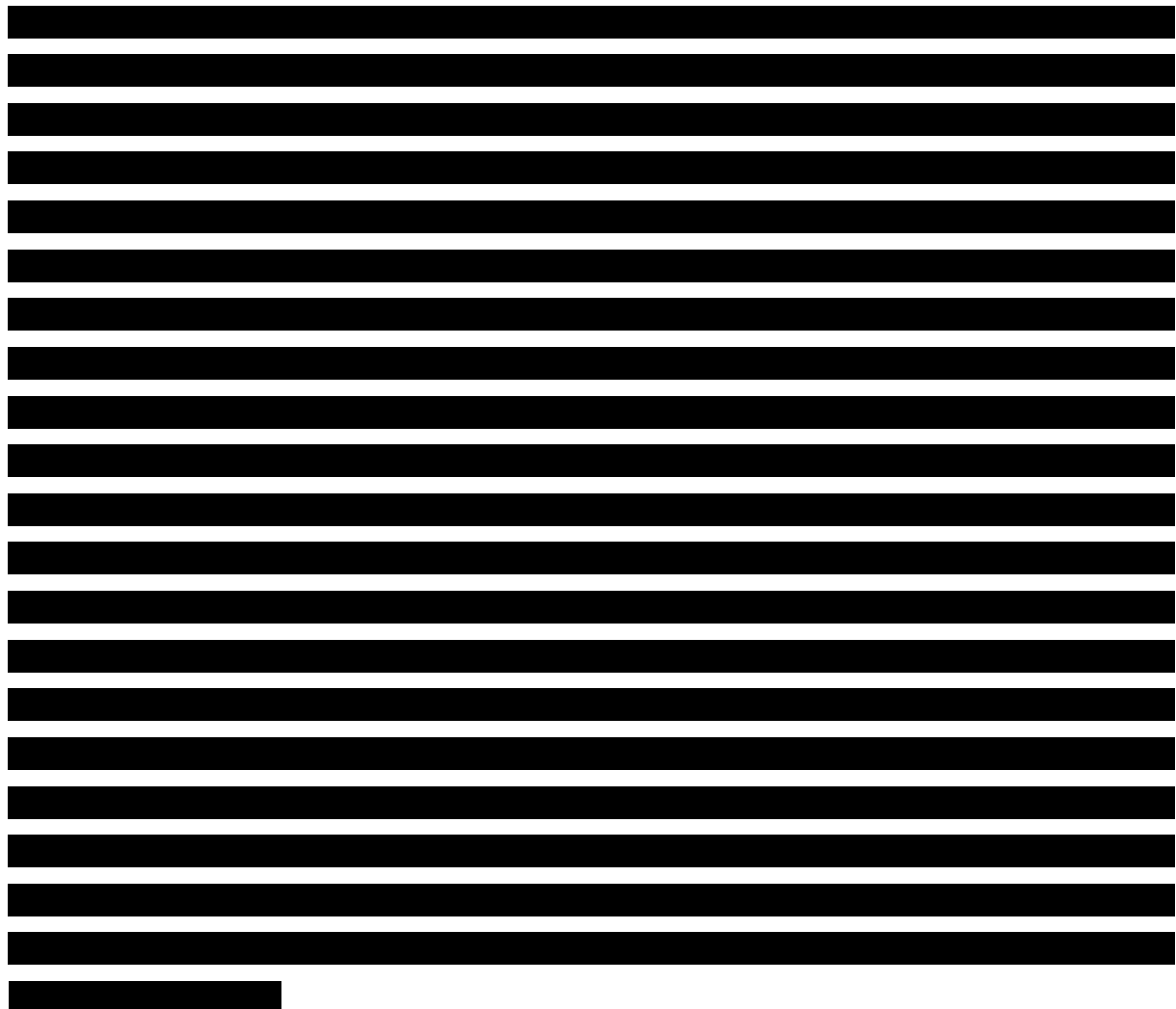
**W związku z powyższym, zasadnym jest stosowanie leku Wakix® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na narkolepsję z lub bez katapleksji.**

## 6. Dyskusja

Narkolepsja jest przewlekłą chorobą neurologiczną, związaną z niedoborem hipokretyny w ośrodkowym układzie nerwowym. Charakterystycznym dla tej choroby jest zespół objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną, takich jak: nadmierna senność w ciągu dnia, katapleksja, porażenie (paraliż) przysenny i omamy przysenne. Głównym celem terapii chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez jest redukcja EDS oraz epizodów katapleksji, u chorych u których one występują. Poprawa w odniesieniu do powyższych objawów skutkuje istotnym polepszeniem funkcjonowania społecznego i zawodowego chorych oraz przyczynia się do poprawy jakości ich życia.



Terapia narkolepsji opiera się na leczeniu objawowym. Leczenie dostępnymi obecnie opcjami terapeutycznymi jest często niezadowalające ze względu na ich ograniczoną skuteczność, problematyczne działania niepożądane, możliwość rozwoju tolerancji na lek oraz niedogodności związane z ich dawkowaniem. W związku z powyższym, u chorych tych istnieje **niezaspokojona potrzeba medyczna**. Pitolisant jest pierwszym lekiem z nowej klasy zarejestrowanym w celu terapii chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, stanowiącym dodatkową opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania w leczeniu tej rzadkiej choroby. Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na skuteczność pitolisantu oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa w terapii chorych z populacji docelowej.



Aby porównać analizowaną interwencję ze zdefiniowanym komparatorem, wykonano przegląd systematyczny. Na jego podstawie zidentyfikowano badania wtórne, jak i pierwotne, dostępne

w ramach publikacji pełnotekstowych – *HARMONY I*, *HARMONY CTP*, *HARMONY III* (badania randomizowane porównujące PIT vs PLC i/lub MOD oraz badanie jednoramienne). Jednakże w celu uzupełnienia wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii PIT w analizie uwzględniono także dane pochodzące z abstraktów konferencyjnych dla nieopublikowanych w pełnych tekstach badań: *PEACE* (program rozszerzonego dostępu do pitolisantu w Stanach Zjednoczonych), ab. konf. *Kallweit 2019* (jednoramienne obserwacyjne badanie mające na celu ocenę wpływu terapii PIT na sen nocny u chorych na narkolepsję), *PASS* (wczesne wyniki dla zaplanowanego na 5 lat badania uwzględnionego w ramach RMP dla leku Wakix®), ab. konf. *Triller 2020* (jednoramienne obserwacyjne badanie mające na celu długookresową cenę PIT w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej), a także dwóch badań dotyczących zastosowania PIT w ramach tzw. programu wczesnego dostępu do leku (ang. *compassionate use program*) we Francji (*CUP France*) i w Niemczech (*CUP Germany*). Wyniki uzupełniono także o informacje pochodzące z dokumentu *EMA AR 2015*, czy *ChPL Wakix®*. W ramach przeszukiwania baz informacji medycznej umożliwiających identyfikację badań pierwotnych dla bezpośredniego porównania pitolisantu względem analizowanego komparatora, nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia, umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii PIT z metylofenidatem. W związku z powyższym, przeprowadzono kolejny etap przeszukiwania baz medycznych, w ramach którego zidentyfikowano retrospektywne badanie *Reinish 1995*. Miało ono na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MET stosowanego średnio przez 66,5 tygodnia względem selegiliny u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Badanie to posłużyło do wykonania porównania MET z wynikami pochodzącymi z wybranych badań jednoramiennych dla PIT<sup>71</sup>. Jednakże ze względu na rozbieżności badania *Reinish 1995* względem uwzględnionych badań jednoramiennych, pod względem metodyki, charakterystyki chorych, definicji lub sposobu prezentacji punktów końcowych, wskazujących na bardzo niską homogeniczność badań, zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników dla porównania PIT vs MET w sposób opisowy. Dodatkowo, w celu uzupełnienia informacji na temat bezpieczeństwa terapii MET, wyniki uzupełniono o dane pochodzące z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*. Wykonane porównanie wyników PIT vs MET wiąże się z dość licznymi ograniczeniami, jednak należy mieć na uwadze, że istnieją nieliczne badania

---

<sup>71</sup> w zestawieniu uwzględniono wszystkie badania jednoramienne z wyjątkiem badania *PEACE*, gdyż nie przedstawiono w nim danych umożliwiających określenie okresu obserwacji (w badaniu podano jedynie informację, iż do października 2018 r. tylko 3 chorych ukończyło ≥6-miesięczną terapię PIT)

---

dotyczące zastosowania MET u chorych na narkolepsję, a niniejsze zestawienie wyników miało na celu umożliwienie wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PIT w porównaniu z MET na podstawie najlepszych dostępnych danych.

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

Niniejszą analizę skuteczności i bezpieczeństwa PIT oparto między innymi na wynikach dwóch opublikowanych badań randomizowanych – *HARMONY I* i *HARMONY CTP*. Pierwsze z nich dotyczyło porównania PIT względem PLC (*superiority*) i MOD (*non-inferiority* dla oceny EDS) u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, natomiast badanie *HARMONY CTP* zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższej skuteczności PIT względem PLC u chorych na narkolepsję z katapleksją. Oba badania cechowała dość niska liczebność populacji (94-105 chorych) i dość krótki okres obserwacji (7-8 tyg.), jednak należy podkreślić, iż narkolepsja jest chorobą rzadką, przez co dostępność informacji może być ograniczona. W związku z powyższym odnalezione badania stanowią najlepsze dostępne źródło wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT we wnioskowanej populacji chorych na narkolepsję. Ponadto, w dokumencie *EMA AR 2015* zwrócono uwagę, iż okres obserwacji w badaniach był wystarczający, aby wykazać skuteczność terapii PIT, natomiast długoterminowa ocena bezpieczeństwa zostanie oceniona w ramach badania *PASS*, którego ostateczne wyniki mają być opublikowane w 3. kwartale 2023 r. (w niniejszej analizie przedstawiono wstępne, nieliczne wyniki dla tego badania, dla okresu obserwacji wynoszącego 1 rok).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Badania *HARMONY I* i *HARMONY CTP* uzyskały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Ryzyko błędu w badaniach analizowano zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Dla większości ocenianych domen oceniono je jako niskie. W przypadku badania *HARMONY I* jako niejasne można by określić ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, ponieważ chorzy, którzy wcześniej otrzymali MOD mogli być świadomi tego, że otrzymywali ten lek z powodu odczuwalnych skutków jego działania, co mogło negatywnie wpłynąć na zaślepienie badania i odpowiedź niektórych chorych na zastosowaną terapię. Jednakże w niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników dla porównania PIT vs MOD, przez co ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, w kontekście wykorzystanych w analizie danych, można uznać za niskie. Z kolei, w badaniu *HARMONY CTP* jako niejasne określono ryzyko błędu związanego z raportowaniem.

---

Przyczyną takiej oceny był brak przedstawionych wyników dla wskazanych przez autorów badania drugorzędowych punktów końcowych – zmiany w WCR, określonej jako różnica między 2-tygodniowym okresem leczenia i wartością z początku badania oraz zagregowanego wyniku drugorzędowych punktów końcowych (z-score), których nie przedstawiono w publikacji *Szakacs 2017*, ponieważ stwierdzono iż mimo że odnotowano pozytywne wyniki, nie wnoszą one dodatkowych informacji do analizy (zagregowany wynik dla skali ESS i MWT przedstawiono jedynie na podstawie danych z dokumentu *EMA AR 2015*). Dodatkowo, w analizie uwzględniono dane z badań jednoramiennych dla PIT, ocenionych na 4-7 z maksymalnej liczby 8 punktów w skali NICE oraz z badania *Reinish 1995* ocenionego według skali NOS dla badań kohortowych na 3, 1 i 2 gwiazdki odpowiednio za dobór próby, porównywalność i punkty końcowe. Biorąc pod uwagę powyższe wiarygodność wewnętrzną oceniono jako niską.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako średnia. W raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne oraz eksperymentalne badanie jednoramienne, jednakże ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa została oparta jedynie na wynikach jednoramiennych badań obserwacyjnych nieopublikowanych w pełnym tekście (ab. konf. *Kallweit 2019*, ab. konf. *Triller 2020* czy badanie *PASS*). Należy jednak podkreślić, iż populacja włączona do badań klinicznych opublikowanych w pełnym tekście, może być uznana za reprezentatywną względem populacji docelowej. Do badań włączono chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez zdefiniowaną na podstawie kryteriów ICSD-2. Według autorów badania *HARMONY CTP*, niskie stężenie oreksyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, które jest najlepszym kryterium rozpoznania narkolepsji typu I, nie stanowiło kryterium włączenia do badań. Dlatego też, chociaż wszyscy chorzy mieli niskie wartości latencji snu oraz co najmniej dwa SOREMP w teście MSLT, nie można wykluczyć błędu w selekcji, tzn. włączenia chorych z narkolepsją inną niż typu I. Jednakże można stwierdzić, iż powyższy fakt nie stanowi znacznego ograniczenia analizy, ponieważ zgodnie z *ChPL Wakix®* zarejestrowane wskazanie nie jest ograniczone do konkretnego typu narkolepsji. Ponadto, należy mieć na uwadze, iż badania te opublikowano przed ukazaniem się zaktualizowanych, obowiązujących kryteriów diagnostycznych, tj. ICSD-3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Część spośród obserwowanych objawów w narkolepsji ma związek z trybem życia chorego. Epizody katapleksji spowodowane są subiektywnymi i emocjonalnymi czynnikami wyzwalającymi (np. śmiech), co może wpłynąć na ocenę skuteczności terapii stosowanych u tych chorych. Z tego powodu w badaniach, w których oceniano katapleksję, w grupach stosujących placebo także odnotowywano dość znaczne redukcje tych epizodów względem wartości z początku badania (silny efekt placebo). W analizowanych badaniach chorzy nie byli proszeni o ograniczenie kontaktów socjalnych, czy zmianę trybu życia. Ponadto, ze względu na możliwość wystąpienia katapleksji w różnych sytuacjach w ciągu doby, ograniczona była możliwość ich oceny przez klinicystów. Dlatego ocena epizodów związanych z katapleksją na podstawie dzienników wypełnianych przez chorych stanowiła odzwierciedlenie wpływu terapii na obserwowane zmiany w liczbie tych epizodów w codziennym życiu chorych. Dodatkowo, w celu pełnej oceny skuteczności terapii, we włączonych badaniach analizowano zarówno subiektywne, jak i obiektywne metody pomiaru, jak np. test MWT, czy SART, co umożliwiło analizę skuteczności PIT z punktu widzenia chorego i badacza.

Zarówno [REDACTED] jak i charakterystyka populacji z badań *HARMONY CTP* i *HARMONY I* wskazuje, iż chorzy z narkolepsją stanowią zróżnicowaną grupę pod względem występujących objawów, jak i stosowanych terapii. W obu badaniach chorzy musieli przerwać stosowanie leków psychostymulujących przed rozpoczęciem stosowania PIT, jednak mogli pozostać na stabilnych dawkach hydroksymaślanu sodu lub leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu katapleksji (za wyjątkiem TLPD w badaniu *HARMONY I*). Około 35% chorych kontynuowało stosowanie tych leków w badaniu *HARMONY I* oraz ok. 7% (w grupie PIT) i 16% (w grupie PLC) w badaniu *HARMONY-CTP*. W dokumencie *EMA AR 2015* poruszono kwestię potencjalnego wpływu leków przeciwkataplektycznych na ogólną skuteczność terapii w odniesieniu do EDS, ponieważ niektóre leki stosowane w leczeniu katapleksji (takie jak hydroksymaślan sodu) mają również działanie przeciwnarkoleptyczne. Aby rozwiązać ten problem, wnioskodawca przeprowadził analizę *post-hoc* wykazując, że w kluczowych badaniach nie zaobserwowano dodatkowego wpływu lub efektu interakcji podczas jednoczesnego przyjmowania tych leków z pitolisantem. Oceny dokonano w oparciu o wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ocena w skali ESS) i innych drugorzędowych punktów końcowych (test MWT, SART i odsetek respondentów (ang. *responders rate*)). W badaniach jednoramiennych również dozwolone było stosowanie przez chorych innych psychostymulantów lub leków przeciwkataplektycznych. Jednak należy podkreślić, iż według *ChPL Wakix®* pitolisant może być stosowany z modafinilem lub hydroksymaślanem sodu oraz z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (oprócz trój- lub czteropierścieniowych leków

przeciwdepresyjnych (np. imipramina, klomipramina, mirtazapina), które mogą zmniejszać skuteczność PIT, gdyż wykazują aktywność antagonisty receptora histaminowego H1 oraz mogą neutralizować działanie endogennej histaminy uwolnionej w mózgu w wyniku leczenia). Fakt, że niektóre badania jednoramienne były obserwacyjne dodatkowo sprzyjał możliwości stosowania przez chorych także innych terapii współtowarzyszących.

