



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xyrem (hydroksymaślan sodu)
we wskazaniu narkolepsja z katapleksją
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

nr: OT.4211.36.2021

Data ukończenia: 3 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U.2019.0.1781) art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz.U.U.E.L119 z dnia 4 maja 2016 r.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021.0.974)
MZ	Minister Zdrowia
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
SBX	hydroksymaślan sodu
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach – <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji</p>
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 1285)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje	12
6.1. Rekomendacje kliniczne	12
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	17
7. Wskazanie dowodów naukowych	18
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	18
7.2. Opis badań włączonych do analizy	19
7.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	24
7.4. Dodatkowe informacje	33
7.5. Podsumowanie poprzednich raportów	34
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	37
9. Kluczowe informacje i wnioski	38
10. Źródła.....	41
11. Załączniki.....	43
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2021-10-15
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.45340.1708.2021.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Xyrem (natrii hydroxybutyras), roztwór doustny 500 mg/ml, we wskazaniu narkolepsja z katapleksją, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974 z późn. zm.).

Typ zlecenia: na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowana technologia medyczna:

- Xyrem (natrii hydroxybutyras), roztwór doustny 500 mg/ml

Do finansowania we wskazaniu:

- narkolepsja z katapleksją
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 14 października 2021 r., znak PLD.45340.1708.2021.1.AB (data wpływu do AOTMiT 15 października 2021 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2021.0.523), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Xyrem (natrii hydroxybutyras)**, roztwór doustny 500 mg/ml, we wskazaniu **narkolepsja z katapleksją**.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4¹ ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. Wszystkie zgody wydane w 2020 r. dotyczyły tego samego pacjenta.

¹ Dopuszczenie do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia produktów leczniczych sprowadzonych z zagranicy, może być wydane jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, z zastrzeżeniem ust. 3 i 4 (import docelowy), (3) nie dopuszcza się produktów leczniczych w odniesieniu do których wydano decyzję o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięcia pozwolenia, oraz zawierających tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie i są dostępne w obrocie, (4) jak również produktów leczniczych, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu ust. 1.

3. Problem zdrowotny

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

- G47.4 Narkolepsja i katapleksja.

Definicja i etiopatogeneza

Narkolepsja to przewlekła hipersomnia, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną:

- nadmierna senność w ciągu dnia (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS),
- katapleksja - objaw charakterystyczny tylko dla narkolepsji,
- porażenie przysenne, oraz
- omamy przysenne.

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym należy podkreślić, że katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Pozostałe dwa objawy z tetrady narkoleptycznej mogą się pojawić także w innych zaburzeniach snu.

Zgodnie z klasyfikacją dokonuje się podziału na narkolepsję z katapleksją i bez katapleksji. Katapleksja jest to nagły, spadek napięcia mięśni szkieletowych, któremu nie towarzyszy utrata przytomności. Napady katapleksji wywoływane są przez silne emocje, głównie pozytywne (śmiech), rzadziej negatywne (złość, frustracja).

Przyczyny narkolepsji nie zostały w pełni wyjaśnione. Dotychczasowe dane wskazują, że u podłoża narkolepsji leży zanik neuronów podwzgórza wytwarzających hipokretyny, powstały prawdopodobnie w wyniku procesu autoimmunizacyjnego. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą, która wpływa na większość aspektów życia pacjenta.

Rozpoznanie

Rozpoznanie narkolepsji stwierdza się na podstawie występowania u pacjentów nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia, codziennie przez co najmniej 3 miesiące (a według niektórych badaczy 6 miesięcy), w połączeniu z informacjami o przebytych napadach kataplektycznych.

Diagnoza oparta jest głównie na wynikach badania polisomnograficznego i testu wielokrotnego pomiaru czasu latencji snu (ang. *multiple sleep latency test*, MSLT), w którym średni czas latencji snu wynosi ≤ 8 min lub występuje co najmniej dwukrotnie faza REM, w ciągu 15 min po zaśnięciu (ang. *sleep onset*, REM SOREM). Dodatkowo w rozpoznaniu narkolepsji wykorzystuje się dwa markery biologiczne:

- niskie stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (< 110 pg/ml lub $1/3$ średniej wartości u osób zdrowych), oraz
- obecność genu kodującego białko DQB1*0602.

Narkolepsja wieku dziecięcego jest zaliczana do jednych z najłatwiej diagnozowanych chorób. Narkolepsję z katapleksją diagnozowano do niedawna po upływie 10–15 lat od wystąpienia pierwszych objawów.

Różny czas trwania snu u dzieci, ich reakcje i trudności w werbalizacji objawów może stanowić utrudnienie w rozpoznaniu i ocenie objawów klinicznych choroby.

Obraz kliniczny

Objawy narkolepsji można podzielić na dwie kategorie:

- niemożność konsolidacji czuwania i snu: nadmierna senność w ciągu dnia, epizody snu w ciągu dnia, fragmentacja snu nocnego, oraz
- zaburzenia snu REM: wystąpienie fazy REM na początku snu, katapleksja, omamy przysenne, porażenie przysenne.

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

Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane, najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, żuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymanyh przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów.

Epidemiologia

Szacuje się, że w krajach europejskich na narkolepsję choruje 0,02–0,05% populacji ogólnej. Ze względu na trudności diagnostyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci, powyższe wskaźniki epidemiologiczne prawdopodobnie są zaniżone. Rodzinna narkolepsja jest rzadka, a ryzyko wystąpienia narkolepsji z katapleksją u krewnego I stopnia wynosi 1-2%.

Źródło: opracowanie OT.4311.3.2018

3.1. Liczebność populacji wnioskowanej

Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych. Wszystkie zgody na refundację leku Xyrem w 2020 r. dotyczyły tego samego pacjenta.

4. Interwencja oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Xyrem 500 mg/ml, roztwór doustny
Kod ATC	N07XX04, inne leki wpływające na układ nerwowy
Substancja czynna	hydroksymaślan sodu
Mechanizm działania	Hydroksymaślan sodu jest lekiem o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy, który zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia i katapleksję u chorych na narkolepsję oraz modyfikuje strukturę snu redukując nieciągły, nocny sen. Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany. Uważa się jednak, że hydroksymaślan sodu sprzyja występowaniu snu wolnofalowego (fale delta) i wydłuża czas snu w nocy. Hydroksymaślan sodu podany przed snem nocnym wzmacnia stadium 3 i 4 snu i latencję snu z jednoczesnym zmniejszeniem częstości występowania snu fazy REM w trakcie zasypiania (SOREMP). Działanie leku może zależeć od innych mechanizmów, które jeszcze nie zostały wyjaśnione. W bazie danych badań klinicznych ponad 80% pacjentów jednocześnie nadal stosowało środki pobudzające.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	narkolepsja z katapleksją
Wskazania zarejestrowane	leczenie narkolepsji z katapleksją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat
Dawkowanie we wskazanym zarejestrowanym	<p><u>Dorośli</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 4,5 g/dobę hydroksymaślanu sodu podawane w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę. Dawkę należy zwiększać aż do uzyskania działania leczniczego, ocenianego na podstawie skuteczności i tolerancji, do dawki maksymalnej 9 g/dobę podzielonej na dwie równe dawki, po 4,5 g/ dawkę.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dwa razy na dobę wieczorem, minimalna m.c. 15 kg. Dobowa dawka początkowa od ≤ 1g/dobę do ≤ 4,5 g/dobę w zależności od m.c. Zalecana maksymalna dobowa dawka wynosi 0,2 g/kg mc./dobę u pacjentów pediatrycznych ważących mniej niż 45 kg. W przypadku dzieci i młodzieży ważących co najmniej 45 kg maksymalna dobowa dawka wynosi 9 g/dobę.</p>
Informacje dodatkowe	<p>Xyrem wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową. Hydroksymaślan sodu jest substancją czynną działającą hamująco na OUN (ośrodkowy układ nerwowy) o znanych właściwościach uzależniających.</p> <p>Podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjentów może wystąpić stan splątania. Inne zdarzenia neuropsychiatryczne to niepokój, psychozy, paranoja, omamy i pobudzenie ruchowe. Wystąpienie depresji podczas leczenia hydroksymaślanem sodu wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Podczas każdorazowego zwiększania dawki, należy uważnie monitorować tolerancję u pacjenta, zwłaszcza w odniesieniu do potencjalnych objawów ośrodkowego układu nerwowego i depresji oddechowej.</p> <p>Zmniejszenie masy ciała występuje często wśród pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. W przypadku dzieci i młodzieży ważne jest, aby kontrolować ich masę ciała w regularnych odstępach czasu, zwłaszcza podczas dostosowywania dawki, aby zapewnić, że podawana jest odpowiednia dawka hydroksymaślanu sodu.</p> <p>W przypadku dzieci i młodzieży należy zachować szczególną ostrożność przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu, w celu oceny wszelkich potencjalnych stanów samobójczych lub depresyjnych i monitorowanie wszelkich zdarzeń związanych z leczeniem.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	pierwsze 13.10.2005, ostatnie 8.09.2015 r.
Podmiot odpowiedzialny	UCB Pharma S.A.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Xyrem