W odnalezionych publikacjach wtórnych (*Lehert 2018, Romigi 2018, Calik 2017, Kallweit 2017, Lehert 2020, Fabara 2021, Wang 2021*) także wykazano znaczące korzyści płynące z terapii pitolisantem. W porównaniu do placebo odnotowano poprawę w odniesieniu do nadmiernej senności w ciągu dnia (na podstawie skali ESS), wyniku testu MWT oraz redukcji nasilenia i częstości występowania katapleksji. Mimo, że u chorych stosujących PIT odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, tak ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska. Skuteczność terapii PIT przypisuje się głównie dawce 36 mg/dobę i jest ona osiągana zazwyczaj w ciągu kilku tygodni. Biorąc pod uwagę, iż dostępne obecnie terapie dla chorych na narkolepsję charakteryzują się niedogodnym dla chorego sposobem dawkowania (kilka razy w ciągu dnia), gorszym profilem bezpieczeństwa, czy działaniem uzależniającym, tak PIT o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, stanowi cenną opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Profil bezpieczeństwa PIT oceniony na podstawie badań randomizowanych był spójny z informacjami zawartymi w publikacjach odnalezionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Podczas terapii PIT odnotowano nieliczne działania niepożądane.

Narkolepsja jest rzadką, przewlekłą chorobą istotnie wpływającą na codzienne funkcjonowanie chorych i ich jakość życia. Jej główne objawy – nadmierna senność w ciągu dnia oraz (w przypadku niektórych chorych) katapleksja – powodują znaczne ograniczenie w sferze socjalnej (epizody katapleksji wyzwalane są przez subiektywne, związane z emocjami bodźce) oraz zawodowej (EDS ogranicza aktywność chorych). Redukcja powyższych objawów stanowi główny cel terapeutyczny w leczeniu narkolepsji, umożliwiając chorym prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie. Co istotne, w przypadku niektórych leków, w tym pitolisantu, ich skuteczność odnotowano także w redukcji pozostałych objawów towarzyszące chorobie (halucynacje, paraliż przysenny i in.).

W odnalezionym dokumencie opracowanym przez AOTMiT na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację modafinilu, m.in. w terapii chorych na narkolepsję

z katapleksją lub bez, ankietowani eksperci wskazali na problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia tej grupy chorych. Podkreślili oni, iż obecnie żadna dostępna w Polsce terapia farmakologiczna nie jest refundowana w leczeniu narkolepsji. Leki stosowane w naszym kraju są na świecie uznawane za drugą linię terapeutyczną i nie mają w Polsce rejestracji w analizowanym wskazaniu. Eksperti wskazali także, że zapewnienie dostępu do skutecznych i bezpiecznych terapii zarejestrowanych na świecie we wskazaniu narkolepsja, takich jak: m.in. pitolisant, mogłyby poprawić sytuację chorych w Polsce oraz zniwelowałyby zawstydzający w tym zakresie deficyt możliwości terapeutycznych w kraju. Jest to również istotne, biorąc pod uwagę, że eksperci wskazują, że obecnie terapią pierwszej linii w Polsce jest metylofenidat – lek przeciwwskazany u wielu chorych (m.in. u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, czy zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie) i którego stosowanie związane jest z wystąpieniem licznych działań niepożądanych z zakresu układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca), zaburzeń psychicznych (zaburzenia zachowania, obniżenie nastroju, ostre objawy psychotyczne), objawów związanych z efektem końca dawki (wzmóŜona senność, zaburzenia psychiczne pod koniec działania leku) czy zwiększonym ryzykiem uzależnienia [AOTMiT Modafinil 2019].

Konieczność zwiększenia dostępności chorych do odpowiednich terapii została także podkreślona w odnalezionym dokumencie FDA, w którym problemy związane z terapią narkolepsji przedstawiono z perspektywy chorych, ich opiekunów i przedstawicieli. Jak wspomniano wcześniej, największy wpływ na ograniczenie życia chorych z narkolepsją mają objawy związane z EDS i katapleksją. Istotnym jest fakt, że u niektórych chorych z czasem mogą pojawić się nowe objawy, wymagające dodatkowego leczenia. Choroba, niezrozumiana przez społeczeństwo, przyczynia się do stygmatyzacji chorych. Terapia narkolepsji u większości z nich przynosi pozytywne efekty, jednak część chorych zmuszona jest do przerwania, nawet skutecznej terapii, ze względu na uciążliwe działania niepoŜądane czy rozwój tolerancji na leczenie. Problematycznym dla chorych jest także fakt, że często zmuszeni są stosować kilka leków jednocześnie, gdyż nie wszystkie z nich działają wielobjawowo. Istnieje potrzeba wdroŜenia nowych terapii, które pomogą chorym zapanować nad objawami narkolepsji [FDA 2014].

Pitolisant jest pierwszym lekiem z nowej klasy, będący antagonistą/odwrotnym agonistą receptora histaminowego H3, dopuszczonym do obrotu w terapii narkolepsji w Unii Europejskiej. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych w terapii EDS, charakteryzuje

go lepszy profil bezpieczeństwa. Ponadto, jest to lek skuteczny w terapii katapleksji. EMA stwierdziła, że istnieją wystarczające dowody potwierdzające skuteczność pitolisantu w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, a profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka PIT uznano za korzystny. Lek Wakix® został uznany przez EMA za sierocy produkt leczniczy w leczeniu narkolepsji w dniu 10 lipca 2007 r. Decyzja ta została podtrzymana także po dopuszczeniu leku do obrotu w 2016 r. PIT nie jest obecnie dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, jednak odnaleziono informację, iż lek ten został desygnowany przez FDA jako terapia przełomowa, które uzyskała przyspieszony program rejestracji (ang. *Breakthrough Therapy And Fast Track Designations*), co umożliwi złożenie dokumentów w celu uzyskania zgody na wprowadzenie do obrotu nowego leku w 2019 r. [Baumann 2017, NICE 2017, HARMONY 2018].

Należy zauważyć, iż w rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, iż choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wskazano również, iż wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom ekonomicznym, ale również etycznym [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010, Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010].

**Podsumowując, pitolisant stanowi nową, skuteczną metodę terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, wskazaną do zastosowania u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.**



## 7. Załączniki

### 7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 61

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pitolisantu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
HARMONY IV Double Blind Randomized Study to Assess the Efficacy of BF2.649 Compared to Placebo in add-on to Sodium Oxybate in the Treatment of Narcoleptic Patients With Residual Excessive Daytime Sleepiness (EDS) During 8 Weeks	NCT01789398 <b>EudraCT:</b> 2011-000084-27 <sup>72</sup>	Badanie zakończone	Bioprojet	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PIT względem PLC jako terapii dodanej do hydroksymaślanu sodu u chorych na narkolepsję z EDS w czasie 8 tygodni.	Wrzesień 2012	Sierpień 2014 (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego)

<sup>72</sup> na stronie EU Clinical Trials Register opublikowano także nieliczne wyniki do tego badania, jednakże ze względu na brak wiarygodności przedstawionych danych, nie zdecydowano o ich uwzględnieniu w analizie (dla badania tego nie odnaleziono także wyników opublikowanych w ramach abstraktów konferencyjnych, czy w dokumencie *EMA AR 2015*)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
HARMONY II Prospective, Randomized, Double-blind Study, Parallel-group, Multi-center Trial Assessing the Effects of Escalating Doses of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolepsy <sup>73</sup>	NCT01067235 <b>EudraCT:</b> 2008-007845-29	Badanie zakończone	Bioprojet	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wzrastających dawek PIT+MOD względem PIT+PLC u chorych na narkolepsję z katapleksją.	Październik 2009	Lipiec 2010 (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego)
HARMONY IBIS Randomized, Double-blind, Placebo and Comparator-controlled, Parallel-group, Multi-center Trial Assessing the Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy <sup>74</sup>	NCT01638403 <b>EudraCT:</b> 2010-019687-36	Badanie zakończone	Bioprojet	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wzrastających dawek PIT względem PLC u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Listopad 2010	Kwiecień 2012 (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego)

Data ostatniego wyszukiwania: 19.08.2019 r.

<sup>73</sup> badanie to wskazano także w dokumencie *EMA AR 2015* (badanie nieopublikowane w pełnym tekście), jednakże biorąc pod uwagę opis interwencji (PIT stosowany w dawkach 10, 20 lub 40 mg/dobę (brak informacji na temat dostosowywania dawki)) oraz liczebność populacji wynoszącą 14 chorych, na podstawie której można wnioskować, iż w jednej z grup liczebność wynosiła <10 chorych, stwierdzono iż badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do analizy

<sup>74</sup> badanie to uwzględniono także w dokumencie *EMA AR 2015* (badanie nieopublikowane w pełnym tekście), jednak ze względu na niezgodność dawkowania z *ChPL Wakix®* (5-20 mg/dobę) oraz ograniczenia w metodyce zostało ono wykluczone z analizy (według *EMA AR 2015*: zastosowana w badaniu *HARMONY IBIS* dawka 20 mg/dobę wydaje się wystarczająca tylko u części chorych z narkolepsją (u ok. 1/3 chorych, zgodnie z informacjami z badania *HARMONY I*). Ponadto badanie to najprawdopodobniej nie miało wystarczającej mocy (ang. *underpowered*) z powodu nieprawidłowych szacunków wartości SD (odchylenia standardowego) i współczynnika korelacji dla ESS, a także liczby uwzględnionych chorych, która była niższa niż planowana (166 zamiast 188 chorych))

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 7.2.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 62.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	pitolisant OR tiprolisant OR "BF2.649" OR "BF2.649" OR "BF2649" OR Wakix	79	49 <sup>^</sup>	184 <sup>^^</sup>
#2	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	n/d	181

<sup>^</sup>wszystkie trafienia dotyczyły bazy CENTRAL

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 13.08.2019 r.

### 7.2.2. Porównanie pośrednie

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	methylphenidate OR Metadate OR Equasym OR Methylin OR Concerta OR Phenidylate OR Ritalin OR Ritaline OR Tsentedrin OR Centedrin OR Daytrana OR aptensio OR attenta OR "c 4311-b" OR "c4311-b" OR "c4311b" OR cotempla OR difumenil OR jorney OR medanef OR medicebran OR medikinet OR mefinad OR "methyl phenidate" OR methylfenidaat OR methylfenidate OR methylphenidylacetate OR methypatch OR methylphenindate OR methylphenydate OR penid OR "phenidyl hydrochloride" OR quasym OR quillichew OR quillivant OR rilatine OR ritalina OR ritaphen OR rubifen OR tranquilyn OR "sr 20"	9068	2816	12 078 <sup>^</sup>
#2	narcolepsy OR "paroxysmal sleep" OR "narcoleptic syndrome" OR "narcoleptic syndromes" OR "gelineau disease" OR "gelineau syndrome" OR "gelineau syndromes" OR "gelineau's disease" OR "gelineau's syndrome" OR "gelineau's syndromes" OR "gelineaus disease" OR "gelineaus syndrome" OR "gelineaus syndromes" OR narcolepsis OR neurolepsy OR "sleep epilepsy" OR "narcolepsy-cataplexy syndrome" OR "narcolepsy-cataplexy syndromes" OR "narcolepsy cataplexy syndrome" OR "narcolepsy cataplexy syndromes"	5321	451	6913

#3	#1 AND #2	233	33 <sup>^</sup>	355
#4	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	n/d	331

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^</sup>w tym 25 trafień w bazie CENTRAL, 6 Cochrane Reviews oraz 2 Cochrane Protocols

Data wyszukiwania: 13.08.2019 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 64.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	pitolisant	158
	Wakix	99
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	pitolisant	1
	Wakix	1
<b>WHO UMC*</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Wakix	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	pitolisant	0
	Wakix	0
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	pitolisant OR Wakix	21
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>	pitolisant OR Wakix	13
<b>URPLWMIPB</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZYNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	pitolisant	0
	Wakix	0

Data wyszukiwania: 19.08.2019 r.

\*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

## 7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 65.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Lehert 2018</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o wysokiej jakości	PubMed (Medline); Cochrane Central, DARE, CDSR; WHO International Trials Registry Platform search portal; ClinicalTrials.gov; strona internetowa FDA; strona internetowa EMA; Przeszukiwano artykuły, książki i abstrakty oraz informacje publiczne dot. hydroksymaślanu sodu ze strony EMA (dyskusja naukowa, marzec 2017 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u chorych na narkolepsję na podstawie metaanalizy.	Do metaanalizy włączono m.in. badania <i>HARMONY I</i> i <i>HARMONY CTP</i> .  W wyniku metaanalizy 14 RCT porównującej skuteczność, bezpieczeństwo oraz stosunek korzyści do ryzyka trzech terapii (modafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant) u dorosłych chorych na narkolepsję wykazano, że MOD w dawce 200-400 mg/dobę, hydroksymaślan sodu w dawce 9 g/dobę i PIT w dawce 40 mg/dobę charakteryzują się podobną skutecznością oraz istotną statystycznie wyższą skutecznością niż placebo w redukcji EDS. Jedynie hydroksymaślan sodu w dawce 9 g/dobę i PIT w dawce 40 mg/dobę wykazały podobny, korzystny efekt w odniesieniu do występowania katapleksji. PIT charakteryzował się nieco lepszym profilem bezpieczeństwa i najlepszym stosunkiem korzyści do ryzyka spośród porównywanych terapii.
<i>Romigi 2018</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd	Pubmed; Embase; Google Scholar. Data przeszukania baz: do 30.09.2017 r.  Dokonano także przeglądu nieopublikowanych danych z RCT przedstawionych	Określenie miejsca PIT w terapii chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Do przeglądu systematycznego włączono m.in. badania <i>HARMONY I</i> , <i>HARMONY CTP</i> czy <i>HARMONY III</i> . Terapia PIT wykazuje większą skuteczność względem placebo w odniesieniu do EDS i występowania epizodów katapleksji. PIT może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną w I linii leczenia chorych z EDS i katapleksją. Należy mieć na uwadze, iż narkolepsja jest chorobą rzadką, dlatego niniejsze wnioski są oparte na wynikach badań o krótkim okresie obserwacji, nadal brakuje danych potwierdzających, że PIT wykazuje nie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	systematyczny o bardzo niskiej jakości	w raportach agencji zajmujących się rejestracją leków.		gorszą skuteczność niż aktywne komparatory ( <i>non-inferiority</i> ) oraz danych dot. jego zastosowania u chorych, u których alternatywne terapie (MOD, hydroksymaślan sodu, metylofenidat) są nieskuteczne lub którzy ich nie tolerują.
Calik 2017	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o bardzo niskiej jakości	Medline, Pubmed; Embase; the Cochrane Library Database; Ovid Medline; Europe PubMed Central; EBSCOhost CINAHL; ProQuest Research Library; Google Scholar; ClinicalTrials.gov.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pitolisantem u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Do przeglądu systematycznego włączono m.in. badania <i>HARMONY I</i> , <i>HARMONY CTP</i> , <i>HARMONY III</i> i <i>CUP Germany</i> .  Wykazano znaczące korzyści płynące z terapii pitolisantem w porównaniu do placebo w odniesieniu do oceny nadmiernej senności w ciągu dnia (na podstawie skali ESS), wyniku testu MWT oraz redukcji nasilenia i częstości występowania katapleksji. Mimo, że u chorych stosujących PIT odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, tak ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest stosunkowo niska.  Jak wskazują autorzy przeglądu, u chorych na narkolepsję możliwe jest także zastosowanie innych terapii, takich jak hydroksymaślan sodu, modafinil, metylofenidat, czy leków przeciwdepresyjnych, jednak ich niedogodny dla chorego sposób dawkowania, niska tolerancja przez chorych lub działanie uzależniające często stwarzają problemy w stosowaniu tych leków. Podsumowując, PIT stanowi cenną opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.
Kallweit 2017	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	PubMed (do 31.01.2017 r.); Dodatkowo przeszukano publikacje dot. leczenia narkolepsji, w tym m.in. wytyczne EFNS, AASM, wytyczne pozostałych europejskich organizacji zajmujących się	Ocena opcji terapeutycznych stosowanych u chorych w leczeniu narkolepsji.	Do przeglądu systematycznego włączono m.in. badania <i>HARMONY I</i> i <i>HARMONY CTP</i> .  Autorzy przeglądu wskazują, iż dostępne opcje terapeutyczne dla chorych z narkolepsją obejmują: modafinil/armodafinil (w terapii EDS), hydroksymaślan sodu (terapia EDS z/bez katapleksji), PIT (terapia EDS