4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Tabela 2. Wcześniejsze oceny Agencji

Nr i data wydania	Opinia RP/ Rekomendacja Prezesa
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2018 z dnia 9.04.2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Xyrem (sodium oxybate), roztwór doustny, 500 mg/ml, we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>W dostępnych materiałach wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów/ rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania hydroksymaślanu sodu (Xyrem) w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji. Odnaleziono wytyczne dotyczą zastosowania produktu leczniczego Xyrem w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji. We wszystkich rekomendacjach, oprócz AWMSG 2008 oraz CADTH 2009, wskazano, że rekomendacja dotyczy populacji pacjentów dorosłych.</p> <p>Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych, jedynie rekomendacje wydane przez francuskie HauteAutorité de Santé są rekomendacjami pozytywnymi dla stosowania produktu leczniczego Xyrem w leczeniu narkolepsji u dorosłych pacjentów z katapleksją. Rekomendacje negatywne są uzasadnione argumentami, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie producenta dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych zostało uznane za niewystarczające dla uzyskania pozytywnej rekomendacji SMC (SMC 2007), ze względu na brak złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Xyrem, w leczeniu katapleksji związanej z narkolepsją, przez podmiot odpowiedzialny, nie było możliwe wydanie rekomendacji, czy lek powinien być dostępny w systemie opieki zdrowotnej walijskiego NHS (AWMSG 2008), opierając się na niepewnej ocenie skuteczności klinicznej, komisja CADTH uważa, że nie wykazano aby stosowane hydroksymaślanu sodu było kosztowo efektywne (CADTH 2009). <p>Co prawda 3 opublikowane badania obserwacyjne dotyczące niewielkich (od 8 do 27 pacjentów) populacji pediatrycznej wskazywały na znamienne statystycznie zmniejszenie ciężkich ataków katapleksji i zmniejszenia senności w ciągu dnia jednak ograniczenia wynikające z tego typu badań nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie efektywności farmakoekonomicznej zastosowanej technologii lekowej tym bardziej, że działania niepożądane obserwowano od 40 do 75% chorych.</p>
<p>Rekomendacja nr 38/2018 z dnia 8.05.2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologię medyczną.</p> <p>Analiza kliniczna ogranicza się do badań obserwacyjnych, w których opisane są serie przypadków. Wskazują one, że hydroksymaślan sodu wpływa na przebieg narkolepsji z katapleksją, zmniejszając liczbę i ciężkość epizodów katapleksji oraz zmniejszając senność. Należy jednak mieć na uwadze, że poprawę w ramach powyższych punktów końcowych odnotowano nie dla porównania z komparatorem, a dla pomiarów wykonywanych przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu. Dodatkowo są to badania, które uzyskały niewielką ilość punktów w skali NICE oceniającej jakość badań obserwacyjnych, a pacjenci podczas terapii hydroksymaślanem sodu otrzymywali także inne leki związane z chorobą. Do analizy włączono również randomizowane badania kliniczne oparte o populację osób dorosłych, gdzie interwencja była porównywana z placebo. Wyniki z tych badań wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w ramach odpowiedzi na leczenie, spadku ilości napadów katapleksji oraz zmniejszenia senności.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają hydroksymaślan sodu jako substancję leczniczą stosowaną w terapii narkolepsji z katapleksją. Odnoszą się one do populacji osób dorosłych, jednakże, w brytyjskiej rekomendacji Britton 2002 zamieszczono informację, że leki stosowane w narkolepsji mogą nie być zarejestrowane w populacji pediatrycznej, ale nie musi to oznaczać rezygnacji z ich zastosowania u dzieci.</p> <p>Eksperci kliniczni wskazują na istotność stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w narkolepsji z katapleksją w populacji pediatrycznej, jako leku pierwszego rzutu, w szczególności, że u 2/3 wszystkich chorych pierwsze objawy są obserwowane przed 18 r.ż.</p> <p>Oszacowany roczny koszt terapii jednego pacjenta może wynosić, w zależności od uwzględnionego dawkowania, od około 30 000 zł do blisko 70 000 zł. Jednak z uwagi na konieczność przyjęcia do obliczeń arbitralnych założeń, wyniki należy traktować z ostrożnością.</p> <p>Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że zapotrzebowanie na oceniany lek jest niewielkie – w latach 2016-2017 wydano zaledwie 2 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Xyrem w ramach importu docelowego, przy czym nie podlegał on refundacji. Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej nie było możliwe oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika z tytułu wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xyrem, ale należy przypuszczać, że finansowanie leku nie powinno stanowić istotnego obciążenia budżetu.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje

6.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania rekomendacji klinicznych zaktualizowano przeglądy przedstawione w opracowaniach OT.4311.1.2019 i OT.4311.3.2018, dot. odpowiednio importu docelowego leków zawierających modafinil oraz produktu leczniczego Xyrem. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 października 2021 r. w bazie PubMed w ramach przeglądu dowodów naukowych.

W ramach poprzednich opracowań opisano łącznie cztery rekomendacje kliniczne. Odnaleziono jeden nowy dokument EAN/ESRS/EU-NN 2021 – są to jedyne wytyczne, które ukazały się w ciągu ostatnich pięciu lat. Wszystkie rekomendacje wymieniają stosowane w Polsce metylofenidat, modafinil oraz hydroksymaślan sodu, jednak różnią się co do szczegółowych zaleceń. Najnowsza publikacja EAN/ESRS/EU-NN 2021 zawiera silną rekomendację za stosowaniem hydroksymaślanu sodu w leczeniu nadmiernej senności dziennej (ang. excessive daytime sleepiness, EDS), katapleksji i zaburzeniach snu nocnego (ang. disturbed nighttime sleep, DNS), silną rekomendację za stosowaniem modafinilu w EDS i silną przeciw w katapleksji oraz słabą za stosowaniem metylofenidatu w EDS i silną przeciw w katapleksji. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 3. Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu narkolepsji z katapleksją