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o bardzo niskiej jakości</p>	<p>terapią chorych na narkolepsję, publikacja dot. pomiaru jakości leczenia chorych na narkolepsję (Krahn 2015).</p>		<p>i katapleksji) oraz wenlafaksynę (w terapii katapleksji (<i>off-label</i>) i współistniejącej depresji).</p> <p>Wykazano, że PIT jest skuteczny w redukcji EDS. Redukcja wyniku w skali ESS była istotnie wyższa w grupie PIT w porównaniu z PLC. Wykazano także pozytywny efekt w porównaniu z PLC w odniesieniu do wyników w teście MWT. Skuteczność głównie przypisuje się dawce 36 mg/dobę i jest ona obserwowana zazwyczaj w ciągu kilku tygodni. W badaniach vs PLC potwierdzono także skuteczność PIT w odniesieniu do redukcji epizodów katapleksji. Porównywalna skuteczność PIT i MOD w przypadku oceny EDS musi zostać potwierdzona w praktyce klinicznej. PIT jest lekiem dobrze tolerowanym. Zdarzenia niepożądane obejmują najczęściej ból głowy, bezsenność i nudności.</p>
<p><i>Lehert 2020</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o wysokiej jakości</p>	<p>MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews ClinicalTrials.gov, WHO International Trials Registry Platform search portal; strona internetowa FDA; strona internetowa EMA;</p>	<p>Ocena równoważności pitolisantu w porównaniu z modafinilem (testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i>).</p>	<p>Do metaanalizy włączono łącznie 10 badań RCT. Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że PIT nie jest gorszy niż MDF w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadmiernej senności wg skali ESS (MD=-0,69 (95%CI: -2,18; 0,79). Dla tego punktu końcowego przyjęto wartość marginesu <i>non-inferiority</i> NIM=1; p=0,015;</li> <li>• oceny czujności wg MWT (MD=2,12 (95%CI: -0,95; 5,19); p=0,18). Dla tego punktu końcowego przyjęto wartość marginesu <i>non-inferiority</i> NIM=1.</li> </ul> <p>W przypadku katapleksji stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność PIT w porównaniu MDF, potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>.</p> <p>Współczynnik ryzyka (RR) dla TEAE<sub>PIT</sub>/TEAE<sub>MDF</sub> wyniósł 0,86 (95%CI: 0,44; 1,24) na korzyść pitolisantu, co potwierdza hipotezę <i>non-inferiority</i>, biorąc pod uwagę NIM=1,25.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Fabara 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	PubMed (do 23-30 maja 2021)	Ocena skuteczności pitolisantu, u chorych z wysokim obciążeniem objawami narkolepsji	Pitolisant jest skuteczniejszy niż placebo, jednak nie potwierdzono hipotezy non-inferiority dla porównania z modafinilem. Zdarzenia niepożądane występowały rzadziej i a czas ich trwania był krótszy u chorych stosujących pitolisant w porównaniu z chorymi stosującymi modafinil. Pitolisant był skuteczny w leczeniu EDS oraz katapleksji w porównaniu z placebo jak również dobrze tolerowany u chorych z ciężkimi objawami narkolepsji w porównaniu z modafinilem.
<i>Wang 2021</i>	Cook: 4/5 (ograniczone dane w zakresie strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2:	Pubmed; Embase; the Cochrane Library Database (styczeń 2005 - listopad 2020) Dodatkowo przeszukano referencje włączonych publikacji	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu w leczeniu EDS u chorych na narkolepsję i obturacyjny bezdech senny	Wykazano znaczącą skuteczność pitolisantu i poddający się kontroli profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w leczeniu EDS u chorych na narkolepsję i obturacyjny bezdech senny.



## 7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 66.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		<i>Lehert 2018</i>	<i>Romigi 2018</i>	<i>Calik 2017</i>	<i>Kallweit 2017</i>	<i>Lehert 2020</i>	<i>Fabara 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak <sup>75</sup>	Nie	Nie

<sup>75</sup> Określono, że przegląd publikacji został przeprowadzony niezależnie przez autorów badania

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		Lehert 2018	Romigi 2018	Calik 2017	Kallweit 2017	Lehert 2020	Fabara 2021	Wang 2021
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak <sup>76</sup>	Nie	Nie
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak	n/d	n/d	n/d	Tak	n/d	Tak

<sup>76</sup>Określono, że przegląd publikacji została przeprowadzony niezależnie przez autorów badania, a wszystkie dane z każdej były analizowane w sposób systematyczny, dlatego przyjęto, że ekstrakcja była przeprowadzona przez co najmniej 2 niezależnych analityków

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		<i>Lehert 2018</i>	<i>Romigi 2018</i>	<i>Calik 2017</i>	<i>Kallweit 2017</i>	<i>Lehert 2020</i>	<i>Fabara 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak	n/d	n/d	n/d	Tak	n/d	Nie
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Umiarkowana	Bardzo niska	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

## 7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.6.1. HARMONY I

<b>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepięone z maskowaniem</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących pitolisant, modafinil albo placebo. Lista randomizacyjna została wygenerowana komputerowo przez Creapharm (Bordeaux, Francja) i przekazana do Lambda Plus (Gembloux, Belgia) przy użyciu IWRS. Żadna z dwóch firm CRO nie miała udziału w dalszych etapach badania.</p> <p>W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla porównania PIT vs PLC;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> w każdym z ośrodków badacze brali udział w poufnej alokacji danej dawki leku za pomocą IWRS. W celu zaślepienia chorych leki podawano w zapieczętowanych kapsułkach o podobnym wyglądzie i smaku, zawierających pół tabletki PIT (20 mg), całą tabletkę PIT (20 mg), całą tabletkę MOD (100 mg) lub tylko laktozę w przypadku kapsułek PLC. Tabletki zawierające substancje aktywne były uzupełniane laktozą, aby uniknąć możliwości odróżnienia od placebo. Dodatkowo zastosowano metodę maskowania (ang. <i>double dummy</i>). Niezależnie od stosowanego leku oraz dawki wszyscy chorzy dostawali 4 kapsułki na dzień: 2 kapsułki przed śniadaniem i 2 przed lunchem, nie później niż o 14.30, aby umożliwić sen w nocy. Chorzy, którzy stosowali PIT lub MOD w dawce 100 mg przyjmowali całą dawkę leku rano oraz 2 kapsułki z placebo (ang. <i>dummy capsules</i>) przed lunchem;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, spośród wszystkich 95 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 16 (16,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z grupy PIT utracono łącznie 6 (18,8%) spośród 32 chorych, w tym 1 (3,1%) chorego podczas wizyty 3. z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Następnie spośród 31 chorych z populacji ITT utracono łącznie 5 (16,1%) chorych, w tym 3 (9,7%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 1 (3,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (3,2%) z przyczyn administracyjnych (relokacja);</li> <li>⊗ z grupy MOD utracono łącznie 5 (15,2%) spośród 33 chorych (populacja ITT), w tym 4 (12,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (3,0%) chorego z powodu zaprzestania udziału w badaniu;</li> <li>⊗ z grupy PLC utracono łącznie 5 (16,7%) spośród 30 chorych (populacja ITT), w tym 2 (6,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (3,3%) chorym z powodu braku skuteczności terapii, wystąpienia zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności terapii oraz z powodu ciąży;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ analiza została przeprowadzona dla populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz dla których dostępne były wyniki dla co najmniej jednego pomiaru badanego parametru dokonanego po rozpoczęciu badania (N=31 chorych z grupy PIT; N=30 chorych z grupy PLC; N=33 chorych z grupy MOD);</li> <li>⊗ analiza wrażliwości została przeprowadzona dla wszystkich zrandomizowanych chorych oraz dla populacji PP# (chorzy uczestniczący w każdej wizycie w badaniu aż do co najmniej 8. wizyty, bez poważnych uchybień względem protokołu badawczego; N=26 chorych z grupy PIT; N=25 chorych z grupy PLC; N=28 chorych z grupy MOD)<sup>77</sup>;</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p>

<sup>77</sup> część danych z publikacji EMA AR 2015 przedstawiono także dla populacji EIT, do której zaliczono wszystkich zrandomizowanych chorych, niezależnie od tego, czy rozpoczęto u nich leczenie i niezależnie od uzyskanych wyników (N=32 chorych z grupy PIT; N=30 chorych z grupy PLC; N=33 chorych z grupy MOD)

### HARMONY I (Dauvilliers 2013)

**Sponsor:** Bioprojet, Francja;

**Liczba ośrodków:** 32 (Francja, Niemcy, Holandia, Węgry, Szwajcaria);

**Okres obserwacji:** 8 tygodni<sup>78</sup>;

**Analiza statystyczna:** w celu oceny pierwszorzędnego punktu końcowego (ocena zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni – porównanie PIT vs PLC) dopasowano wartości końcowe ESS względem tych z początku badania z zastosowaniem mieszanej analizy liniowej kowariancji, zakładając brak warunków do wystąpienia interakcji związanych z leczeniem na początku badania i uwzględniając heterogeniczność związaną z losowym doбором ośrodków badawczych. Wartość ESS z początku badania stanowiła sumę wartości określoną w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania (ang. *pre-baseline*) oraz w dniu 0. (ang. *baseline*). Ostateczna wartość ESS stanowiła sumę wartości odnotowanych w dniu 49. i 56. badania. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono stopniową analizę dla wielokrotnych porównań terapii, tzn. w pierwszej kolejności przetestowano hipotezę *superiority* dla porównania PIT względem PLC, następnie, po wykazaniu przewagi PIT względem PLC, testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania PIT względem MOD. Margines (delta) dla hipotezy *non-inferiority* (ang. *non-inferiority margin*) określono jako 2 punkty w skali ESS. Wartość ta stanowi połowę różnicy uzyskanej dla porównania PIT vs MOD we wcześniejszych badaniach (4,02 (95% CI: 0,14; 7,09)). Zmiany względem wartości początkowych dla MWT i SART zostały przedstawione w postaci średnich geometrycznych. Dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych zastosowano analizę opisową. Brakujące dane imputowano wykorzystując metodę LOCF (ang. *last observation carried forward* – analiza metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji), obliczając wartość końcową jako średnią dwóch ostatnich znanych wartości. W celu przeprowadzenia analizy wrażliwości wykorzystano dwa alternatywne scenariusze imputacji danych, m.in. wykorzystując różne mechanizmy generowania braków danych.

Wykonano dwie analizy *post-hoc*. W pierwszej obliczono DCR u chorych z katapleksją, definiowane jako co najmniej 1 epizod katapleksji na początku badania (w czasie tygodnia poprzedzającego randomizację) lub w jego trakcie. Porównywano zmiany w DCR z początku badania względem wartości z końca badania (między 49. a 56. dniem) między grupami, stosując quasi-model regresji Poissona. Druga analiza *post-hoc* dotyczyła oceny chorych z odpowiedzią w skali ESS (ESS ≤10 punktów) z zastosowaniem modelu regresji Poissona;

**Podejście do testowania hipotezy:** dla pierwszorzędnego punktu końcowego – różnica między grupami PIT i PLC odnośnie obserwowanych zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni – hipoteza *superiority*. Następnie, po wykazaniu przewagi PIT względem PLC, testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania PIT względem MOD – delta równa 2 punkty w skali ESS.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥18. r.ż.;
- ⊗ zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji na podstawie kryteriów ICSD-2 (EDS (samodzielna ocena chorego) trwająca >3 miesiące, diagnoza narkolepsji potwierdzona badaniem PSG i w teście MSLT wykonanym w czasie ostatnich 5 miesięcy, w którym wykazano średnią latencje snu wynoszącą ≤8 min. oraz ≥2 SOREMP);
- ⊗ wynik w skali ESS ≥14 punktów;
- ⊗ niestosowanie leków psychostymulujących w czasie ≥14 dni przed rozpoczęciem badania (dozwolone było kontynuowanie stosowania leków przeciwkataplektycznych takich jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania; niedozwolone było stosowanie TLPD, spośród których większość wykazuje działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1);
- ⊗ kobiety w wieku rozrodczym zobligowane były do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.

#### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stosowanie leków podawanych w ramach badań klinicznych w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;

<sup>78</sup> w okresie trwającym 2 tygodnie, od dnia 21. (wizyta 1.) do 7. (wizyta 2.) przed randomizacją chorzy zaprzestawali stosowania leków psychostymulujących – zostali poddani wymyciu leków (ang. *washout*), okres początkowy (ang. *baseline*) określono jako czas od dnia 7. przed randomizacją do dnia 0. (wizyta 3.), czyli randomizacji, następnie następował 8-tygodniowy okres leczenia (od dnia 0. do 56. (wizyta 7.)), a po nim 1-tygodniowy okres zaprzestania leczenia, w którym wszystkim chorym podawano placebo (od dnia 56. do 63. (wizyta 8.))