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAN/ESRS/EU-NN 2021 (Europa)</p>	<p>U wszystkich pacjentów zalecane są planowane drzemki w ciągu dnia. Interwencje nielekowe powinny być zastosowane przed rozpoczęciem farmakoterapii.</p> <p>Nadmierna senności dzienna (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) z katapleksją u dorosłych:</p> <p><u>I linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymaślan sodu • pitolisant (katapleksja od łagodnej do umiarkowanej) • wenlafaksyna/klomipramina oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy • hydroksymaślan sodu oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy <p>Zapewnić optymalne dawkowanie i dostosowanie dawki. W razie częściowej lub braku skuteczności po 4-6 tygodniach zmienić na leczenie II linii.</p> <p><u>II linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmienić hydroksymaślan sodu na wenlafaksynę/klomipraminę lub odwrotnie • hydroksymaślan sodu, wenlafaksyna/klomipramina oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy • zmienić wenlafaksynę/klomipraminę na inny lek przeciwdepresyjny <p>Nadmierna senności dzienna (ang. dxcessive daytime sleepiness, EDS) z katapleksją i zaburzenia snu nocnego (ang. disturbed nighttime sleep, DNS) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymaślan sodu • hydroksymaślan sodu i/lub wenlafaksyna/klomipramina oraz modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy • modafinil / solriamfetol / pitolisant / metylofenidat / pochodne amfetaminy, wenlafaksyna/klomipramina oraz niebenzodiazepiny (wyłącznie wyjątkowo i krótkoterminowo) <p>Przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem hydroksymaślanu sodu ocenić występowanie bezdechu sennego.</p> <p>Stosowanie solriamfetolu na podstawie badań klinicznych, skąpa praktyka kliniczna.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rekomendacje i ocena dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - modafinil – silna rekomendacja za, średnia jakość dowodów w EDS, silna rekomendacja przeciw, słabe dowody w katapleksji - pitolisant – silna za w EDS, słaba za w katapleksji, średnie dowody w obu wskazaniach - hydroksymaślan sodu – silna za w EDS, katapleksji i DNS, średnie dowody we wszystkich wskazaniach - solriamfetol – silna za EDS, silna przeciw w katapleksji, średnie dowody w obu wskazaniach - wenlafaksyna / klomipramina / inne leki przeciwdepresyjne – silna za w katapleksji (wyłącznie na podstawie opinii eksperckich), słabe dowody - pochodne amfetaminy – słaba za w EDS, silna przeciw w katapleksji, słabe dowody w obu wskazaniach - metylofenidat – słaba za, bardzo słabe dowody w EDS, silna przeciw w katapleksji, brak danych - zolpidem/zopiklon (niebenzodiazepiny) – słaba przeciw, słabe dowody w DNS (przewlekle stosowania nie jest zalecane)
<p>Lopez 2016 Konsensus ekspertów (Francja)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w narkolepsji</p> <p><u>Leczenie behawioralne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaplanowane drzemki są skuteczne w redukowaniu nadmiernej senności dziennej (NSD) w narkolepsji (C); • Zaplanowane drzemki oraz zastosowanie zdrowych nawyków snu są rekomendowane jako dodatek do leczenia farmakologicznego NSD w narkolepsji (C). <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>Modafinil</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modafinil jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1² (A); • Modafinil stanowi leczenie pierwszego rzutu w tym wskazaniu (C); • Ocena chorego przed wdrożeniem terapii obejmuje przeprowadzenie osobistego i rodzinnego wywiadu sercowo-naczyniowego, a także wykonanie elektrokardiogramu (C); • Ciśnienie krwi i częstość akcji serca powinny być monitorowane co trzy miesiące (C). <p>Metylofenidat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metylofenidat jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (B); • Ze względu na mniejszy stosunek korzyści do ryzyka względem modafinilu, metylofenidat powinien być zwykle przepisywany po niepowodzeniu leczenia modafinilem, chociaż pewne wyjątki mają zastosowanie (C); • Ocena chorego przed wdrożeniem terapii obejmuje przeprowadzenie osobistego i rodzinnego wywiadu sercowo-naczyniowego, a także wykonanie elektrokardiogramu (C); • Ciśnienie krwi i częstość akcji serca powinny być monitorowane co trzy miesiące (C). <p>Hydroksymaślan sodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroksymaślan sodu jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (A); • Hydroksymaślan sodu może być leczeniem pierwszego rzutu w NSD w narkolepsji typu 1 (C); • Ocena chorego przed wdrożeniem terapii obejmuje przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku nieleczzonego bezdechu sennego, parasomnii oraz ocenę psychiatryczną w kierunku depresji (C). <p>Pitolisant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pitolisant jest skuteczny w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (A); • Pitolisant może być leczeniem pierwszego rzutu w NSD w narkolepsji typu 1 (C). <p>Mazindol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mazindol i dekstroamfetamina są skuteczne w leczeniu NSD w narkolepsji typu 1 (B); • Dekstroamfetamina jest ostatnią linią leczenia NSD w narkolepsji typu 1 (C).

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz</p> <p>B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</p> <p>C – opinia ekspertów i/ lub dane z badań prowadzonych na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów klinicznych</p>
<p>EAN/EFNS 2011 (Europa)</p>	<p>Wytyczne wymieniają m.in. postępowanie w przypadku katapleksji w przebiegu narkolepsji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie farmakologiczne I linii: hydroksymaślan sodu, ▪ leczenie farmakologiczne II linii: leki przeciwdepresyjne. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza klomipramina są potencjalnymi lekami przeciwkatapletycznymi. Nie mniej jednak ich wadą jest występowanie antycholinergicznym działań niepożądanych. Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny / noradrenaliny są trochę mniej aktywnymi substancjami, ale jednocześnie ich stosowanie wiąże się z mniejszą ilością działań niepożądanych. Wenlafaksyna, inhibitor zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, jest aktualnie powszechnie stosowaną substancją, jednak brak jest opublikowanych danych na temat skuteczności. W przypadku reboksetyny i atomoksetyny, inhibitorów zwrotnego wychwyty noradrenaliny, również brak jest dowodów na ich skuteczność w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji, ▪ zastosowanie innych leków, tj. mazindol, seleginina, czy amfetamina, jest ograniczone przez wzgląd na dobrze udokumentowaną skuteczność hydroksymaślanu sodu oraz leków przeciwdepresyjnych. <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
<p>AASM 2007 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne są aktualizacją dokumentu z 2000 roku dotyczącego narkolepsji, z jednoczesnym rozszerzeniem przedmiotu zainteresowania na inne hipersomnie pochodzenia ośrodkowego.</p> <p>Wytyczne wskazują następujące opcje leczenia narkolepsji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ modafinil jest skutecznym leczeniem senności w dzień związanej z narkolepsją, ▪ hydroksymaślan sodu jest skutecznym w leczeniu katapleksji, senności w dzień oraz zakłóconego snu w przebiegu narkolepsji, ▪ amfetamina, metamfetamina, dekstroamfetamina oraz metylofenidat są skuteczne w leczeniu senności w dzień związanej z narkolepsją, ▪ seleginina może okazać się skuteczna w leczeniu katapleksji oraz senności w dzień, ▪ ritanseryna może okazać się efektywna w leczeniu senności w dzień związanej z narkolepsją, ▪ pemolina nie jest już dłużej rekomendowana w leczeniu narkolepsji, została wycofana z obrotu w Stanach Zjednoczonych – potencjalnie może wiązać się z toksycznym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do zgonu, ▪ trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksyna, reboksetyna mogą okazać się skuteczne w leczeniu katapleksji, ▪ trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz wenlafaksyna, mogą okazać się skuteczne w leczeniu porażenia przysennego oraz halucynacji hipnagogicznych. <p>W wytycznych odnaleziono informację, że wytyczne odnoszą się wyłącznie do populacji osób dorosłych, chyba, że wskazano inaczej. O populacji pediatrycznej wspomniano dwa razy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie metylofenidatu lub modafinilu w narkolepsji u dzieci pomiędzy 6, a 15 rokiem życia wydaje się względnie bezpieczne, ▪ w wytycznych wskazano, że odnaleziono bardzo mało badań dotyczących leczenia hipersomni, m.in. u dzieci. Wyrażono, że istnieje konieczność przeprowadzenia badań, które zajmą się oceną kwestii bezpieczeństwa charakterystycznych dla tej populacji. <p><i>Źródło finansowania: zadeklarowano brak wsparcia finansowanego ze strony przemysłu oraz brak konfliktu interesów autorów wytycznych</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Britton 2002 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne opisują m.in. skuteczność farmakoterapii w leczeniu katapleksji występującej w przebiegu narkolepsji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ trócykliczne leki przeciwdepresyjne, które tłumią fazę snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych (ang. <i>rapid eye movement sleep</i>), zmniejszają częstość występowania napadów kataplektycznych. Klomipramina, imipramina i protryptylina są skuteczne w leczeniu katapleksji; ▪ fluoksetyna jest skuteczna w redukowaniu katapleksji. Inne leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny również wykazują skuteczność w tym zakresie (paroksetyna, citalopram, zimeldina, fluwoksamina, femoksetyna). Dodatkowo raportowano przeciwkataplektyczny efekt wiloksazyny, selektywnego inhibitora wychwytu noradrenaliny; ▪ wenlafaksyna, inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, redukuje katapleksję; ▪ seleginina, wybiórczy inhibitor monoaminooksydazy B (ang. <i>a selective monoamine oxidase B inhibitor</i>, MAOI-B), redukuje katapleksję, jednak jego zastosowanie jest ograniczone przez wzgląd na potencjalnie poważne sympatykomimetyczne działania niepożądane oraz interakcje z innymi lekami; ▪ również dla innych leków odnotowuje się działanie przeciwkataplektyczne, tj.: lewodopa z karbidopą, karbamazepina, kodeina, klonidyna, johimbina oraz kwasi gamma-hydroksymaślowy; ▪ modafinil nie wykazuje skuteczności w redukowaniu częstości oraz ciężkości ataków kataplektycznych; ▪ leki amfetaminowe oraz amfetaminopodobne używane do leczenia objawu jakim jest nadmierna senność w ciągu dnia mogą redukować częstość występowania ataków kataplektycznych. <p><u>Wytyczne rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ decyzję o tym czy, oraz jaki lek należy wdrożyć do leczenia katapleksji, powinna zostać podjęta po dyskusji z pacjentem, biorąc pod uwagę przewidywane korzyści oraz skutki uboczne terapii; ▪ klomipramina jest skuteczna w leczeniu katapleksji i jest zarejestrowana w tym wskazaniu; ▪ fluoksetyna jest skuteczna w leczeniu katapleksji jednak nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu; ▪ seleginina redukuje częstość ataków kataplektycznych jednak nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu, oraz jej użycie jest ograniczone potencjalnymi interakcjami z lekami przeciwdepresyjnymi oraz stymulującymi. <p><i>Źródło finansowania: grant made by Cephalon UK Ltd, the manufacturer of modafinil, to Taylor Patten Communications Ltd</i></p>

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych zaktualizowano wyszukiwanie przedstawione w opracowaniu OT.4311.3.2018 dot. importu docelowego produktu leczniczego Xyrem. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 22 i 26 października 2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Xyrem, Somsanit oraz sodium oxybate.