<b>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inna choroba niż narkolepsja mogąca być główną przyczyną występowania EDS u chorych bez katapleksji (np. zaburzenia oddychania podczas snu, ze wskaźnikiem bezdechów wynoszącym <math>\geq 10</math> na godzinę, wskaźnikiem bezdechów i spłyconych oddechów wynoszącym <math>\geq 15</math> na godzinę; okresowe zaburzenia ruchów kończyn ze wskaźnikiem wzbudzeń wynoszącym <math>\geq 10</math>);</li> <li>⊗ stwierdzone w wywiadzie nadużywanie substancji, ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe, nieprawidłowości nerek lub wątroby lub zaburzenia psychiczne.</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr	Pitolisant	Modafinil	Placebo	
Liczba chorych	31	33	30	
Mężczyźni, n (%)	20 (64,5)	18 (54,5)	13 (43,3)	
Rasa biała, n (%)	29 (93,5)	32 (97,0)	27 (90,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	33,0 (21; 49)	40,0 (25; 48)	39,5 (30; 52)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	90,9 (21,0)	81,0 (16,3)	81,0 (20,7)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	173,9 (9,8)	171,0 (8,5)	168,0 (10,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	30,4 (8,3)	27,7 (5,3)	28,2 (6,0)	
Czas trwania narkolepsji, mediana (zakres) [lata]	10,6 (7,8; 17,9)	11,7 (5,3; 19,8)	14,9 (8,8; 24,8)	
Wynik w teście MSLT, średnia (SD) [min.]	3,7 (2,6) / N=20	4,9 (2,4) / N=20	5,4 (2) / N=18	
Katapleksja w wywiadzie, n (%)	25 (80,6)	27 (81,8)	24 (80,0)	
Inne objawy w wywiadzie, n (%)	Porażenie przysenne	15 (48,4)	22 (66,7)	15 (50,0)
	Halucynacje hipnagogiczne	18 (58,1)	24 (72,7)*	19 (63,3)
	Automatyczne zachowania	15 (48,4)	16 (48,5)	9 (30,0)
	Zaburzenia snu nocnego	18 (58,1)	20 (60,6)	14 (46,7)
$\geq 1$ długookresowe leczenie w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, n (%)	14 (45,2)	16 (48,5)**	13 (43,3)	
Stosowanie MOD/MET <sup>^</sup> przez rozpoczęciem badania, n (%)	13 (41,9)	11 (33,3)	13 (43,3)	
Kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi, n (%)	Hydroksymaślan sodu	2 (6,5)	2 (6,1)	4 (13,3)
	Leki przeciwdepresyjne	25 (26,6)		
Wynik w skali ESS***, średnia (SD) [punkty]	17,8 (2,5)	18,5 (2,7)	18,9 (2,5)	
Wynik w teście SART-NO-GO, średnia (SD) [liczba błędów]	9,2 (1,8) / N=29	8,5 (1,6)	8,0 (1,8)	
Wynik ogółem w teście SART, średnia (SD) [liczba błędów]	13,6 (7,7) / N=30	13,8 (13,7)	13,6 (11,7)	
Wynik w teście MWT, średnia (SD) [min.]	12,5 (1,9)	11,6 (2,0)	11,5 (2,0)	
Chorzy, u których wystąpił co najmniej 1 epizod katapleksji w trakcie badania, n (%)	20 (64,5)	23 (69,7)	14 (46,7)	
Epizody katapleksji, średnia (SD) [liczba epizodów/dobę]	1,2 (1,8) / N=20 <sup>^^</sup>	1,1 (1,9) / N=23 <sup>^^</sup>	0,92 (0,87) / N=14 <sup>^^</sup>	
Epizody porażenia przysennego, średnia (SD) [dobowy wskaźnik]	0,29 (0,42) / N=8	0,27 (0,27) / N=14	0,33 (0,35) / N=9	

<b>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</b>			
Epizody halucynacji, średnia (SD) [dobowy wskaźnik]	0,15 (0,22) / N=11	0,32 (0,50) / N=15	0,73 (1,73) / N=13
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Po 3 tygodniach etapu selekcji (okres wymycia leków psychostymulujących, okres początkowy badania), chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia zostali losowo przydzieleni do badanych grup i poinstruowani, aby zażyć dany lek następnego dnia rano. Niezależnie od stosowanego leku oraz dawki wszyscy chorzy dostawali 4 kapsułki na dzień.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> pitolisant stosowany przez 8 tygodni: 3 tygodnie zmiennego dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1. tydzień badania: 10 mg PIT;</li> <li>⊗ 2. tydzień badania: 20 mg PIT (w 14. dniu badania (wizyta 4.<sup>^^^</sup>) dawka została dostosowana indywidualnie dla każdego chorego na podstawie skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa dokonanej przez badacza dla danego chorego (badaczowi nie zostały udzielone szczegółowe wytyczne dot. wykonania tej oceny));</li> <li>⊗ 3. tydzień badania: 10, 20 lub 40 mg PIT (w 21. dniu badania (wizyta 5.<sup>^^^</sup>), badacz mógł zmniejszyć dawkę tylko w przypadku braku wykazania wystarczającej tolerancji chorego na lek).</li> </ul> <p>5 tygodni stabilnego leczenia PIT w dawce 10/20/40 mg/dobę.</p> <p>W dniu 49. badania przeprowadzono wizytę kontrolną, natomiast w dniu 56. zakończono leczenie. Następnie chorzy otrzymywali PLC przez 1 tydzień.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> <u>Placebo</u> stosowane przez 8 tygodni (schemat analogiczny jak przedstawiony powyżej dla PIT i poniżej dla MOD<sup>^^^</sup>), w każdym tyg. chorzy przyjmowali 4 kapsułki PLC Chorzy kontynuowali stosowanie PLC do dnia 63 (wizyta 8.). <u>Modafinil</u> stosowany przez 8 tygodni: 3 tygodnie zmiennego dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1. tydzień badania: 100 mg MOD;</li> <li>⊗ 2. tydzień badania: 200 mg MOD (w 14. dniu badania (wizyta 4.<sup>^^^</sup>) dawka została dostosowana indywidualnie dla każdego chorego na podstawie skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa dokonanej przez badacza dla danego chorego (badaczowi nie zostały udzielone szczegółowe wytyczne dot. wykonania tej oceny));</li> <li>⊗ 3. tydzień badania: 100, 200 lub 400 mg MOD (w 21. dniu badania (wizyta 5.<sup>^^^</sup>), badacz mógł zmniejszyć dawkę tylko w przypadku braku wykazania wystarczającej tolerancji chorego na lek).</li> </ul> <p>5 tygodni stabilnego leczenia MOD w dawce 100/200/400 mg/dobę.</p> <p>W dniu 49. badania przeprowadzono wizytę kontrolną, natomiast w dniu 56. zakończono leczenie. Następnie chorzy otrzymywali PLC przez 1 tydzień.</p> <p>Odsetki chorych, którzy otrzymywali stabilną dawkę leku (tj. którzy otrzymali taką samą dawkę leku od wizyty, w której dostosowywano dawkę leku aż do ostatniej wizyty (w czasie ostatnich 5 tygodni leczenia)), n (%):</p> <p>PIT (N=31):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 10 mg: 2 (6,5);</li> <li>⊗ 20 mg: 8 (25,8);</li> <li>⊗ 40 mg: 19 (61,3);</li> <li>⊗ chorzy, którzy nie otrzymali stabilnej dawki leku: 2 (6,5).</li> </ul> <p>PLC (N=30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niskie dawki: 0 (0,0);</li> <li>⊗ średnie dawki: 6 (20,0);</li> <li>⊗ wysokie dawki: 23 (76,7);</li> <li>⊗ chorzy, którzy nie otrzymali stabilnej dawki leku: 1 (3,3).</li> </ul> <p>MOD (N=33):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 100 mg: 2 (6,1);</li> <li>⊗ 200 mg: 4 (12,1);</li> <li>⊗ 400 mg: 24 (72,7);</li> <li>⊗ chorzy, którzy nie otrzymali stabilnej dawki leku: 3 (9,1).</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi takimi jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne było dozwolone pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania.</p>			

### HARMONY I (Dauvilliers 2013)

Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących, czy TLPD (w większości mających właściwości antyhistaminowe względem receptora H1).

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie** (oceniane dla okresu obserwacji równego 8 tygodni):

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;
- ⊗ epizody katapleksji;
- ⊗ czujność i uwaga;
- ⊗ ogólna ocena stanu zdrowia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ wyniki dla porównania PIT względem MOD – nie był to komparator zdefiniowany w niniejszej analizie (wyniki dla porównania z PLC przedstawiono w ramach kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT);
- ⊗ punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji krótszym niż maksymalny (8 tygodni) – wyjątek stanowiła ocena objawów odstawienia, którą oceniano w czasie 1 tygodnia (w 9. tyg. badania) oraz masa ciała, którą oceniano także podczas wizyty w 9. tygodniu badania, czyli po jego zakończeniu;
- ⊗ bezpieczeństwo oceniane w dokumencie *EMA AR 2015*, gdyż dane przedstawiono łącznie dla różnych badań, w których chorzy stosowali PIT (w tym dla badań wykluczonych z niniejszej analizy);
- ⊗ wyniki, dla których dane przedstawiono łącznie dla obu grup (np. częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych) lub jedynie dla 1 z grup (np. z tabeli 11. dokumentu *EMA AR 2015*), gdyż uniemożliwiały określenie różnic między grupami;
- ⊗ wyniki przedstawione jako wartości końcowe, w przypadku gdy możliwa była także analiza zmian względem wartości z początku badania (np. DCR);
- ⊗ z ab. konf. *Meskill 2021* częstości występowania odpowiedzi wg ESD wraz z parametrem NNT, ponieważ dane te zostały opublikowane w innych źródłach pełnotekstowych, a parametr NNT obliczano samodzielnie.

\*według autorów badania odsetek wynosił 64%, co najprawdopodobniej można uznać za błąd

\*\*według autorów badania odsetek wynosił 50%, co najprawdopodobniej można uznać za błąd

\*\*\*obliczona jako suma wyniku z wizyt 2. i 3. podzielona przez 2

^według informacji zawartych w tabeli 1. – chodziło o stosowanie modafinilu, natomiast według informacji przedstawionych tekście – o modafinil lub metylofenidat

^^dotyczy chorych, u których wystąpił co najmniej 1 epizod katapleksji w trakcie badania

^^^redukcja dawki podczas wizyty 4. lub 5. w badaniu nie nastąpiła u żadnego z chorych z grupy PLC, u 2 (6,5%) chorych z grupy PIT oraz 2 (6,1%) chorych z grupy MOD

#populacja PP obejmowała 79 chorych, którzy ukończyli badanie: 25 chorych w grupie PLC, 26 w grupie PIT oraz 28 chorych w grupie MOD

## 7.6.2. HARMONY CTP

### HARMONY CTP (Szakacs 2017)

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grup otrzymujących pitolisant, lub placebo. Stratyfikacja względem ośrodka badawczego (liczba bloków: 4), z wykorzystaniem IWRS (Arone, Francja). Lista randomizacyjna została wygenerowana komputerowo przez Amatsi (Francja);

Wyniki dla porównania PIT vs PLC przedstawiono w ramach kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** firma Unither Développement (Le Haillan, Francja) stworzyła kapsułki zawierające badany lek oraz PLC i przypisała leki do odpowiednich numerów oznaczających daną terapię. Badacze wręczyli chorym odpowiednie, ponumerowane pakiety z daną terapią, przy czym zarówno chorzy, jak i badacze zostali zaślepieni względem przydzielonego leczenia. PIT i PLC podawano w zamkniętych kapsułkach, o podobnym wyglądzie i smaku, zawierających jedną czwartą, pół, jedną lub dwie tabletki z PIT w dawce 20 mg lub samą laktosę (PLC). Firma Amatsi przetestowała metodę maskowania, która okazała się skuteczna. Podwójne



### HARMONY CTP (Szakacs 2017)

zaślepienie zostało utrzymane przez cały okres badania. Wszyscy chorzy przyjmowali 1 kapsułkę dziennie przed śniadaniem;

**Opis utraty chorych z badania:** tak, z badania utracono łącznie 15 (14,2%) spośród 106 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ z grupy PIT utracono łącznie 5 (9,3%) spośród 54 chorych, w tym 2 (3,7%) chorych bez podania przyczyny, 2 (3,7%) chorych z powodu braku skuteczności terapii oraz po 1 (1,9%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia i wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz odchyłań względem protokołu badania;
- ⊗ z grupy PLC utracono 1 (1,9%) chorego spośród 52 chorych z powodu nie otrzymania PLC (chory doznał urazu niezwiązanego z leczeniem, przed otrzymaniem PLC), a następnie spośród 51 chorych utracono łącznie 9 (17,6%) chorych, w tym 7 (13,7%)\* chorych z powodu odchyłań względem protokołu badania oraz po 1 (2,0%) chorym z powodu braku skuteczności terapii oraz braku podania przyczyn;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, ocena skuteczności i tolerancji na leczenie została przeprowadzona dla populacji ITT, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; dodatkową, uzupełniającą analizę przeprowadzono dla populacji PP;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Bioprojet, Francja;

**Liczba ośrodków:** 16 (Bułgaria, Czechy, Węgry, Macedonia, Polska, Rosja, Serbia, Turcja, Ukraina);

**Okres obserwacji:** 7 tyg.<sup>79</sup>;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ ; WCR podczas 4-tygodniowego stabilnego okresu dawkowania oceniano za pomocą modelu mieszanego z regresją Poissona, gdzie terapia stanowiła czynnik stały, dostosowany do WCR<sub>p</sub>, ośrodek badawczy stanowił czynnik losowy, a czas ekspozycji stanowił zmienną *offset*. W przypadku nadrozproszenia (ang. *overdispersion*) zastosowano ujemną regresję dwumianową. Drugorzędowe punkty końcowe analizowano wykorzystując podobny, nieliniowy model mieszany, stosując terapię jako czynnik stały, ośrodek badawczy jako czynnik losowy i dopasowania względem wartości z początku badania jako współzmiennie. Zamiast regresji Poissona zastosowano model liniowy dla ESS (założenie rozkładu normalnego i homoscedastyczności rozkładu reszt (ang. *homoscedastic residuals*)). Liczbę halucynacji oceniono przy użyciu tego samego modelu, jak dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Zastosowano regresje logistyczne dla binarnych punktów końcowych, szczególnie dla odpowiedzi na leczenie. Obliczono brakujące wartości końcowe dzięki obliczeniu średnich z dwóch wcześniejszych wartości. Oceniono interakcje między leczeniem a jednocześnie stosowanymi lekami przeciwkataplektycznymi. Obliczono średnie geometryczne dla WCR, MWT i liczby halucynacji z powodu ich rozkładów logarytmiczno-normalnych, podczas gdy ESS obliczono jako średnią arytmetyczną. Analizę statystyczną wykonał niezależny zewnętrzny statystyk. Niezależny recenzent stron trzecich przeanalizował raport analizy statystycznej oraz strukturę i spójność wykresów statystycznych.

Przeprowadzono także analizę *post-hoc* dla oceny epizodów katapleksji w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od stosowanej dawki PIT w okresie stabilnego leczenia.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek  $\geq 18$ . r.ż.;
- ⊗ zdiagnozowana narkolepsja z katapleksją na podstawie kryteriów ICSD-2 (EDS, katapleksja w wywiadzie (nagle i przejściowe epizody utraty napięcia mięśni wywołane czynnikami emocjonalnymi). U większości chorych (103 (97,2%) spośród 106 chorych) diagnoza narkolepsji potwierdzona została badaniem PSG i w teście MSLT wykonanym w czasie roku przed włączeniem do badania, w którym wykazano  $\geq 2$  SOREMP);
- ⊗  $\geq 3$  epizody katapleksji/tydzień;
- ⊗ wynik w skali ESS  $\geq 12$  punktów;

<sup>79</sup> w okresie trwającym 1 tydzień, od dnia 21. do 14. przed randomizacją (wizyta w -3 tyg.), chorzy zaprzestawali stosowania leków zakazanych w badaniu – zostali poddani wymyciu leków (ang. *washout*), okres początkowy (ang. *baseline*) określono jako czas od dnia 14. przed randomizacją do 0., czyli randomizacji (wizyta w -2 tyg.) – u chorych wykonywano wówczas podstawowe badania dot. katapleksji), następnie od dnia 0. do 49. następował 7-tygodniowy okres leczenia, a po nim, od dnia 49. do 56., 1-tygodniowy okres zaprzestania leczenia, w którym wszystkim chorym podawano placebo

### HARMONY CTP (Szakacs 2017)

- ⊗ niestosowanie leków psychostymulujących, o działaniu sedatywnym oraz działających na receptor H1 (dozwolone było stosowanie leków przeciwkataplektycznych takich jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania);
- ⊗ kobiety w wieku rozrodczym zobligowane były do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.

#### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ udział w innym badaniu klinicznym w czasie miesiąca przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ jakiegokolwiek inne schorzenie związane z EDS (np. zaburzenia oddychania podczas snu, ze wskaźnikiem bezdechów wynoszącym  $\geq 10$  na godzinę, wskaźnikiem bezdechów i spłyconych oddechów wynoszącym  $\geq 15$  na godzinę; okresowe zaburzenia ruchów kończyn ze wskaźnikiem mikrowzbudzeń wynoszącym  $\geq 10$  na godzinę);
- ⊗ stwierdzone w wywiadzie nieprawidłowe stosowanie substancji, zaburzenia sercowo-naczyniowe o ciężkim stopniu nasilenia, nieprawidłowości nerek lub wątroby o ciężkim stopniu nasilenia lub zaburzenia psychiczne).