Przeszukano następujące źródła:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (<http://guidance.nice.org.uk>),
- *National Health Service* (<http://www.awmsg.org>),
- *Scottish Medicines Consortium* (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- *Ministry of Health and Long-Term Care* (<http://www.health.gov.on.ca>),
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (<https://www.cadth.ca>),
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (<http://www.pbs.gov.au/>),
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (<https://www.pharmac.health.nz>),
- *Haute Autorité de Santé* (<http://www.has-sante.fr/>),
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (<http://www.ncpe.ie/>).

W poprzednim opracowaniu opisano sześć rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania hydroksymaślanu sodu (Xyrem) w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji. W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedną nową rekomendację. Trzy rekomendacje HAS były pozytywne, dwie SMC i jedna CADTH negatywne, natomiast AWMSG dwukrotnie nie mógł wydać rekomendacji z powodu braku wniosku producenta. Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli na kolejnej stronie.

Tabela 4. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xyrem, dotyczące leczenia katapleksji w przebiegu narkolepsji

Organizacja	Rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG	2021	Wobec braku wniosku producenta lek Xyrem nie może być rekomendowany do stosowania w ramach NHS Wales.
HAS	2017	<u>Rekomendacja:</u> Komisja HAS wypowiada się pozytywnie za utrzymaniem produktu leczniczego Xyrem na liście leków refundowanych we wskazaniu leczenie narkolepsji u dorosłych pacjentów z katapleksją.
	2007	<u>Rekomendacja:</u> Komisja HAS wypowiada się za utrzymaniem produktu leczniczego Xyrem na liście leków refundowanych we wskazaniu leczenie narkolepsji u dorosłych pacjentów z katapleksją. <u>Uzasadnienie:</u> Nowe dane przedstawione w randomizowanym klinicznym badaniu kontrolnym OMC-SXB-15 wykazały pozytywny wpływ produktu leczniczego Xyrem na nadmierną senność w ciągu dnia u pacjentów z narkolepsją z atakami katapleksji. Nie mniej jednak wpływ ten był umiarkowany. Mediana redukcji nadmiernej senności w ciągu dnia o -2 punkty w grupie stosującej produkt leczniczy Xyrem w dawkach 6-9 g dziennie w porównaniu do 0,5 pkt w grupie placebo, w Skali Senności Epworth (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> , ESS). Poprawa oceniana przez badacza w skali <i>Clinical Global Impression of change</i> jako „duża poprawa” oraz „bardzo duża poprawa” była zaobserwowana we wszystkich trzech stosowanych dawkach produktu leczniczego Xyrem – średnia ze wszystkich trzech dawek leku wyniosła 50% versus 22% w grupie placebo. W badaniu OMCSXB-22 zaobserwowano wpływ produktu leczniczego Xyrem na nadmierną senność w ciągu dnia u pacjentów ze stabilną narkolepsją kontrolowaną, u których podawano modenafilem w dawce 200-600 g dziennie przez wzgląd na nadmierną senność w ciągu dnia. Nie mniej jednak, występowanie ataków katapleksji nie było kryterium włączenia do badania, co nie pozwala na ocenę jego skuteczności w zarejestrowanym wskazaniu. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xyrem obserwowany w nowych badaniach z oczekiwanymi efektami oraz wynikami bezpieczeństwa płynącymi z poprzednich badań dotyczących zastosowania produktu leczniczego Xyrem u pacjentów z katapleksją w przebiegu narkolepsji. Uwagę powinien zwrócić fakt, że istnieje wąski margines bezpieczeństwa pomiędzy maksymalną rekomendowaną dawką (9 g dziennie), a dawką 18 g, która powoduje efekty toksyczne.
	2006	<u>Rekomendacja:</u> HAS rekomenduje włączenie hydroksymaślanu sodu na listę leków refundowanych we wskazaniu rejestracyjnym (leczenie katapleksji u dorosłych pacjentów z narkolepsją) oraz zarejestrowanym dawkowaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność hydroksymaślanu sodu została przebadana w randomizowanym badaniu klinicznym OMC-GHB-2. Stosowanie hydroksymaślanu sodu wiązało się ze zmniejszeniem częstości ataków katapleksji, w zależności od przyjmowanej dawki leku. Mediana wynosiła -7, -10 oraz -16 odpowiednio dla dziennych dawek, 3, 6 oraz 9 g, w porównaniu do -4 w grupie stosującej placebo. Również poprawa oceniana przez pacjenta jako „duża poprawa” oraz „bardzo duża poprawa”, mierzona za pomocą <i>Clinical Global Impression of change</i> , obserwowana była jedynie w grupie stosującej 9 g dziennie (80% vs 18% w grupie stosującej placebo). Rezultaty z innych dwóch badań, w tym jednego 12-miesięcznego, wskazują na skuteczność kontynuowania terapii produktem leczniczym Xyrem oraz sugerują, że odpowiedź na leczenie wzrasta z czasem trwania leczenia. Nie mniej jednak potrzeba jest długoterminowych badań przeprowadzonych na dużą skalę, aby potwierdzić tę korzyść stosowania produktu leczniczego Xyrem. Efekty przerwania terapii produktem leczniczym Xyrem nie były systematycznie ocenione w randomizowanych badaniach kontrolnych. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyrem zawiera ostrzeżenie, że przerwanie terapii może oznaczać zwiększenie częstości ataków katapleksji oraz możliwość wystąpienia zespołu odstawiennego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xyrem zależy od przyjmowanej przez pacjenta dawki. Uwagę powinien zwrócić fakt, że istnieje wąski margines bezpieczeństwa pomiędzy maksymalną rekomendowaną dawką (9 g dziennie), a dawką 18 g, która powoduje efekty toksyczne. Najczęstsze działania niepożądane to: zaburzenia snu, zawroty głowy, nudności oraz senność. Produkt leczniczy Xyrem może również powodować depresję oddechową.

Organizacja	Rok	Treść i uzasadnienie
CADTH	2009	<p><u>Rekomendacja:</u> hydroksymaślan sodu (Xyrem) nie jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych w leczeniu katapleksji u pacjentów z narkolepsją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> dzienny koszt stosowania hydroksymaślanu sodu w zakresie rekomendowanego dawkowania wynosi od 22,50\$ do 45,00\$. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi od 70 tys. do 100 tys. \$/QALY. Opierając się na niepewnej ocenie skuteczności klinicznej, komisja CADTH uważa, że nie wykazano aby stosowane hydroksymaślanu sodu było kosztowo efektywne.</p> <p>Hydroksymaślan sodu w porównaniu do placebo redukuje występowanie ataków katapleksji ogółem (włączając w to ataki częściowe i całkowite), jednak nie wykazał istotnej statystycznie przewagi w porównaniu do placebo w zakresie całkowitych ataków katapleksji. Biorąc pod uwagę, że głównym celem leczenia powinno być zredukowanie całkowitych ataków katapleksji uznano, że potwierdzenie wpływu zastosowanego leczenia na ten właśnie punkt końcowy jest niezbędne.</p>
AWMSG	2008	<p><u>Rekomendacja:</u> hydroksymaślan sodu (Xyrem) nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w zakresie leczenia katapleksji związanej z narkolepsją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> ze względu na brak złożenia wniosku o refundację w powyższym wskazaniu przez podmiot odpowiedzialny, nie było możliwe wydanie rekomendacji, czy lek powinien być dostępny w systemie opieki zdrowotnej walijskiego NHS.</p>
SMC	2007	<p><u>Rekomendacja:</u> hydroksymaślan sodu (Xyrem) nie jest rekomendowany do leczenia katapleksji u dorosłych pacjentów z narkolepsją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Uzasadnienie producenta dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych zostało uznane za niewystarczające dla uzyskania pozytywnej rekomendacji SMC.</p>
	2006	<p><u>Rekomendacja:</u> hydroksymaślan sodu (Xyrem) nie jest rekomendowany do leczenia katapleksji u dorosłych pacjentów z narkolepsją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W dwóch badaniach mediana odsetka zmniejszenia tygodniowych ataków katapleksji wahała się od 49, do 85%, dla zakresu dawkowania zgodnego z zarejestrowanym.</p>

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Na liście refundacyjnej brak leków refundowanych w ocenianym wskazaniu.

Minister Zdrowia informuje, że inne środki sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu to Provigil (modafinil) 100 mg oraz Vigil (modafinil) 100 mg. W przygotowaniu znajduje się AWA dot. leku Wakix (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez (nr BIP 145/2021). Wnioskodawca przedstawił opinie ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi najczęściej stosowaną technologią jest metylofenidat. W Polsce dostępny jest lek Concerta (metylofenidat) zarejestrowany w leczeniu ADHD. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wnioskodawcy modafinil stosuje się po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem.