#### Dane demograficzne

Parametr	Pitolisant	Placebo	
Liczba chorych	54	51	
Mężczyźni, n (%)	26 (48,1)	27 (52,9)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	34 (18; 64)	39 (18; 66)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	80,1 (17,8)	85 (18,3)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	171,4 (9,1)	172 (10,7)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	27,2 (5,2)	28,8 (6)	
Epizody katapleksji przed badaniem przesiewowym, średnia (SD) [liczba epizodów/tydzień]	11 (8,9)	9,2 (8,8)	
Wynik w teście MSLT, średnia (SD) [min.]	4,2 (3,2)	4,7 (4,5) / N=49	
Inne objawy w wywiadzie, n (%)	Halucynacje	36 (66,7)	32 (62,7)
	Trwające nadal halucynacje	32 (59,3)	27 (52,9)
	Automatyczne zachowania	16 (29,6)	14 (27,5)
	Trwające nadal automatyczne zachowania	13 (24,1)	13 (25,5)
	Zaburzenia snu nocnego	37 (68,5)	32 (62,7)
	Trwające nadal zaburzenia snu	33 (61,1)	31 (60,8)
	Porażenie przysenne	32 (59,3)	32 (62,7)
Trwające nadal porażenie przysenne	24 (44,4)	30 (58,8)	
Stosowanie $\geq 1$ leku przeciwkataplektycznego w czasie ostatnich 3 miesięcy, n (%)	22 (40,7)	41 (80,4)	
Kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi, n (%)	4 (7,4)	8 (15,7)	
Wynik w skali ESS w badaniu przesiewowym, średnia (SD) [punkty]	17,3 (3,3)	17,1 (3,4)	
Wynik w skali BDI w czasie badania przesiewowego, średnia (SD) [punkty]	5,3 (4,1)	5,3 (4,3)	

#### INTERWENCJA

Wszyscy chorzy przyjmowali 1 kapsułkę dziennie przed śniadaniem.

**Interwencja badana:** pitolisant stosowany przez 7 tygodni:

### HARMONY CTP (Szakacs 2017)

3 tygodnie zmiennego dawkowania:

- ⊗ 1. tydzień badania: 5 mg PIT;
- ⊗ 2. tydzień badania: 10 mg PIT (podczas wizyty w 2. tygodniu (14. dniu badania) dawka została dostosowana indywidualnie dla każdego chorego na podstawie skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa dokonanej przez badacza dla danego chorego (badaczowi nie zostały udzielone szczegółowe wytyczne dot. wykonania tej oceny));
- ⊗ 3. tydzień badania: 5, 10 lub 20 mg PIT (podczas wizyty w 3. tygodniu (w 21. dniu badania), badacz ponownie, ostatecznie dopasował odpowiednią dawkę leku indywidualnie u chorego).

4 tygodnie stabilnego leczenia PIT w dawce 5/10/20/40 mg/dobę.

Po 7 tygodniach zakończono leczenie. Następnie chorzy otrzymywali PLC przez 1 tydzień.

#### Interwencja kontrolna:

Placebo stosowane przez 7 tygodni (schemat analogiczny jak przedstawiony powyżej dla PIT), w każdym tyg. chorzy przyjmowali 1 kapsułkę PLC Chorzy kontynuowali stosowanie PLC do 8. tygodnia.

#### Leczenie wspomagające:

Kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi takimi jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne było dozwolone pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania.

Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących, o działaniu sedatywnym oraz działających na receptor H1.

### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie** (oceniane dla okresu obserwacji równego 7 tygodni):

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;
- ⊗ epizody katapleksji;
- ⊗ czujność;
- ⊗ ogólna ocena stanu zdrowia;
- ⊗ halucynacje;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji krótszym niż maksymalny (7 tygodni) – wyjątek stanowiła ocena objawów odstawienia, którą oceniano w czasie 1 tygodnia (w 9. tyg. badania), jednak nastąpiło to po zakończeniu badania;
- ⊗ bezpieczeństwo oceniane w dokumencie *EMA AR 2015*, gdyż dane przedstawiono łącznie dla różnych badań, w których chorzy stosowali PIT (w tym dla badań wykluczonych z niniejszej analizy);
- ⊗ z ab. konf. *Meskill 2021* częstości występowania odpowiedzi wg ESD oraz WRC wraz z parametrem NNT, ponieważ dane te zostały opublikowane w innych źródłach pełnotekstowych, a parametr NNT obliczano samodzielnie.

\*1 chory nigdy nie poddał się leczeniu i został przedwcześnie wycofany z badania. Wszystkie odstępstwa od protokołu zostały zdefiniowane jako mniej niż 80% zgodności z protokołem w czasie trwania badania

### 7.6.3. Badania jednoramienne

Parametr	Badanie (publikacja)		
	<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019, EMA AR 2015,</i> ab. konf. <i>Dauvilliers 2018, Dauvilliers 2017,</i> <i>Thorpy 2018, NCT01399606</i> )	<i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019, NCT03433131</i> )	ab. konf. <i>Kallweit 2019</i>
Typ badania	Jednoramienne, otwarte, eksperymentalne, fazy III, wielośrodkowe. Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: IID	Jednoramienne, program rozszerzonego dostępu do pitolisantu. Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii*	Jednoramienne, obserwacyjne. Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii*
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania		
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 6/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	Skala NICE: 5/8 (Brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)
Okres obserwacji	W analizie przedstawiono dane dla OBS=1 rok (52 tyg.), badanie zaplanowano na okres 5 lat.	b/d, w ab. konf. <i>Bauer 2019</i> przedstawiono wyniki dla analizy śródkresowej, tj. dla danych zebranych do października 2018 r.	Za okres obserwacji przyjęto czas leczenia PIT. Wynosił on średnio 10,2 mies. (od 6 do 12 mies.).
Sponsor	Bioprojet	Bioprojet Pharma i Harmony Biosciences, LLC	Bioprojet Pharma i Harmony Biosciences, LLC
Opis utraty chorych z badania	Do badania włączono 104 chorych, w tym 102 chorych przyjęło co najmniej 1 dawkę leku. Z badania utracono łącznie 34 (33,3%) chorych (68 chorych ukończyło ≥12 mies. leczenia).	Do października 2018 r. 149 chorych ukończyło ≥1 mies. badania, 65 chorych ≥3 mies. badania, a 3 chorych ukończyło ≥6 mies. badania.	b/d

Parametr	Badanie (publikacja)		
	<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019, EMA AR 2015,</i> ab. konf. <i>Dauvilliers 2018, Dauvilliers 2017,</i> <i>Thorpy 2018, NCT01399606</i> )	<i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019, NCT03433131</i> )	ab. konf. <i>Kallweit 2019</i>
		Ogółem spośród 208 chorych z badania utracono 17 (8,2%) chorych: 11 (5,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 2 (1,1%)** chorych z powodu braku skuteczności leczenia.	
Kryteria włączenia i wykluczenia	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18. r.ż.;</li> <li>⊗ zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji<sup>80</sup> na podstawie kryteriów ICSD-2;</li> <li>⊗ wynik w skali ESS ≥12 punktów w wywiadzie;</li> <li>⊗ wcześniejszy udział w badaniach: <i>05-03 (Lin 2008)</i><sup>81</sup>, <i>P06-06</i><sup>82</sup>, <i>HARMONY I, HARMONY II</i><sup>83</sup>, <i>HARMONY IBIS</i><sup>84</sup> lub</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18. r.ż.;</li> <li>⊗ chorzy na EDS związane z narkolepsją z lub bez katapleksji zdiagnozowaną na podstawie kryteriów ICSD lub DSM;</li> <li>⊗ chorzy stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach programu <i>PEACE</i> w Stanach Zjednoczonych;</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na narkolepsję, stosujący PIT, dla których dostępne były dane z centralnego ośrodka snu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>

<sup>80</sup> w przypadku braku stwierdzenia typowej katapleksji, konieczne było potwierdzenie diagnozy w czasie ostatnich 5 lat (nocne PSG, MSLT) [*Dauvilliers 2017*]

<sup>81</sup> badanie wykluczone z niniejszej analizy z powodu niewłaściwej interwencji (pojedyncza dawka PIT 40 mg/dobę podawana w drugim tyg. badania)

<sup>82</sup> badanie wskazane w dokumencie *EMA AR 2015* jako nieopublikowane w pełnym tekście badanie II fazy, do niniejszej analizy nie włączano tego typu badań

<sup>83</sup> badanie wskazane w dokumencie *EMA AR 2015* jako nieopublikowane w pełnym tekście badanie randomizowane, w którym chorzy stosowali PIT w dawkach 10, 20 lub 40 mg/dobę (brak informacji na temat dostosowywania dawki), w którym brało udział 14 chorych, zatem można wnioskować, iż w jednej z grup liczebność wynosiła <10 chorych, co stanowiło kryterium wykluczenia w niniejszej analizie. Badanie to opisano w Tabeli 61

<sup>84</sup> badanie to uwzględniono także w dokumencie *EMA AR 2015* (badanie nieopublikowane w pełnym tekście), jednak ze względu na niezgodność dawkowania z *ChPL Wakix®* (5-20 mg/dobę) oraz ograniczenia w metodyce zostało ono wykluczone z analizy (według *EMA AR 2015*: zastosowana w badaniu *HARMONY IBIS* dawka wydaje się wystarczająca tylko u części chorych z narkolepsją (u ok. 1/3 chorych, zgodnie z informacjami z badania *HARMONY I*). Ponadto badanie to najprawdopodobniej nie miało wystarczającej mocy (ang. *underpowered*) z powodu nieprawidłowych szacunków wartości SD (odchylenia standardowego) i współczynnika korelacji dla ESS, a także liczby uwzględnionych chorych, która była niższa niż planowana (166 zamiast 188 chorych)). Badanie to opisano w Tabeli 61

Parametr	Badanie (publikacja)		
	<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019, EMA AR 2015,</i> <i>ab. konf. Dauvilliers 2018, Dauvilliers 2017,</i> <i>Thorpy 2018, NCT01399606</i> )	<i>PEACE</i> ( <i>ab. konf. Bauer 2019, NCT03433131</i> )	<i>ab. konf. Kallweit 2019</i>
	<p>chorzy na narkolepsję i EDS, którzy w opinii badacza nie mogliby uczestniczyć w badaniu podwójnie zaślepionym vs PLC, ale mogliby uzyskać korzyści z zastosowania PIT w ramach badania otwartego lub chorzy otrzymujący PIT w ramach programu specjalnego dostępu do leku we Francji. <b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niestosowanie zabronionych substancji lub zaprzestanie ich stosowania w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>⊗ nieobecność ciąży i stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ poważne schorzenie wątroby (C w skali Child-Pugh);</li> <li>⊗ stwierdzone w wywiadzie lub obecnie schorzenie wpływające na bezpieczeństwo chorego lub nadużycie/uzależnienie od substancji;</li> <li>⊗ wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa (próba samobójcza w ciągu ostatniego roku, znaczne ryzyko określone na podstawie wywiadu lub Skali Oceny Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia);</li> <li>⊗ stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na PIT lub substancje pomocnicze; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stwierdzone w wywiadzie nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym czy dot. odcinka QT;</li> </ul> </li> <li>⊗ istotne nieprawidłowości w badaniu fizykalnym czy wynikach badań laboratoryjnych;</li> <li>⊗ wcześniejsze poważne reakcje na leki stymulujące OUN.</li> </ul>	
Dane demograficzne	<u>Liczba chorych:</u> 102;	<u>Liczba chorych:</u> 208;	<u>Liczba chorych:</u> 14;

Parametr	Badanie (publikacja)		
	<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019, EMA AR 2015,</i> <i>ab. konf. Dauvilliers 2018, Dauvilliers 2017,</i> <i>Thorpy 2018, NCT01399606</i> )	<i>PEACE</i> ( <i>ab. konf. Bauer 2019, NCT03433131</i> )	<i>ab. konf. Kallweit 2019</i>
	<p><u>Meżczyźni n (%)</u>: 45 (44,1);</p> <p><u>Wiek, średnia (zakres) [lata]</u>: 36 (18; 69);</p> <p><u>Obecność katapleksji, n (%)</u>: 75 (73,5);</p> <p><u>Wynik w skali ESS, średnia (SD) [punkty]</u>: 17,1 (3,1);</p> <p><u>Chorzy wcześniej nieleczeni PIT (<i>de novo</i>), n (%)</u>: 73 (71,6);</p> <p><u>Chorzy wcześniej stosujący PIT w ramach CUP, n (%)</u>: 16 (15,7);</p> <p><u>Chorzy wcześniej leczeni w ramach badań z zastosowaniem PIT, n (%)</u>: 13 (12,7)</p> <p><u>Leczenie współtowarzyszące, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Leki przeciwdepresyjne/ przeciwłękowe: 14 (13,7%): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ SSRI: 4 (3,9);</li> <li>⊗ Wenlafaksyna: 4 (3,9);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Choroby współtowarzyszące, n (%)</u>: Choroby sercowo-naczyniowe (nadciśnienie, blok prawej gałęzi, wypadanie płatką zastawki mitralnej, zaburzenia rytmu serca): 11 (10,8).</p>	<p><u>Meżczyźni n (%)</u>: 77 (37,0);</p> <p><u>Rasa biała, n (%)</u>: 155 (74,5);</p> <p><u>Wiek, średnia (zakres) [lata]</u>: 40,3 (b/d);</p> <p><u>Obecność narkolepsji typu I, n (%)</u>: 123 (59,1);</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie, n (%)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogółem: 204 (98,1);</li> <li>⊗ ≥2 lekami: 182 (87,5);</li> </ul> <p><u>Leczenie współtowarzyszące ≥1 lekiem, n (%)</u>: 125 (60,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tradycyjne leki stymulujące: 108 (51,9);</li> <li>⊗ Hydroksymaślan sodu: 65 (31,3); <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modafinil: 30 (14,4);</li> <li>⊗ Armodafinil: 26 (12,5);</li> </ul> </li> <li>⊗ Leki przeciwdepresyjne: 8 (3,8).</li> </ul>	<p><u>Meżczyźni n (%)</u>: 5 (35,7);</p> <p><u>Wiek, średnia (zakres) [lata]</u>: 34,3 (b/d);</p> <p><u>Obecność narkolepsji typu I, n (%)</u>: 9 (64,3);</p> <p>Wyniki badania PSG – TST, średnia (zakres) [min.]: 364,1;</p> <p>Wyniki badania PSG – wydajność snu [%]: 79,6;</p> <p>Wyniki badania PSG – wskaźnik wzbudzeń: 17,2;</p> <p>Wyniki w kwestionariuszu PSQI – wynik całkowity: 8,9;</p> <p>Wyniki w kwestionariuszu PSQI – wydajność snu: 1,2.</p>
Interwencja	PIT doustnie w dawce 5-40 mg/dobę. 1-miesięczny okres dostosowywania dawki (od 4,5 do 36 mg/dobę), a następnie dawki PIT były regularnie dopasowywane do	PIT miareczkowany w czasie 3 tygodni do dawki 35,6 mg/dobę (lub najwyższej tolerowanej dawki). U większości chorych (91,1%) zastosowano maksymalną dawkę PIT 35,6 mg/dobę.	PIT w dawce 35,6 mg/dobę u 9 (64,3%) chorych, 26,7 mg/dobę u 2 (14,3%) chorych oraz 17,8 mg/dobę u 3 (21,4%) chorych.

Parametr	Badanie (publikacja)		
	<i>HARMONY III</i> ( <i>Dauvilliers 2019, EMA AR 2015,</i> ab. konf. <i>Dauvilliers 2018, Dauvilliers 2017,</i> <i>Thorpy 2018, NCT01399606</i> )	<i>PEACE</i> (ab. konf. <i>Bauer 2019, NCT03433131</i> )	ab. konf. <i>Kallweit 2019</i>
	<p>indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka chorego.</p> <p>Dozwolone było jednoczesne stosowanie psychostymulantów lub leków przeciwnarkoleptycznych.</p> <p>Maksymalną dawkę PIT (40 mg/dobę) zastosowano u 73 (71,6%)<sup>85</sup> chorych.</p> <p>Najczęściej stosowano dawki 18 i 36 mg/dobę.</p> <p>Średnia ekspozycja na PIT wynosiła 260 i 548 dni odpowiednio dla chorych <i>de novo</i> i wcześniej leczonych.</p>	<p>Dostosowanie dawki było dozwolone według uznania lekarza prowadzącego na podstawie reakcji chorego w odniesieniu do skuteczności i/lub tolerancji terapii. Lekarze prowadzący leczenie przestrzegali standardów opieki nad chorymi i byli zobowiązani do zgłaszania zdarzeń niepożądanych oraz raportowania jednoczesnego stosowania przez chorych leków przeciw narkolepsji.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;</li> <li>⊗ epizody katapleksji;</li> <li>⊗ halucynacje i paraliż przysenny;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie.</li> </ul> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: w analizie nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa przedstawionych w <i>EMA AR 2015</i>, gdyż dot. one danych przedstawionych łącznie dla kilku badań dla PIT lub nie wskazano wartości liczbowych, umożliwiających prawidłową analizę bezpieczeństwa PIT.</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: zdarzenia niepożądane.</p> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: wyniki badania PSG i uzyskane w kwestionariuszu PSQI.</p> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>

<sup>85</sup> dane w *EMA AR 2015* są rozbieżne, wskazując, iż dawkę tą zastosowano u 87 lub 86 chorych lub 88% chorych



\*w klasyfikacji uwzględniono jedynie eksperymentalne badania jednoramienne

\*\*w badaniu podano odsetek 1,1%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

Parametr	Badanie (publikacja)			
	<i>ab. konf. Triller 2020</i>	PASS ( <i>ab. konf. Plazzi 2018</i> )	<i>CUP France</i> ( <i>ab. konf. Arnulf 2017</i> )	<i>CUP Germany</i> ( <i>ab. konf. Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a</i> )
Typ badania	Jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, jednoośrodkowe Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii*	Jednoramienne, otwarte, obserwacyjne, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii*	Jednoramienne, wieloośrodkowe, tzw. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp do leku (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu). Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii*	Jednoramienne, wieloośrodkowe, tzw. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp do leku (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu). Badanie nieopublikowane w pełnym tekście. Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii*
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania			
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 4/8 (badanie nie było prowadzone w więcej niż 1 ośrodku, brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	Skala NICE: 6/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	Skala NICE: 6/8 (Brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 5/8 (Brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)
Okres obserwacji	W analizie przedstawiono dane dla OBS=24 mies.	W analizie przedstawiono dane dla OBS=1 rok (52 tyg.; zebrane do 17.01.2018 r.), badanie zaplanowano na okres 5 lat.	Okolo 2 lata (104 tyg.; program trwał od 2014 r. do 2016 r.; analizę wyników przeprowadzono w czerwcu 2016 r.)	b/d, przedstawiono dane zebrane do 30.11.2015 r. oraz do 31.03.2016 r. (dane dla analizy śródkresowej trwającego

Parametr	Badanie (publikacja)			
	<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>PASS</b> ( <i>ab. konf. Plazzi 2018</i> )	<i>CUP France</i> ( <i>ab. konf. Arnulf 2017</i> )	<i>CUP Germany</i> ( <i>ab. konf. Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a</i> )
				badania). Nieznana jest data rozpoczęcia programu.
<b>Sponsor</b>	b/d (zamieszczono jedynie informację, iż pisanie publikacji wspierała firma Harmony Biosciences, LLC)	Bioprojet	Bioprojet	b/d (zamieszczono jedynie informację, iż niektórzy badacze uzyskali wsparcie finansowe od firmy Bioprojet)
<b>Opis utraty chorych z badania</b>	38 chorych (25,8%) przerwało leczenie przed 24 mies., w tym 22 (15,0) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 16 (10,9) z powodu zdarzeń niepożądanych.	Do badania zrekrutowano 98 chorych, w tym 14 (14,3%) nie spełniło kryteriów włączenia do badania. 56 (57,1%) chorych wypełniło kwestionariusz początkowy.	b/d	Do 30.11.2015 r. z badania utracono 19 (38,8%) z 49 chorych (po 5 (10,2%) z powodu braku skuteczności i wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 9 (18,4%) z nieznanymi przyczyn). Do 31.03.2016 r. z badania utracono 24 (39,3%) z 61 chorych (8 (13,1%) z powodu braku skuteczności, 7 (11,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 9 (14,8%) z nieznanymi przyczyn).
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dorośli chorzy na narkolepsję, którzy nie stosowali wcześniej PIT,</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach rutynowej praktyki klinicznej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy dorośli;</li> <li>⊗ chorzy na narkolepsję lub hipersomnię idiopatyczną;</li> <li>⊗ niepowodzenie wcześniejszej terapii z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań do jej dalszego stosowania lub z powodu wystąpienia niepożądanych efektów;</li> <li>⊗ chorzy stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez stosujący produkt leczniczy Wakix® w ramach CUP w 1 z 4 ośrodków w Niemczech.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>

Parametr	Badanie (publikacja)			
	ab. konf. Triller 2020	PASS (ab. konf. Plazzi 2018)	CUP France (ab. konf. Arnulf 2017)	CUP Germany (ab. konf. Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a)
			CUP w 1 z 27 ośrodków we Francji. <b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.	
Dane demograficzne	<p><u>Liczba chorych:</u> 147; <u>Meżczyźni n (%):</u> 63 (42,9); <u>Wiek, średnia (zakres) [lata]:</u> 29,9 (b/d); <u>Obecność katapleksji, n (%):</u> 96 (65,3); Zaburzenie snu w nocy, n (%): 98 (66,7) <u>Leczenie współtowarzyszące (leczenie narkolepsji), n (%):</u> ⊕ na początku badania: 93 (63,3) ⊕ w 24 mies.: 117 (79,6) <u>Wynik w skali ESS, średnia [punkty]:</u> 16,2</p>	<p><u>Liczba chorych:</u> 84 (planowana liczba chorych włączonych do badania w czasie 5 lat: 300) <u>Meżczyźni n (%):</u> 41 (48,8); <u>Wiek, średnia [lata]:</u> 38,5; <u>Czas od diagnozy narkolepsji do rekrutacji do badania, średnia [lata]:</u> 5,7; <u>Diagnoza narkolepsji potwierdzona w PSG i teście MSLT, n (%):</u> 72 (85,7); <u>Obecność katapleksji, n (%):</u> 62 (73,8); <u>Obecność halucynacji, n (%):</u> 53 (63,1); <u>Obecność depresji, n (%):</u> 45 (53,6); <u>Wynik w skali ESS, średnia [punkty]:</u> 15,4; <u>Wynik w skali ESS &gt;10 punktów, n (%):</u> 69 (82,1); <u>Leczenie współtowarzyszące, n (%):</u> 44 (52,4)</p>	<p><u>Liczba chorych:</u> 365 (poniższe dane przedstawiono dla chorych ogółem, tzn. z narkolepsją i hipersomnią idiopatyczną, chyba że zaznaczono inaczej) ⊕ <u>chorzy na narkolepsję, n (%):</u> 218 (59,7), w tym typ I: 136 (62,4); typ II: 82 (37,6); ⊕ <u>chorzy na hipersomnię idiopatyczną, n (%):</u> 147 (40,3). <u>Meżczyźni n (%):</u> 131 (35,9); <u>Chorzy wcześniej nieleczeni PIT (de novo), n (%):</u> 215 (58,9)***, w tym chorzy na narkolepsję, dla których dostępne były dane: 29 (50,0) / N=58; <u>Chorzy wcześniej stosujący PIT w ramach wcześniejszego CUP, n (%):</u> 149 (40,8)***, w tym chorzy na narkolepsję, dla których dostępne były dane: 29 (50,0) / N=58; <u>Leczenie współtowarzyszące, n (%):</u> ⊕ Metylofenidat: 57 (15,6); ⊕ Modafinil: 44 (12,1);</p>	<p><b>Dane zebrane do 30.11.2015 r.</b> <u>Liczba chorych:</u> 49; <u>Meżczyźni n (%):</u> 20 (40,8); <u>Wiek, średnia (SD) [lata]:</u> 40 (14); <u>Obecność katapleksji, n (%):</u> 25 (51,0). <b>Dane zebrane do 31.03.2016 r.</b> <u>Liczba chorych:</u> 61; <u>Meżczyźni n (%):</u> 22 (36,1); <u>Wiek, średnia (SD) [lata]:</u> 39 (14); <u>Obecność katapleksji, n (%):</u> 40 (65,6) (u kolejnych 14 (23,0%) chorych zdiagnozowano narkolepsję, a u pozostałych 7 (11,5%) chorych nie określono typu narkolepsji);</p>

Parametr	Badanie (publikacja)			
	<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>PASS</b> ( <i>ab. konf. Plazzi 2018</i> )	<b>CUP France</b> ( <i>ab. konf. Arnulf 2017</i> )	<b>CUP Germany</b> ( <i>ab. konf. Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a</i> )
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Leki na zaburzenia snu: 19 (22,6);</li> <li>⊗ Leki przeciwkataplektyczne: 14 (16,7);</li> <li>⊗ Leki na zaburzenia snu i przeciwkataplektyczne: 19 (22,6).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Hydroksymaślan sodu: 37 (10,1);</li> <li>⊗ Melatonina: 20 (5,5);</li> <li>⊗ SSRI: 32 (8,8);</li> <li>⊗ SNRI: 27 (7,4);</li> </ul> <p><u>Choroby współtowarzyszące, n (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Otyłość: 74 (20,3);</li> <li>⊗ Depresja: 57 (15,6);</li> <li>⊗ Wysokie ciśnienie krwi: 22 (6,0);</li> <li>⊗ Epilepsja: 9 (2,5);</li> <li>⊗ Niedoczynność tarczycy: 9 (2,5);</li> <li>⊗ Zespół bezdechu sennego: 8 (2,2);</li> <li>⊗ Cukrzyca: 7 (1,9);</li> <li>⊗ Migrena: 7 (1,9);</li> <li>⊗ Zespół niespokojnych nóg: 7 (1,9);</li> <li>⊗ Prawidłowy odstęp QTc: 315 (98,1) / N=321.</li> </ul>	
<b>Interwencja</b>	PIT w dawce 35,6 mg/dobę u 38,1% chorych w 3. mies. oraz u 73,5% chorych w 24 mies.	PIT stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Mimo, że w badaniu nie podano dokładnego schematu dawkowania PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można spodziewać się, że było ono zgodne z <i>ChPL Wakix®</i> .	PIT stosowany w ramach CUP (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie PIT do obrotu w Unii Europejskiej). Mimo, że w badaniu nie podano dokładnego schematu dawkowania PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można	PIT stosowany w ramach CUP. Mimo, że w badaniu nie podano dokładnej dawki PIT, biorąc pod uwagę metodykę badania, można spodziewać się, że dawkowanie było zgodne z <i>ChPL Wakix®</i> .

Parametr	Badanie (publikacja)			
	ab. konf. Triller 2020	PASS (ab. konf. Plazzi 2018)	CUP France (ab. konf. Arnulf 2017)	CUP Germany (ab. konf. Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a)
		Chorzy mogli stosować leki na zaburzenia snu i przeciukataplektyczne.	<p>spodziewać się, że było ono zgodne z <i>ChPL Wakix®</i>.</p> <p>Ponadto podano informację, iż najczęściej stosowane dawki leku, tj. 18 i 36 mg/dobę stosowało odpowiednio 118 (32,3%) oraz 228 (62,5%) chorych.</p> <p>167 (45,8) chorych stosowało PIT w monoterapii.</p> <p>Spośród chorych na narkolepsję, dla których dostępne były dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 10 (34,5%) z 29 chorych wcześniej nieleczonych PIT stosowało PIT w monoterapii;</li> <li>⊗ 19 (65,5) z 29 chorych wcześniej nieleczonych PIT stosowało PIT w ramach terapii skojarzonej;</li> <li>⊗ 8 (27,6) z 29 chorych wcześniej leczonych PIT stosowało PIT w monoterapii;</li> <li>⊗ 21 (72,4) z 29 chorych wcześniej leczonych PIT stosowało PIT w ramach terapii skojarzonej.</li> </ul> <p>Dozwolone było stosowanie innych leków, takich jak: metylofenidat, modafinil, hydroksymaślan sodu, melatonina, leki przeciwdepresyjne (SSRI/SNRI).</p>	

Parametr	Badanie (publikacja)			
	<i>ab. konf. Triller 2020</i>	<b>PASS</b> ( <i>ab. konf. Plazzi 2018</i> )	<i>CUP France</i> ( <i>ab. konf. Arnulf 2017</i> )	<i>CUP Germany</i> ( <i>ab. konf. Hidalgo 2016 i Hidalgo 2016a</i> )
Punkty końcowe	Punkty końcowe uwzględnione w analizie: nadmierna senność w ciągu dnia, epizody katapleksji, zdarzenia niepożądane Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie: zdarzenia niepożądane. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie: nadmierna senność w ciągu dnia. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: wyniki dla chorych ogółem, w tym z hipersomnią idiopatyczną, gdyż nie jest to populacja docelowa.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie: nadmierna senność w ciągu dnia, zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.

## 7.6.4. Reinish 1995

Parametr	Badanie (publikacja)	
	Reinish 1995	
Typ badania	Retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, z grupą kontrolną, jednośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIID	
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania. Do grupy SEL dopasowano grupę MET na podstawie wieku chorych.	
Ocena wiarygodności	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:***, Porównywalność: *, Punkt końcowy: **	
Okres obserwacji	Średni czas trwania leczenia: ⊗ Grupa MET: 66,5 (zakres: 4; 300; SD: 28,1) tygodni; ⊗ Grupa SEL: 32,7 (zakres: 8; 84; SD: 8,3) tygodni.	
Sponsor	b/d	
Opis utraty chorych z badania	Do badania włączono 22 chorych (po 11 chorych w grupie). Brak informacji o utracie chorych. Z uwagi na metodykę badania (badanie retrospektywne) uznano, że z badania nie utracono żadnego chorego.	
Kryteria włączenia i wykluczenia	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji (nie podano szczegółowych kryteriów rozpoznania);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>	
Dane demograficzne	<p><b>Grupa badana (MET)</b></p> <p><u>Liczba chorych:</u> 11;  <u>Meżczyźni n (%):</u>            7 (63,6);  <u>Wiek, średnia (zakres) [lata]:</u>            39* (19; 70);  <u>Obecność katapleksji, n (%):</u> 8 (72,7);  <u>Obecność halucynacji hipnagogicznych, n (%):</u> 7 (63,6)  <u>Obecność porażenia przysennego, n (%):</u>            6 (54,5)  <u>Wynik w teście MSLT, średnia (zakres; SD) [min.]:</u> 3,2 (0,5; 7,5; 2,1)***;  <u>Liczba SOREMP, średnia (zakres; SD):</u>            2,5 (0; 5; 1,1)</p>	<p><b>Grupa kontrolna (SEL):</b></p> <p><u>Liczba chorych:</u> 11;  <u>Meżczyźni n (%):</u>            5 (45,5);  <u>Wiek, średnia (zakres) [lata]:</u>            40 (17; 63)**;  <u>Obecność katapleksji, n (%):</u> 10 (90,9);  <u>Chorzy wcześniej leczeni MET, n (%):</u>            5 (45,5)  <u>Obecność halucynacji hipnagogicznych, n (%):</u> 9 (81,8)  <u>Obecność porażenia przysennego, n (%):</u>            8 (72,7)  <u>Wynik w teście MSLT, średnia (zakres; SD) [min.]:</u> 2,9 (0,6; 5,4; 1,5);  <u>Liczba SOREMP, średnia (zakres; SD):</u>            3,5 (2; 5; 1,1)</p>
Interwencja	<p>Grupa badana: metylofenidat w średniej dawce 43 (zakres: 10; 70; SD: 6,3) mg/dobę. 2/3 dawki dobowej metylofenidatu podawano rano, a 1/3 w połowie dnia;</p> <p>Grupa kontrolna: selegilina w średniej dawce 24 (zakres: 10; 30; SD: 2,2) mg/dobę. Połowę dawki dobowej selegiliny podawano rano, a resztę w połowie dnia. Selegilinę podawano 30 minut po posiłku.</p> <p>Dawkowanie leków było dostosowywane indywidualnie w celu osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej.</p>	
Punkty końcowe	<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nadmierna senność w ciągu dnia;           <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ epizody katapleksji;</li> <li>⊗ czujność;</li> </ul> </li> <li>⊗ halucynacje i paraliż przysenny;</li> </ul>	