Brak informacji o wcześniejszym leczeniu u wnioskowanego pacjenta. Aktualnie pacjent stosuje lek Xyrem (wszystkie zgody wydane w 2020 r. dotyczyły tego samego pacjenta). W ramach opracowania OT.4311.3.2018 oceniano zasadność sprowadzania leku Xyrem w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta w wieku 16 lat. Oceniono, że nie ma komparatora dla hydroksymaślanu sodu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących hydroksymaślanu sodu we wskazaniu narkolepsja przebiegająca z katapleksją, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20 października 2021 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 11.1 *Strategie wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	narkolepsja z katapleksją w przebiegu	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	hydroksymaślan sodu w dawce 4,5 g/d podawane w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę dawka maksymalna 9 g/dobę podzielona na dwie równe dawki, po 4,5 g/dawkę produkt leczniczy Xyrem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków artykuły poglądowe, mogące mieć istotne znaczenie dla oceny technologii medycznej lub analizowanego problemu zdrowotnego	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji, które po weryfikacji treści zostały uznane za nie mające znamion dowodu odpowiedniej jakości informacji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

Z uwagi na pokrywające się wskazanie oraz tożsamość substancji czynnej, przyjęto że niniejszy przegląd stanowi aktualizację przeglądu przeprowadzonego w ramach raportu OT.4311.3.2018 Xyrem (*sodium oxybate*³) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia (off-label). W ramach raportu wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 08.03.2018 r. Kryterium włączenia publikacji stanowili pacjenci pediatryczni z katapleksją w przebiegu narkolepsji, jako interwencję przyjęto hydroksymaślan sodu, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem. Ze względu na fakt, iż obecnie oceniane wskazanie nie zawiera zawężenia ze względu na kategorię wiekową przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące.

W wyniku przeprowadzonego obecnie przeglądu odnaleziono spełniające kryteria włączenia badania: jeden przegląd systematyczny z metaanalizą **Alshaikh 2012**, retrospektywne, jednoośrodkowe badanie rzeczywistej praktyki klinicznej **Drakatos 2017**, jedno randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej 7-16 lat **Plazzi 2018**.

Odnaleziono również wyniki badań przeprowadzonych z wykorzystaniem nowej formułacji hydroksymaślanu sodu w postaci pojedynczej dawki oraz ze zmniejszoną zawartością sodu. Ze względu na niezgodność interwencji badania te nie zostały włączone do analizy. Skrót nowego kierunku leczenia narkolepsji z katapleksją:

- Bogan 2021

W części wstępu do publikacji przedstawiono podsumowanie wyników badań nad hydroksymaślanem sodu, które zostały przeprowadzone na łącznej grupie ponad 700 pacjentów, zarówno dorosłych jak i dzieci, które potwierdziły kliniczną skuteczność istotnej redukcji ataków katapleksji z jednoczesnym zachowaniem korzystnego profilu bezpieczeństwa. Badania na które powołali się autorzy zostały omówione we włączonym przez analityków przeglądzie Alshaikh 2012 oraz w publikacji Plazzi 2018. Autorzy zwracają uwagę, że przyjmowanie hydroksymaślan sodu wiąże się z dodatkowym spożyciem 1,1-1,6 g sodu dziennie, co potencjalnie ma negatywny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Przedmiotem badania jest niskosodowy hydroksymaślan podawany również w dwóch równych dawkach, produkt leczniczy Xywav, w badaniu jako JZP-258. Autorzy badania wskazują, że taka forma substancji czynnej pod względem farmakokinetycznym wykazuje niższą maksymalną pojemność osoczną, dłuższy czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego, ale podobne pole pod krzywą czasu stężenia. Badanie zaprojektowano jako próbę fazy trzeciej podwójnie zaślepieniego RCT, 69 pacjentów otrzymało badaną interwencję, 59 pacjentów otrzymywało placebo i ukończyło pierwszy etap badania. Wykazano istotne statystycznie przesunięcie lokalizacji między dwiema grupami leczenia wraz z asymptomatycznym 95% CI z oszacowania Hodgesa-Lehmanna (LXB-placebo) na poziomie $-3,308$; $p < 0,0001$, co oznacza, że zastosowanie niskosodowego hydroksymaślanu przyczynia się do zmniejszenia mediany napadów katapleksji w tygodniu o ponad 3 w porównaniu z placebo.

- Kushida 2021

We wstępie autorzy przywołują umocowaną pozycję oraz wyniki badań z wysokiej wiarygodności poziomu dowodowego przeprowadzone z wykorzystaniem hydroksymaślanu sodu, jak również opisaną w publikacji Bogan 2021 formę niskosodową hydroksymaślanu. Zwrócono uwagę, że są to formułacje wymagające dawkowania w dwóch dawkach. Przywołano dowody wskazujące na niski stopień stosowania zaleceń przez pacjentów związany z koniecznością przyjmowania dwóch dawek. W jednym badaniu stwierdzono, że wysoki stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych ($\geq 80\%$) zaobserwowano tylko u 55,2% pacjentów, podczas gdy 12,9% było średnio przestrzegających (51–79%), a 31,9% słabo przestrzegało ($\leq 50\%$). Przedmiotem badania jest jednodawkowa postać hydroksymaślanu sodu (ON-SXB). Randomizacji poddano 222 pacjentów; z których 212 otrzymało ≥ 1 dawkę w badaniu, ON-SXB ($n = 107$) lub placebo ($n = 105$). Zmniejszenie średniej zmiany najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej liczby tygodniowych ataków katapleksji było znamienne większe w grupie ON-SXB w porównaniu z placebo i wyniosło $-6,65$; $p < 0,001$.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach raportu OT.4311.3.2018 dotyczącego leku Xyrem we wskazaniu narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia z 2018 r., dokonano analizy wyników 3 badań obserwacyjnych o retrospektywnym charakterze, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu narkolepsji przebiegającej z katapleksją. Z uwagi na treść zlecenia Ministra Zdrowia przegląd był zawężony do populacji pediatrycznej. Przegląd prowadzono do dnia 4 kwietnia 2018 r.

³ Pomimo innej nazwy substancji czynnej w niniejszym wniosku, należy wskazać że ocena dotyczyła dokładnie tej samej substancji czynnej, w poprzednim raporcie posłużono się nazwą angielską, w obecnym łacińską.

Do niniejszej analizy włączono przegląd systematyczny Alshaikh 2012, w którym przedstawiono kluczowe wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Xyrem w leczeniu narkolepsji z katapleksją. Włączono trzy duże badania RCT, których jako autorów bezpośrednio wskazano międzynarodową grupę roboczą Xyrem. Z tego względu uznano datę przeszukiwania w publikacji jako punkt odcięcia dla przeglądu. Ponadto odnaleziono dwa badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji oraz odpowiedniego celu i rodzaju badania.

Tabela 6. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego w kolejności chronologicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania wtórne			
<p>Alshaikh 2012</p> <p><i>Źródło finansowania</i> autorzy zaznaczyli, że praca nie była finansowana przez żadną firmę farmaceutyczną, nie zgłoszono konfliktu interesów</p>	<p>Typ: systematyczny przegląd piśmiennictwa z metaanalizą</p> <p>Interwencja: hydroksymaślan sodu</p>	<p>randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT) z udziałem uczestników z narkolepsją i katapleksją bez ograniczeń według komparatora, języka, statusu publikacji (tj. mogą być uwzględnione niepublikowane raporty) lub roku publikacji. Gdy w wielu publikacjach dotyczących badań podano dane z tej samej populacji (tj. raporty towarzyszące), za główną publikację uznawano badanie przedstawiające główny wynik będący przedmiotem zainteresowania, inne stosowano jako dane uzupełniające.</p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE (via OVID, 1950 - 2010), EMBASE (via OVID, 1980 - 2010), CINAHL (via EBSCOhost, 1997 - 2010), PsycInfo (Scholar's Portal, 1806 - 2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Wiley) oraz uzupełniająco rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov)</p> <p>W publikacji nie wskazano daty wyszukiwania w bazach danych, na podstawie analizy tekstu przyjęto październik 2010 r.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> eliminacja nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) test wielokrotnego opóźnienia snu (MSLT), test utrzymania czuwania (MWT), wynik Skali Senności Epwortha (ESS), subiektywny wynik eliminacji katapleksji lub zmniejszenia objawów o > 50% <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia (SF-36) skala poprawy Clinical Global Impression bezpieczeństwo
Badania pierwotne			
<p>Drakatos 2017</p> <p><i>Źródło finansowania</i> badanie nie otrzymało żadnego grantu od agencji finansujących w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit. Prof. Williams zgłasza honoraria od UCB Pharma jako wykładowca. Dr Leschziner zgłasza honoraria dla rad doradczych UCB Pharma.</p>	<p>Typ: badanie retrospektywne oceniające pacjentów zgłaszających się do specjalistycznego ośrodka zaburzeń snu ze skierowaniem</p> <p>Liczba ośrodków: 1</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Interwencja: doustny hydroksymaślan sodu 4,5 g/noc, podawany w dwóch równych dawkach w odstępie 2,5-4 godzin i dostosowywany w zależności od odpowiedzi, do maksymalnej dawki 9 g/noc w dwóch dawkach po 4,5 g każda, z dostosowaniem dawki 1/2 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 3 116 pacjento-miesiący ekspozycji na lek, mediana 35,5 miesiąca (zakres IQR 11,0; 54,0)</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci z narkolepsją z katapleksją, u których zastosowano hydroksymaślan sodu, mają założoną historię leczenia w danym ośrodku</p> <p>Kryteria wykluczenia: nie zidentyfikowano</p> <p>Liczba pacjentów: 90</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność i bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Plazzi 2018</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Jazz Pharmaceuticals</p>	<p>Typ: prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, randomizowane badanie z wycofaniem i otwartą fazą przedłużoną</p> <p>Liczba ośrodków: 30 w 5 krajach: USA, Finlandia, Francja, Włochy i Niderlandy</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Interwencja: hydroksymaślan sodu w postaci doustnego roztworu o stężeniu 500 mg/ml przyjmowany w dwóch dawkach: przed snem i 2,5-4 h później.</p> <p>W przypadku uczestników, którzy spali dłużej niż 8 godzin na dobę, pierwszą dawkę przyjmowano przed snem lub po początkowym okresie snu. Po osiągnięciu optymalnej dawki uczestnicy rozpoczęli 2-tyg. okres stabilizacji dawki.</p> <p>Komparator: roztwór cytrynianu sodu przygotowany w stężeniu równomolowym do sodu w roztworze doustnym 500 mg/ml Xyremu (hydroksymaślan sodu) i pH dostosowanym kwasem jabłkowym, leczenie placebo dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy już rozpoczęli leczenie podwójnie ślepej próby</p> <p>Okres obserwacji: przesiew :do 30 dni, okres miareczkowania w przypadku pacjentów, u których nie stosowano dotychczas hydroksymaślanu sodu: 3-10 tyg. okres stabilizacji dawki: 2 tyg u pacjentów po okresie miareczkowania, 3 tyg u pacjentów stosujących hydroksymaślan przed przystąpieniem do badania faza podwójnego zaślepienia: 2 tyg. faza open-label: do 47 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Osoby płci męskiej lub żeńskiej w wieku 7-16 lat podczas wizyty 2 w przypadku pacjentów leczonych preparatem Xyrem w momencie wejścia do badania oraz podczas wizyty 1.1 w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem Xyrem (w celu upewnienia się, że pacjenci mają mniej niż 18 lat na koniec Części 1) Mieć pierwotną diagnozę narkolepsji z katapleksją, która spełnia kryteria Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ICSD)-2 lub ICSD-3, w zależności od tego, które obowiązywały w momencie postawienia diagnozy lub, za zgodą Monitora Medycznego, wypełnić Test wielokrotnego opóźnienia snu (MSLT) podczas badania przesiewowego w celu potwierdzenia rozpoznania narkolepsji typu 1 według kryteriów ICSD-3 (tj. pacjent spełnia wszystkie inne kryteria ICSD-3 dla narkolepsji typu 1) Być dodatnim dla haplotypu ludzkiego antygenu leukocytów (HLA) DQB1:0602, określonego przed badaniem lub w ramach procedur przesiewowych badania, lub mieć określony przed badaniem poziom hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) ≤ 110 pg/ml . W przypadku braku obu, być oceniane przez panel ekspertów ds. narkolepsji w celu potwierdzenia rozpoznania narkolepsji z katapleksją zgodnie z ICSD-3 Udzielił udokumentowanej zgody na lokalne wymagania IRB/IEC, wskazując, że był świadomy charakteru badawczego badania oraz wymaganych procedur i ograniczeń przed udziałem w jakichkolwiek działaniach związanych z protokołem Mieć rodzica (rodzice)/opiekuna (opiekunów), którzy wyrazili świadomą zgodę na udział jego/jej dziecka w badaniu Mieć historię co najmniej 14 ataków katapleksji w typowym okresie 2 tyg. i klinicznie istotne objawy EDS przed jakimkolwiek leczeniem narkolepsji Bądź gotów spędzić wymaganą liczbę nocy (2 do 3) w laboratorium snu na ocenę PSG Jeśli jest obecnie leczony preparatem Xyrem, musiał przyjmować niezmienną dawkę (dawkowanie dwa razy na noc nie większe niż 9 g/noc) leku Xyrem oraz, w stosownych przypadkach, środki pobudzające w leczeniu objawów narkolepsji przez co najmniej 2 m. przed przesiewem Jeśli pacjent jest obecnie leczony Xyrem, musi wykazać kliniczną poprawę katapleksji zgodnie z oceną kliniczną badacza Zgodziły się na powstrzymanie się od produktów zawierających kofeinę podczas PSG i PK Nights Każda kobieta w wieku rozrodczym musi wyrazić chęć stosowania metody antykoncepcji uznanej przez badacza za medycznie dopuszczalną lub wyrazić zgodę na powstrzymanie się od współżycia 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> określenie zmiany w tygodniowej liczbie napadów katapleksji <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkość napadu katapleksji w skali CGI zmiana w punktacji ESS jakość życia (SF-10)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>seksualnego przez czas trwania badania i 30 dni po jego zakończeniu</p> <p>12. Każdy uczestnik płci męskiej, który jest aktywny seksualnie z partnerką, musi wyrazić chęć stosowania metody antykoncepcji, uznanej przez badacza za medycznie dopuszczalną, lub wyrazić zgodę na powstrzymanie się od współżycia seksualnego przez czas trwania badania i 30 dni po zakończeniu badania</p> <p>Pacjenci, którzy ukończyli Część 1 badania, mogą ponownie zapisać się do Części 2 niezależnie od ich aktualnego statusu leczenia produktem Xyrem, jeśli spełniają Kryteria włączenia 4, 5, 11 i 12 oraz następujące kryteria podczas wizyty przesiewowej Części 2 (wizyta 17) oraz pierwsza wizyta w zakresie wydawania leków (wizyta 18):</p> <p>13. Mają mniej niż 18 lat</p> <p>14. Jeśli obecnie leczy się Xyrem, pacjent przyjmuje stałą dawkę</p> <p>15. Jeśli pacjent jest obecnie leczony preparatem Xyrem, całkowita dawka leku Xyrem przyjmowana przez pacjenta dwa razy na dobę nie może być wyższa niż 9 g/noc</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>1. Niemożność zrozumienia, z jakiegokolwiek powodu, zgody lub wykonania instrukcji badania, w opinii Badacza</p> <p>2. Rodzic(e) lub opiekun(owie) niezdolni do spełnienia wymagań badania z jakiegokolwiek powodu, w opinii Badacza</p> <p>3. Wcześniej leczeni preparatem Xyrem i przerwali leczenie Xyrem z powodu braku skuteczności i/lub problemów z tolerancją</p> <p>4. Narkolepsja wtórna do innego schorzenia, np. urazu lub uszkodzenia OUN</p> <p>5. Zespół niespokojnych nóg (RLS) wymagający leczenia innego niż suplementy żelaza</p> <p>6. Niedobór dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego (SSADH)</p> <p>7. Niekontrolowana niedoczynność tarczycy</p> <p>8. Historia zaburzeń napadowych</p> <p>9. Historia urazu głowy związanego z utratą przytomności</p> <p>10. Dowody zaburzeń oddychania podczas snu, w tym:</p> <p>a. Obecność klinicznie istotnego obturacyjnego lub centralnego bezdechu sennego, określona przez badacza lub wcześniej udokumentowana; lub</p> <p>b. obturacyjny AHI >5 u osób w wieku 7-11 lat lub obturacyjny AHI >10 u osób w wieku 12-17 lat; lub</p> <p>c. Nadir nasycenia tlenem ≤85% w nocy; lub klinicznie istotna hipowentylacja</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>11. Poziom nasycenia tlenem <95% przez co najmniej 5 minut w powietrzu w pomieszczeniu, mierzony pulsoksymetrią przy pełnym wybudzeniu podczas monitorowania w ciągu dnia lub osoby z rozpoznaną lub podejrzeniem trudności z oddychaniem lub jakimkolwiek stanem, który może utrudniać oddychanie pacjenta. Jeśli wartości nasycenia tlenem niższe niż 95% są obserwowane w miejscach badań na dużych wysokościach geograficznych i są akceptowalne dla badacza, rejestracja podmiotu wymaga zgody Monitora Medycznego</p> <p>12. Przeszłe lub obecne poważne zaburzenia myślenia, np. schizofrenia, paranoja, mania</p> <p>13. Niedawna historia klinicznie istotnych parasomnii (np. lunatykowania, zaburzenia zachowania REM itp.), które mogłyby negatywnie wpłynąć na prowadzenie badania</p> <p>14. Aktualne ryzyko samobójcze określone na podstawie historii lub skali nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) lub historii próby samobójczej</p> <p>15. Klinicznie istotna depresja niezależna od objawów narkolepsji o Jeśli wynik T-score wynosi 65 lub więcej w Inwentarzu Depresji Dziecięcej 2nd Edition Self-Report Short Version (CDI 2:SR[S]), ocena depresji przeprowadzona przez badacza (w przypadku kwalifikacji jako specjalista ds. zdrowia psychicznego) lub przez badacza w porozumieniu ze specjalistą ds. zdrowia psychicznego, aby wykluczyć klinicznie istotną depresję</p> <p>17. Inne udokumentowane klinicznie istotne stany (w tym niestabilne medyczne stany psychiczne, choroba przewlekła inna niż narkolepsja z katapleksją, porfirią lub historia lub obecność innego zaburzenia neurologicznego), które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika i/lub zakłócać prowadzenie badania opinia śledczego</p> <p>18. Elektrokardiogram (EKG) z klinicznie istotnymi odchyleniami od normalnych lub klinicznie istotnych wyników badania fizykalnego, określonych przez badacza</p> <p>19. Wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne określone przez badacza</p> <p>20. Dodatni wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego (testy ciążowe zostaną wykonane dla każdej kobiety, która osiągnęła pierwszą miesiączkę)</p> <p>21. Dodatni wynik badania moczu na obecność benzodiazepin lub narkotyków, dodatni test na obecność alkoholu, historia nadużywania substancji, w tym nadużywania alkoholu, lub niechęć do powstrzymania się od spożywania alkoholu podczas badania (jeśli badany zażywa przepisane amfetaminy, pozytywny wynik na amfetamina nie wyklucza tematu)</p> <p>22. Leczenie benzodiazepinami, niebenzodiazepinowymi lekami przeciwlękowymi/nasennymi/uspokajającymi,</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>neuroleptykami, opioidami, barbituranami, diklofenakiem, walproinianem, fenytoiną, etosuksymidem w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania (przerwanie w celu włączenia do badania jest dozwolone tylko wtedy, gdy zostanie uznane za bezpieczne Badacz i zatwierdzony przez Monitor Medyczny)</p> <p>23. Leczenie innymi lekami, które mają działanie antykataplektyczne (np. inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny [SNRI], selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny [SSRI] lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [TCA]) w ciągu 1 miesiąca przed Częścią 1</p> <p>24. Aktualne leczenie doustną izotretynoiną</p> <p>25. Niezdolność do poszczenia przez 2 godziny przed pierwszą dawką do 4 godzin po ostatniej dawce Xyremu w nocy PSG i PK</p> <p>26. Brak zaangażowania rodziców (lub opiekunów prawnych) w zapewnienie, że sytuacja w domu jest bezpieczna dla stosowania Xyrem, w opinii Badacza</p> <p>27. Otrzymał jakikolwiek lek eksperymentalny w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy) przed badaniem przesiewowym</p> <p>28. Uczulenie na jakiegokolwiek składniki miejscowego znieczulenia miejscowego, które mogą być użyte do pobierania krwi (nie dotyczy, jeśli nie będą stosowane środki znieczulające)</p> <p>29. Alergia lub wrażliwość na kwas jabłkowy, sukralozę lub składniki preparatu badanego leku i/lub środka zapachowego, jeśli są stosowane</p> <p>Liczba pacjentów: 31 SBX, 32 PLC</p>	