Parametr	Badanie (publikacja)
	<i>Reinish 1995</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla pojedynczych chorych z tabeli 2.; dane te przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych stosujących MET lub SEL.</li> </ul>

\*obliczenia własne

\*\*w badaniu uczestniczył 1 chory w grupie SEL <18. roku życia

\*\*\*brak danych dla 1 chorego

## 7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 7.7.1. Porównanie bezpośrednie, opracowania wtórne

Tabela 67.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie, opracowania wtórne

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>ab. konf. Causse 2017</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki do badania <i>HARMONY CTP</i> , które zostały już uwzględnione w analizie.	Causse C., Szakacs Z., Dauvilliers Y., <i>Efficacy of pitolisant on cataplexy: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial in patients with narcolepsy (the HARMONY CTP trial)</i> , Somnologie. Conference: 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. Germany. 21 (2 Suppl.1): 127, 2017
<b>ab. konf. Dauvilliers 2014</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki do badania <i>HARMONY I</i> , które zostały już uwzględnione w analizie.	Dauvilliers Y., <i>Novel therapeutic approach in narcolepsy: clinical trials of an antagonist/inverse agonist of the histamine H3 receptor</i> , Journal of sleep research 2014, 23: 75
<b>ab. konf. Dauvilliers 2016</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki do badania <i>HARMONY CTP</i> , które zostały już uwzględnione w analizie.	Dauvilliers Y., Szakacs Z., Leher P. i in., <i>Efficacy of pitolisant on cataplexy: a double blind, randomised, placebo controlled trial in patients with narcolepsy (the HARMONY-CTP trial)</i> , Journal of sleep research 2016, 25, Epilepsy: 255
<b>ab. konf. Dauvilliers 2016a</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny zawierający starsze wyniki do badania <i>HARMONY III</i> , dla nieznanego daty odcięcia i 104 chorych (w analizie uwzględniono wyniki dla 102 chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku).	Dauvilliers Y., Arnulf I., Szakacs Z. i in., <i>Long term use of pitolisant to treat narcolepsy: HARMONY III study</i> , Journal of Sleep Research 2016, Conference: 23rd Congress of the European Sleep Research Society, ESRS 2016. Italy. 25 (Suppl. 1): 275
<b>ab. konf. Leher 2017</b>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza 4 badań pod kątem określenia MCID w skali ESS.	Leher P., <i>Epworth sleepiness scale ESS: Determination of a minimum clinically relevant difference</i> , Sleep Medicine. Conference: 14th World Sleep Congress. Czech Republic., 2017, 40 (Suppl. 1): 186-187



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>ab. konf. Scart-Gres 2019</b>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza 4 badań przeprowadzonych wśród chorych na narkolepsję stosujących PIT. Autorzy abstraktu nie podali informacji, które badania włączono do analizy, a więc niemożliwe jest określenie, czy spełniały one kryteria włączenia do niniejszego raportu.	Scart-Gres C., Momah C., Roy M. i in., <i>Safety and tolerability of pitolisant in the treatment of adults with narcolepsy: Integrated data from clinical studies</i> , Sleep. Conference: 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies. United States, 2019, 42 (Suppl. 1): A244-A245
<b>ab. konf. Schwartz 2017</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki m.in. do badań <i>HARMONY I</i> , <i>HARMONY CTP</i> , czy <i>HARMONY III</i> , które zostały już uwzględnione w analizie.	Schwartz J.-C., Lecomte J.-M., Causse C., <i>Anticataplectic efficacy of WAKIX (Pitolisant), the first potent and highly selective histamine H3-receptor antagonist/inverse agonist in clinics</i> , Sleep medicine. Conference: 14th world sleep congress. Czech republic 2017, 40, Suppl. 1: 297
<b>Anonymous 2017</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Anonymous, <i>Pitolisant for narcolepsy</i> , Drug Ther Bull. 2017, 55 (1): 6-8
<b>Dauvilliers 2017</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Dauvilliers Y, Barateau L., <i>Narcolepsy and Other Central Hypersomnias</i> , Continuum (Minneapolis Minn). 2017, 23 (4, Sleep Neurology): 989-1004
<b>de Biase 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	de Biase S., Gigli G. L., Valente M., <i>Important decisions in choosing the pharmacotherapy for narcoleptics</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy (no pagination) 2018, 1-5
<b>Evangelista 2018</b>	Niewłaściwa populacja	Przeglądy systematyczny dot. terapii chorych na hipersomnię idiopatyczną.	Evangelista E., Lopez R., Dauvilliers Y., <i>Update on treatment for idiopathic hypersomnia</i> , Expert Opin Investig Drugs 2018, 27 (2): 187-192
<b>Gulyani 2013</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gulyani S., Salas R. E., Gamaldo C.E., <i>Sleep medicine pharmacotherapeutics overview: Today, tomorrow, and the future (Part 2: Hypersomnia, parasomnia, and movement disorders)</i> , Chest 2013, 143 (1): 242-251
<b>Khan 2015</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Khan Z., Trotti L. M., <i>Central Disorders of Hypersomnolence: Focus on the Narcolepsies and Idiopathic Hypersomnia</i> , Chest 2015, 148 (1): 262-273
<b>Kollb-Sielecka 2017</b>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opisująca dane z dokumentu EMA AR 2015, dot. m.in. wyników badań <i>HARMONY I</i> , <i>HARMONY CTP</i> , czy <i>HARMONY III</i> (wyniki już uwzględnione w analizie)	Kollb-Sielecka M., Demolis P., Emmerich J. i in., <i>The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Sleep Med 2017, 33: 125-129

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		i wykluczonego z analizy badania <i>HARMONY IBIS</i> <sup>86</sup> .	
<b>Leu-Semenescu 2014</b>	Niewłaściwa populacja	Badanie pierwotne, w którym brali udział chorzy na hipersomnię idiopatyczną.	Leu-Semenescu S., Nittur N., Golmard J. L., Arnulf I., <i>Effects of pitolisant, a histamine H3 inverse agonist, in drug-resistant idiopathic and symptomatic hypersomnia: a chart review</i> , Sleep Med 2014, 15 (6): 681-687
<b>Lin 2008</b>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy stosowali pojedynczą dawkę PIT 40 mg/dobę podawaną w drugim tyg. badania.	Lin J. S., Dauvilliers Y., Arnulf I. i in., <i>An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients</i> , Neurobiol Dis 2008, 30 (1): 74-83
<b>Łażewska 2010</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (przegląd patentów).	Łażewska D., Kieć-Kononowicz K., <i>Recent advances in histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists</i> , Expert Opin Ther Pat 2010, 20 (9): 1147-1169
<b>Łażewska 2014</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (przegląd patentów).	Łażewska D., Kieć-Kononowicz K., <i>New developments around histamine H(3) receptor antagonists/inverse agonists: a patent review (2010 - present)</i> , Expert Opin Ther Pat 2014, 24 (1): 89-111
<b>Łażewska 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (przegląd patentów).	Łażewska D., Kieć-Kononowicz K., <i>Progress in the development of histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists: a patent review (2013-2017)</i> , Expert Opin Ther Pat 2018, 28 (3): 175-196
<b>Sullivan 2015</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sullivan S. S., Guilleminault C., <i>Emerging drugs for common conditions of sleepiness: obstructive sleep apnea and narcolepsy</i> , Expert Opin Emerg Drugs 2015, 20 (4): 571-582
<b>Swick 2015</b>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Swick T. J., <i>Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future</i> , Nat Sci Sleep 2015, 7:159-169
<b>van der Heide 2015</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	Walidacja testu SART i jego porównanie z testem MWT i ESS na podstawie wyników badania <i>HARMONY I</i> .	van der Heide A., van Schie M. K., Lammers G. J. i in., <i>Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test</i> , Sleep 2015, 38 (7): 1051-1058

<sup>86</sup> badanie *HARMONY IBIS* jest badaniem nieopublikowanym w pełnym tekście, wykluczonym z analizy ze względu na niezgodność dawkowania z *ChPL Wakix*® (5-20 mg/dobę) oraz ograniczenia w metodyce (według *EMA AR 2015*: zastosowana w badaniu *HARMONY IBIS* dawka 20 mg/dobę wydaje się wystarczająca tylko u części chorych z narkolepsją (u ok. 1/3 chorych, zgodnie z informacjami z badania *HARMONY I*). Ponadto badanie to najprawdopodobniej nie miało wystarczającej mocy (ang. *underpowered*) z powodu nieprawidłowych szacunków wartości SD (odchylenia standardowego) i współczynnika korelacji dla ESS, a także liczby uwzględnionych chorych, która była niższa niż planowana (166 zamiast 188 chorych))

## 7.7.2. Porównanie pośrednie

Tabela 68.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>ab. konf. Pauly 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono profil chorych stosujących MET we Francji.	Pauly V., Frauger E., Lepelley M. i in., <i>Patterns and profiles of methylphenidate use in adults: A cohort study from the regional French health insurance database</i> , Fundamental and Clinical Pharmacology. Conference: Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, and INSERM Clinical Research Centers, CIC Meeting 2018. France. 32 (Suppl. 1): 10
<b>Ambrogetti 1998</b>	Niewłaściwa metodyka	Analiza dotyczyła jedynie 4 chorych z klasyczną narkolepsją. Chorzy leczeni dekstroamfetaminą lub MET. Brak wyników dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa MET.	Ambrogetti A., Olson L. G., Sutherland D. C. i in., <i>Daytime sleepiness and REM sleep abnormalities in chronic fatigue: A case series</i> , Journal of Chronic Fatigue Syndrome 1998, 4 (1): 23-35
<b>Auger 2005</b>	Niewłaściwa interwencja	Porównanie chorych stosujących standardowe dawki MET względem chorych stosujących wysokie dawki MET ( $\geq 120\%$ zalecanej dawki maksymalnej). Chorzy stosujący standardowe dawki MET przyjmowali go przez 11,7 roku. Brak możliwości wiarygodnego zestawienia wyników z wynikami z badań dla PIT.	Auger R. R., Goodman S. H., Silber M. H. i in., <i>Risks of high-dose stimulants in the treatment of disorders of excessive somnolence: a case-control study</i> , Sleep 2005, 28 (6): 667-672
<b>Beck 1999</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opisujące praktykę przepisywania leków psychostymulujących przez lekarzy psychiatrów.	Beck C., Silverstone P., Glor K., Dunn J., <i>Psychostimulant prescriptions by psychiatrists higher than expected: A self-report survey</i> , Canadian Journal of Psychiatry 1999, 44 (7): 680-684
<b>Derry 2006</b>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano parametry analizowane na podstawie tomografii i rezonansu magnetycznego. Brak możliwości zestawienia wyników z wynikami z badań dla PIT.	Derry C., Benjamin C., Bladin P. i in., <i>Increased serotonin receptor availability in human sleep: Evidence from an [<sup>18</sup>F]MPPF PET study in narcolepsy</i> , NeuroImage 2006, 30 (2): 341-348
<b>Ehrhardt 2017</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opisujące profil chorych stosujących MET we Francji.	Ehrhardt C., Boucherie Q., Pauly V. i in., <i>Methylphenidate: Gender trends in adult and pediatric populations over a 7 year period</i> , Therapie 2017, 72 (6): 635-641
<b>Honda 1979</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym 9 (8,5%) chorych było leczonych MET przez	Honda Y., Hishikawa Y., Takahashi Y., <i>Long-term treatment of narcolepsy with methylphenidate (Ritalin)</i> , Current

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		mniej niż rok, a 47 (44,3%) chorych przez 1-4 lata, pozostali chorzy byli leczeni >4 lata. Wyników nie przedstawiono w podziale na czas stosowania MET. Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania względem PIT.	Therapeutic Research - Clinical and Experimental 1979, 25 (2): 288-298
<b>Mitler 1986</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym brało udział 6 chorych stosujących MET.	Mitler M. M., Shafor R., Hajdukovich R. i in., <i>Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline</i> , Sleep 1986, 9 (1 Pt 2): 260-264
<b>Mitler 1990</b>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu chorzy przyjmowali MET w dawkach 10, 30 i 60 mg/dobę, przy czym wyniki oceniano po 7 dniach od podania danej dawki MET. Do grupy PLC włączono 9 chorych.	Mitler M. M., Hajdukovic R., Erman M., Koziol J. A., <i>Narcolepsy</i> , J Clin Neurophysiol 1990, 7 (1): 93-118
<b>Mitler 1991</b>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca m.in. informacje dotyczące wykluczonego badania <i>Mitler 1990</i> .	Mitler M. M., Hajdukovic R., <i>Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy</i> , Sleep 1991, 14 (3): 218-220
<b>Mitler 1994</b>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca informacje dotyczące wykluczonego badania <i>Mitler 1990</i> .	Mitler M. M., <i>Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy</i> , Sleep 1994, 17 (8 Suppl): 103-106
<b>Norman 1987</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opisujące profil chorych na narkolepsję, w tym stosowane przez nich leki oraz opis 2 przypadków.	Norman M. E., Dyer J. A., <i>Ophthalmic manifestations of narcolepsy</i> , Am J Ophthalmol 1987, 103 (1): 81-86
<b>Pauly 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Przedstawienie profilu chorych stosujących MET we Francji, brak możliwości wykonania porównania MET vs PIT.	Pauly V., Frauger E., Lepelley M. i in., <i>Patterns and profiles of methylphenidate use both in children and adults</i> , Br J Clin Pharmacol 2018, 84 (6): 1215-1227
<b>Pawluk 1995</b>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano 11 chorych otrzymujących wysokie dawki MET >100 mg/dobę. Czas trwania leczenia MET wynosił średnio 17,1 lat. Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania względem PIT.	Pawluk L. K., Hurwitz T. D., Schluter J. L. i in., <i>Psychiatric morbidity in narcoleptics on chronic high dose methylphenidate therapy</i> , J Nerv Ment Dis 1995, 183 (1): 45-48
<b>Takashi 1979</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku azjatyckim. Jedynie część wyników przedstawiono w postaci tabelarycznej po angielsku.	Takashi Y., <i>A Double-blind, Cross-over Study of the Effects of Ritalin, Sp-732 and Placebo on Narcolepsy</i> , Rinsho hyoka (clinical evaluation) 1979, 7 (1): 49-81
<b>Thorpy 2003</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie cross-over dla porównania terapii MOD u chorych wcześniej	Thorpy M. J., Schwartz J. R., Kovacevic-Ristanovic R., Hayduk R., <i>Initiating treatment with modafinil for control of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		stosujących MET (nieznany dokładny czas leczenia MET). W badaniu wskazano, że 16 (40%) chorych zaprzestało stosowania MET na początku badania (ang. <i>drug holidays</i> ), co uniemożliwia określenie dokładnej liczby i charakterystyki chorych stosujących MET.	<i>excessive daytime sleepiness in patients switching from methylphenidate: an open-label safety study assessing three strategies</i> , Psychopharmacology (Berl) 2003, 167 (4): 380-385
<b>Weibel 2018</b>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do wykluczonego badania <i>Pauly 2018</i> .	Weibel S., Lopez R., Micoulaud-Franchi J.-A., <i>Overuse or underuse of methylphenidate in adults in France: commentary on Pauly et al. 2018</i> , Br J Clin Pharmacol 2019, 85 (1): 273-274
<b>Yoss 1959</b>	Niewłaściwa populacja	W badaniu brali udział chorzy w wieku od 12 do 67 lat. Wyników nie przedstawiono w podziale na grupy wiekowe. Ponadto, część chorych stosowała MET w dawkach 15-300 mg/dobę.	Yoss R. E., Daly D., <i>Treatment of narcolepsy with ritalin</i> , Neurology 1959, 9 (3): 171-173
<b>Zwicker 1995</b>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali MET lub dekstroamfetaminę. Wyniki przedstawiono dla obu leków łącznie.	Zwicker J., Bruck D., Parkes J. D., Broughton R. J., <i>Acute mood improvement after dextroamphetamine and methylphenidate in narcolepsy</i> , J Sleep Res 1995, 4 (4): 252-255

## 7.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 69.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 70.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO)		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 71.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 72.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		



**Tabela 73.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ___ % ukończyło	*	

	obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych		
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 74.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Niejasne ryzyko błędu</li> </ul>

**Tabela 75.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



## 7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 78.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3.5.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11 – 3.15.3.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.2.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.6.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.11 – 3.15.3.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, rozdział 3.18.