RCT – randomizowane badania z grupą kontrolną; SF-36 – The Short Form (36) Health Survey, kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów; IQR – rozstęp ćwiartkowy; PSG – polisomnografia (badanie jakości snu); SBX – hydroksymaślan sodu; PLC – placebo

7.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Alshaiikh 2012

Podczas przeglądu literatury odnaleziono łącznie 483 cytowania. Autorzy wykluczyli 469 z nich, ponieważ nie były to RCT (n = 373), nie obejmowały pacjentów z narkolepsją i katapleksją (n = 82) lub nie badali wpływu hydroksymaślanu (n = 14). Pobrano czternaście artykułów pełnotekstowych i przeanalizowano ich trafność, 6 badań z randomizacją spełniło kryteria włączenia. Następnie dwa artykuły zostały wykluczone ze względu na pełny tekst, ponieważ nie były to badania RCT, a jedno badanie zostało wykluczone, ponieważ nie zaraportowano wyników we właściwych punktach końcowych.

Czas trwania RCT wahał się od 4-8 tygodni, z wyjątkiem jednego badania, które trwało 12 tygodni. SXB w zakresie dawek od 4,5 do 9 g/noc była dawką badaną w większości badań. Liczba pacjentów wahała się od 20 do 228, a odsetek kobiet wahał się od 50% do 65%. Rozpoznanie narkolepsji oparto na klasycznych objawach narkolepsji oraz w teście wielokrotnej latencji snu (MSLT) wykazującym ≥ 2 okresy szybkich ruchów gałek ocznych (SOREM). MSLT w jednym badaniu przeprowadzono w domu. Żaden z włączonych badań RCT nie został oceniony jako posiadający odpowiednie generowanie sekwencji lub ukrywanie alokacji. Wszystkie badania odpowiednio zaślepiły uczestników i dotyczyły niekompletnych danych dotyczących wyników. W pięciu z 6 badań nie było selektywnego raportowania wyników.

Tabela 7. Charakterystyka włączonych badań do przeglądu

Articles	Type of trial	n	Setting	Duration of trial in weeks (longest duration of FU)	Trial arms (dose in grams)
Xyrem Int. Group 2005 ²⁰	RCT	228	42 sleep clinics in USA, Canada, and Europe	8 (8)	1) Sodium oxybate (4.5) 2) Sodium oxybate (6) 3) Sodium oxybate (9) 4) Placebo
Xyrem Int Group ²¹	RCT	55	14 clinical sites (location NR)	2 (2)	1) Sodium oxybate (3) 2) Sodium oxybate (4.5) 3) Sodium oxybate (6) 4) Sodium oxybate (7.5) 5) Sodium oxybate (9) 6) Placebo
U.S. Xyrem Multicenter Study Group, 2002 ²³	RCT	136	18 clinical sites (location NR)	4 (4)	1) Sodium oxybate (3) 2) Sodium oxybate (6) 3) Sodium oxybate (9) 4) Placebo
Black et al. ²²	RCT	278 (222 ITT)	44 clinical sites in USA, Canada, and Europe	4 (8)	1) Sodium oxybate (6 titrated to 9)/ modafinil 2) Modafinil/placebo 3) Sodium oxybate (6 titrated to 9)/ placebo 4) Placebo/placebo
Lammers et al. ²⁴	Cross-over RCT*	24	Leiden University Hospital, Netherlands	4 (4)	1) Sodium oxybate (60 mg/kg/night) 2) Placebo
Scrima et al. ²⁵	Cross-over RCT*	20	Sleep Disorders Center, University of Arkansas for Medical Sciences	4 (12)	1) Sodium oxybate (50 mg/kg/night) 2) Placebo

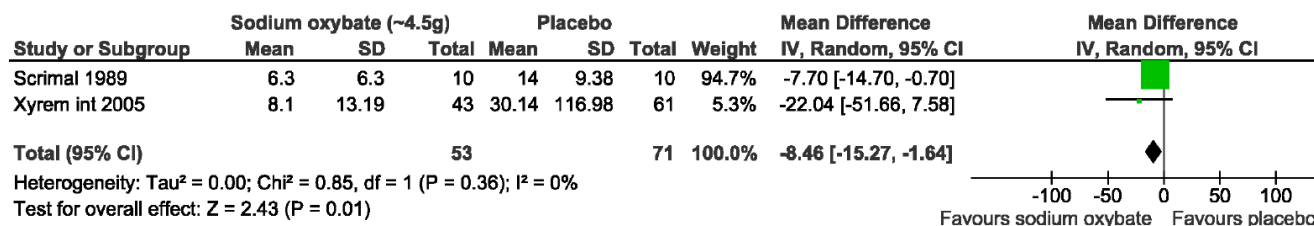
* – dane z cross-over RCT zostały pobrane przed przejściem grup, aby dane były spójne z innymi RCT; RCT – randomizowane badania z grupą kontrolną; n – liczebność populacji; FU – okres obserwacji; NR – nie zaraportowano; ITT – analiza Intention To Treat

Wyniki skuteczności klinicznej

Cztery z włączonych badań raportowały ataki katapleksji, 2 włączono do metaanalizy, pozostałe 2 badania nie mogły zostać włączone do metaanalizy, ponieważ nie odnaleziono w nich informacji dotyczących wielkości błędu standardowego, a danych tych nie można było uzyskać od producenta. Dwa badania wykazały korzyści ze stosowania SXB na nadmierną senność w ciągu dnia, które mierzono obiektywnym testem laboratoryjnym, jakim jest test utrzymania czuwania (MWT), oba zostały uwzględnione w metaanalizie. W dwóch badaniach odnotowano liczbę tygodniowych napadów snu i oba zostały uwzględnione w metaanalizie. Trzy badania wykazały, że CGI (Clinical Global Impression ofness and Change) to „bardzo duża poprawa” i wszystkie zostały uwzględnione w metaanalizie.