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie bezpośrednie .....	32
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	35
Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	46
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy.....	53
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych wg zaleceń Cochrane .....	68
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	72
Tabela 7. Ocena jakości życia dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	76
Tabela 8. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	76
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	77
Tabela 10. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	78
Tabela 11. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	79
Tabela 12. Zmiana w czujności i uwadze dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	80
Tabela 13. Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	80
Tabela 14. Zmiana w jakości życia na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	82



---

Tabela 15. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	83
Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	83
Tabela 17. Zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	85
Tabela 18. Zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	86
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi wg WCR na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	86
Tabela 20. Częstość występowania wysokiego wskaźnika katapleksji na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	87
Tabela 21. Zmiana w czujności na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	88
Tabela 22. Zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	88
Tabela 23. Częstość występowania poprawy w ogólnej ocenie stanu zdrowia na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	89
Tabela 24. Zmiana w tygodniowej częstości występowania halucynacji na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....	89
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	91
Tabela 26. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	92
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	93
Tabela 28. Ocena masy ciała dla porównania PIT vs PLC na podstawie badania <i>HARMONY I</i> .....	94

---

---

<b>Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....</b>	<b>95</b>
<b>Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 31. Zmiana w nasileniu depresji na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....</b>	<b>98</b>
<b>Tabela 32. Zmiana w czasie trwania nocnych przebudzeń na podstawie badania <i>HARMONY CTP</i> .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 33. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badań jednoramiennych .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabela 34. Zestawienie wyników badań snu na podstawie badania jednoramiennego .....</b>	<b>107</b>
<b>Tabela 35. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS na podstawie badań jednoramiennych .....</b>	<b>109</b>
<b>Tabela 36. Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badań jednoramiennych .....</b>	<b>111</b>
<b>Tabela 37. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych.....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 38. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych.....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 39. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych.....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 40. Zmiana w tygodniowej częstości występowania epizodów katapleksji na podstawie badań jednoramiennych.....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 41. Zmiana w częstości występowania halucynacji i paraliżu przysennego na podstawie badań jednoramiennych.....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 42. Zmiana dobowej liczby napadów sennych na podstawie badań jednoramiennych .....</b>	<b>117</b>

---

<b>Tabela 43. Średnia zmiana dobowej liczby napadów sennych na podstawie badań jednoramiennych .....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych.....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 45. Zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia na podstawie badania <i>HARMONY III</i> .....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 46. Zmiana jakości życia wg EQ-5D VAS na podstawie badania <i>HARMONY III</i> .....</b>	<b>119</b>
<b>Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych .....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 48. Zmiana w nasileniu depresji na podstawie badania <i>HARMONY III</i>.....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 49. Zestawienie wyników całonocnego badania snu na podstawie badania <i>Reinish 1995</i>.....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 50. Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badań jednoramiennych oraz badania <i>Reinish 1995</i>.....</b>	<b>127</b>
<b>Tabela 51. Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie katapleksji na podstawie badania <i>Reinish 1995</i> .....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 52. Zmiana w czujności na podstawie badania <i>Reinish 1995</i>.....</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 53. Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie halucynacji i paraliżu przysennego na podstawie badania <i>Reinish 1995</i> .....</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 54. Częstość występowania poprawy w wybranych objawach narkolepsji na podstawie badania <i>Reinish 1995</i> .....</b>	<b>130</b>
<b>Tabela 55. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych metylofenidatem .....</b>	<b>132</b>

<b>Tabela 56. Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produkt leczniczego Wakix® – istotne zidentyfikowane ryzyka .....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 57. Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produkt leczniczego Wakix® – istotne potencjalne ryzyka i brakujące informacje .....</b>	<b>137</b>
<b>Tabela 58. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych pitolisantem* .....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 59. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Wakix® .....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 60. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Wakix® .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 61. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pitolisantu w populacji docelowej .....</b>	<b>177</b>
<b>Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 64. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>180</b>
<b>Tabela 65. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 66. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....</b>	<b>185</b>
<b>Tabela 67. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie, opracowania wtórne .....</b>	<b>208</b>
<b>Tabela 68. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie .....</b>	<b>211</b>
<b>Tabela 69. Kryteria Cook .....</b>	<b>214</b>

---

Tabela 70. Skala AMSTAR 2.....	214
Tabela 71. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	216
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	216
<b>Tabela 73. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>217</b>
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	218
<b>Tabela 75. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>219</b>
<b>Tabela 76. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>221</b>
Tabela 78. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	222

---

---

## 9. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie.....</b>	<b>37</b>
<b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie.....</b>	<b>40</b>

---

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Al-Yasiri 2013</i>	Al-Yasiri A.-R., AbdKarkosh Y. S., <i>The Validity of Beck Depression Inventory – Short Version in Depressed Patients Diagnosed According to ICD10</i> , The Iraqi Postgraduate Medical Journal 2013, 12 (4): 603-613
<i>Analiza problemu decyzyjnego Wakix®</i>	Wakix® (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2019
<i>AOTMiT Modafinil 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację</i> , Warszawa 2019, 1-46
<i>Baumann 2017</i>	Baumann C. R., <i>Wide implications of a trial on pitolisant for cataplexy</i> , Lancet Neurol 2017, 6 (3): 173-174
<i>ChPL Wakix®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix®
<i>ChPL Xyrem®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyrem®
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med 1997, 126 (5): 376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>ESS 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Skala Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale - ESS)</i> , <a href="http://www.sen-institut.pl/skala_sennosci_epworth.html">http://www.sen-institut.pl/skala_sennosci_epworth.html</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>FDA 2014</i>	Food and Drug Administration, <i>The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative, Narcolepsy</i> , 2014, 1-25
<i>Formularz NICE</i>	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Quality assessment for Case series, Formularz NICE</i> , <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>HARMONY 2018</i>	Harmony Biosciences, <i>Harmony Biosciences Receives Breakthrough Therapy And Fast Track Designations For Pitolisant, Expanded Access Program For Pitolisant Is Open And Patients Are Being Enrolled</i> , 2018, <a href="https://www.harmonybiosciences.com/news/2018/05/21/press-release">https://www.harmonybiosciences.com/news/2018/05/21/press-release</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Higgins 2011</i>	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">http://www.cochrane-handbook.org</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996, 17: 1-12
<i>Kallweit 2017a</i>	Kallweit, U., Schmidt, M., Bassetti C. L., <i>Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment</i> , J Clin Sleep Med 2017, 13 (5): 737-744
<i>Klasyfikacja ICD-10</i>	Klasyfikacja ICD-10, <a href="http://onkologia-online.pl/icd10/index">http://onkologia-online.pl/icd10/index</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
<i>Lakens 2013</i>	Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. Front Psychol. 2013 Nov 26;4:863

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Littner 2005	Littner M. R., Kushida C., Wise M. i in., <i>Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test</i> , Sleep 2005, 28 (1): 113-121
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant</i> , es8, 2017, 1-38
PRISMA	PRISMA Statement, " <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
PSQI 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI)</i> , <a href="http://www.sen-institut.pl/slownik/pokaz/26.html">http://www.sen-institut.pl/slownik/pokaz/26.html</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 6/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) przy wykorzystaniu produktu leczniczego betaina bezwodna (Cystadane®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostatem (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Shea 2017	Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358 (j4008): 1-8
Wells 2000	Wells G. A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Wozniak 2015	Wozniak D. R., Quinnell T. G., <i>Unmet needs of patients with narcolepsy: perspectives on emerging treatment options</i> , Nature and Science of Sleep 2015, 7: 51-61
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Opracowania wtórne włączone do analizy</b>	
Calik 2017	Calik M. W., <i>Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant</i> , Nat Sci Sleep, 2017, 9: 127-133
Fabara 2021	Fabara, S. P., Ortiz, J. F., Anas Sohail, A., Hidalgo, J., Altamimi, A., Tama, B., & Patel, U. K. (2021). Efficacy of Pitolisant on the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review. <i>Cureus</i> , 13(7), e16095



Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Kallweit 2017</i>	Kallweit U., Bassetti C. L., <i>Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy</i> , Expert Opin Pharmacother 2017, 18 (8): 809-817
<i>Lehert 2018</i>	Lehert P., Falissard B., <i>Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis</i> , Sleep 2018, 41 (12): 1-13
<i>Lehert 2020</i>	Lehert P, Szoeki C. Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach. Drugs Context. 2020 Jul 8;9:2020-6-2. doi: 10.7573/dic.2020-6-2. PMID: 32699548; PMCID: PMC7357684
<i>Romigi 2018</i>	Romigi A., Vitrani G., Lo Giudice T. i in., <i>Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy</i> , Drug Des Devel Ther. 2018, 12: 2665-2675
<i>Wang 2021</i>	Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, Gao H, Chen G. Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2021 May;167:105522. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105522. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667687;
<b>Badania pierwotne włączone do analizy</b>	
<i>ab. konf. Arnulf 2017</i>	Arnulf I., Dauvilliers Y., Schwartz J.-C. i in., <i>Pitolisant safety and efficacy in adult narcoleptic patients with or without cataplexy or idiopathic hypersomnia patients in a compassionate use program in France: Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUC)</i> , Sleep Medicine. Conference: 14th World Sleep Congress. Czech Republic, 2017, 40 (Suppl. 1): 17-18
<i>ab. konf. Bauer 2019</i>	Bauer E.D., Davis C.W., Patroneva A. i in., <i>The safety and tolerability of pitolisant in the treatment of excessive daytime sleepiness and cataplexy in adult patients with narcolepsy: An open-label, expanded access program in the United States</i> , Sleep. Conference: 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, United States, 2019, 42 (Suppl. 1): A243
<i>ab. konf. Dauvilliers 2017</i>	Dauvilliers Y., Arnulf I., Szakacs Z. i in., <i>Long-term evaluation of safety and efficacy of pitolisant (Wakix), an histamine H3R antagonist, in narcolepsy</i> , Sleep Medicine. Conference: 14th World Sleep Congress. Czech Republic, 2017, 40 (Suppl. 1): 75
<i>ab. konf. Dauvilliers 2018</i>	Dauvilliers Y., Arnulf I., Szakacs Z. i in., <i>Long-term evaluation of safety and efficacy of pitolisant in narcolepsy: HARMONY III study</i> , Sleep. Conference: 32nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Sleep, 2018, United States, 41 (Suppl. 1): 231-232
<i>ab. konf. Davis 2021a</i>	Davis C., Zarycranski D., Doliba M. i in., 505 Efficacy of Pitolisant in the Treatment of Cataplexy in Adults With Narcolepsy, Sleep, Volume 44, Issue Supplement_2, May 2021, Page A199
<i>ab. konf. Davis 2021b</i>	Davis C., Dayno J., Vaughn B., Yves Dauvilliers, Time to Onset of Clinical Response During Treatment With Pitolisant (1468) Neurology Apr 2021, 96 (15 Supplement) 1468
<i>ab. konf. Hidalgo 2016</i>	Hidalgo P. H., Mayer G., Young P. i in., <i>Pitolisant as alternative therapeutic option for narcolepsy: Results from the German compassionate use program 2015/16</i> , European Journal of Neurology. Conference: 2nd Congress of the European Academy of Neurology. Copenhagen Denmark, 2016, 23 (Suppl. 2): 478
<i>ab. konf. Hidalgo 2016a</i>	Hidalgo H., Mayer G., Geisler P. i in., <i>Pitolisant as therapeutic option for narcolepsy: Results from the German compassionate-program 2015/16</i> , Journal of Sleep Research. Conference: 23rd Congress of the European Sleep Research Society, ESRS 2016. Italy, 25 (Suppl. 1): 366
<i>ab. konf. Kallweit 2019</i>	Kallweit U., Triller A., <i>Effects of pitolisant on nighttime sleep</i> , Sleep. Conference: 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, United States, 2019, 42 (Suppl. 1): A244

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Meskill 2021	Meskill G., Davis C., Zarycranski D. i in., 504 Assessment of the Clinical Benefits of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Adults With Narcolepsy, <i>Sleep</i> , Volume 44, Issue Supplement_2, May 2021, Pages A198–A199
ab. konf. Plazzi 2018	Plazzi G., Kallweit U., Causse C. i in., A 5-year post-authorization safety study (PASS) relative to Wakix (pitolisant) use and its long-term safety in narcolepsy with or without cataplexy in routine medical practice, <i>Journal of Sleep Research</i> . Conference: 24th Congress of the European Sleep Research Society, ESRS 2018. Switzerland, 27 (Suppl. 1): 180
ab. konf. Szakacs 2017	Szakacs Z., Dauvilliers Y., Lecomte I. i in., Pitolisant efficacy on cataplexy: a double blind, randomised, placebo controlled trial in patients with narcolepsy (the HARMONY-CTP trial), <i>Sleep medicine</i> 2017, 40: 322
ab. konf. Thorpy 2018	Thorpy M., Schwartz J., Lecomte J. i in., Anticataplectic efficacy of pitolisant, the first potent and highly selective histamine h3-receptor antagonist/inverse agonist, <i>Sleep</i> . Conference: 32nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, <i>Sleep</i> , 2018, United States, 41 (Suppl. 1): 232
ab. konf. Triller 2020	Triller A., Hof zum Berge A., Finger B. i in., 0764 Pitolisant In The Treatment Of Patients With Narcolepsy: A 2-year, Prospective, Observational, Single-center Study, <i>Sleep</i> , Volume 43, Issue Supplement_1, April 2020, Page A290
ChPL Wakix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix®
Dauvilliers 2013	Dauvilliers Y., Bassetti C., Lammers G. J. i in., HARMONY I study group., Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial, <i>Lancet Neurol</i> 2013, 12 (11): 1068-1075
Dauvilliers 2019	Dauvilliers Y., Arnulf I., Szakacs Z. i in., HARMONY III study group. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. <i>Sleep</i> . 2019 Oct 21;42(11):zsz174.
EMA AR 2015	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Wakix, EMA/828546/2015</i> , 2015, 1-102
FDA Ritalin® label	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, Ritalin®, Ritalin-SR®, 2019</i> , <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/010187s071s082,018029s041s051lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/010187s071s082,018029s041s051lbl.pdf</a> (data dostępu: 05.12.2019 r.)
Reinish 1995	Reinish L. W., MacFarlane J. G., Sandor P., Shapiro C. M., <i>REM Changes in Narcolepsy With Selegiline</i> , <i>Sleep</i> 1995, 18 (5): 362-367
Szakacs 2017	Szakacs Z., Dauvilliers Y., Mikhaylov V. i in., <i>Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> , <i>Lancet Neurol</i> 2017, 16 (3): 200-207
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka</b>	
ADRReports 2022	European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Wakix®, 2019</i> , <a href="https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+29571816">https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+29571816</a> (data dostępu: 17.01.2022 r.)
ChPL Wakix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix®
EMA AR 2015	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Wakix, EMA/828546/2015</i> , 2015, 1-102
EMA RMP 2015	European Medicines Agency, <i>Summary of the risk management plan (RMP) for Wakix (pitolisant), EMA/794885/2015</i> , 2015, 1-6
FDA 2020	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, 2020</i>

<b>Odwołanie</b>	<b>Opis bibliograficzny</b>
<i>WHO UMC 2022</i>	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, <i>Wakix</i> ®, 2019, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 17.01.2022 r.)