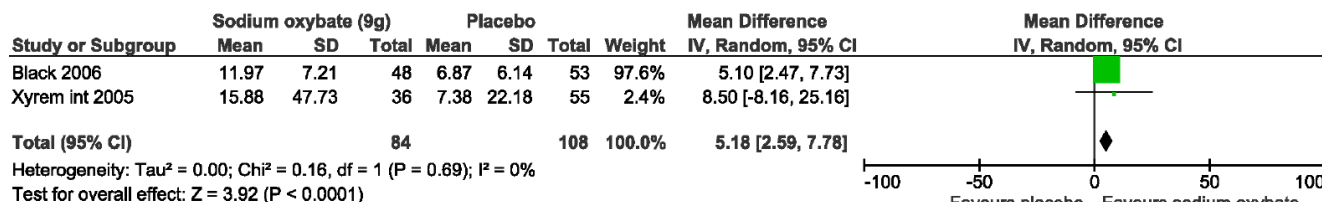
Dla wykresów typu forest plot identyfikuje się następujące skróty:

Mean – średnia wartość; SD – odchylenie standardowe; total – suma analizowanych pacjentów w badaniach/całkowita; weight – waga, w rozumieniu wagi wyniku badania klinicznego włączonego do meta analizy; IV – metoda szacowania wagi wyniku metodą Inverse Variance; M-H – metoda szacowania wyniku w modelu efektów stałych Mantela-Haenszela; 95% CI – przedział ufności 95%; random – model efektów losowych; heterogeneity – niejednorodność wyników badań;



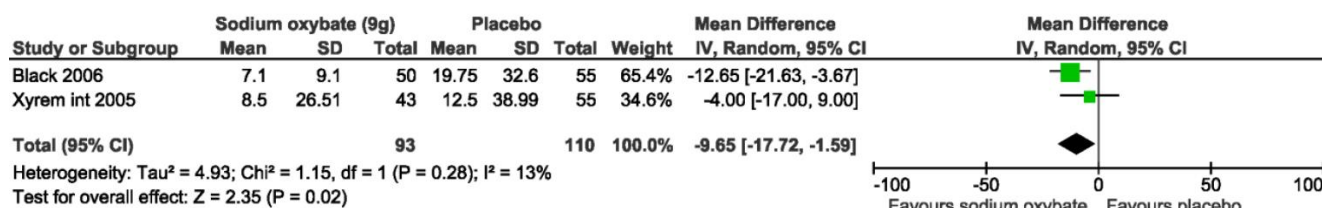
Rysunek 1. Wyniki metaanalizy dla średniej tygodniowej liczby ataków katapleksji u pacjentów we włączonych badaniach RCT

Kumulowanie wyników dla porównania tygodniowej liczby ataków katapleksji było możliwe dla dawki 4,5 g hydroksymaślanu sodu, co ogranicza wnioskowanie wobec zarejestrowanego dawkowania, zgodnie z którym zalecana dzienna dawka wynosi do 9 g hydroksymaślanu sodu. W zestawieniu łączna grupa interwencyjna wyniosła 53 pacjentów, grupa ramion placebo 71, waga badania z mniejszą liczbą uczestników była dominująca stanowiąc 94,7% wyniku końcowego. Wykazano, że zastosowanie hydroksymaślanu sodu w dawce 4,5 g przyczynia się do istotnego zmniejszenia średniej tygodniowej liczby ataków katapleksji o 8,46 epizodu z 95% przedziałem ufności dla średniej różnicy od 1,64 do 15,27. Test heterogeniczności I² wyniósł 0%, przez co można uznać, że kumulowano jednorodne wyniki badań. Punkt końcowy związany ze zmniejszeniem ataków katapleksji jest istotnym punktem końcowym do oceny skuteczności leczenia narkolepsji przebiegającej z katapleksją.



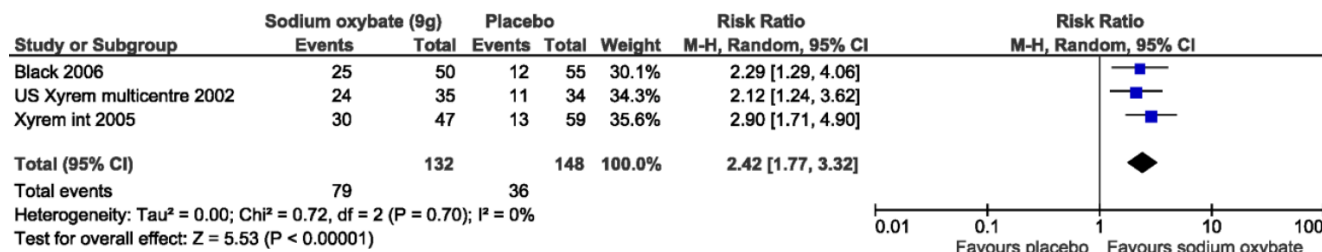
Rysunek 2. Wyniki metaanalizy dla średniej długości zareportowanych epizodów stanu czuwania u pacjentów we włączonych badaniach RCT

Wyniki związane z latencją snu mierzoną testem MWT zostały metaanalizowane dla dawki 9 g hydroksymaślanu sodu, zgodnie z obecnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego. Analizowano łączną grupę 84 pacjentów w ramieniu interwencyjnym oraz 108 pacjentów z grup przyjmujących placebo. Stosowanie hydroksymaślanu sodu w dawce 9 g wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem stanu czuwania u pacjentów o 5,18 (95% CI 2,59; 25,16) min. Autorzy odnotowali, że w badaniach posłużono się testami o różnej długości trwania 20 vs 40 min co może mieć potencjalny wpływ na wyniki, uzyskiwane od pacjentów z opóźnioną sennością, jednak wpływ tej rozbieżności w protokołach badań uznano za nieistotny.



Rysunek 3. Wyniki metaanalizy dla średniej liczby napadów senności u pacjentów we włączonych badaniach RCT

Raportowane wyniki badań dotyczące napadów senności zostały skumulowane dla dawki 9 g, łączna grupa pacjentów w ramionach interwencji wyniosła 93 pacjentów, a w grupie kontrolnej 110 pacjentów. Odnotowano, że hydroksymaślan sodu przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia częstotliwości napadów senności o 9,65 (95% CI 1,59; 17,72).



Rysunek 4. Wyniki metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia poprawy stanu zdrowia ocenianego w skali CGI przez pacjentów we włączonych badaniach RCT

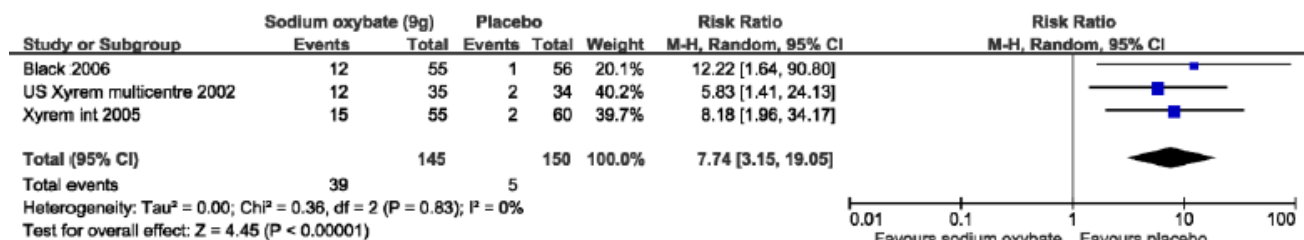
W ramach przeprowadzonej metaanalizy dokonano również analizy wyników oceny Clinical Global Impression (CGI), która jest powszechnie używaną miarą nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia w badaniach dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Jest to krótka, 3-punktowa skala oceniana przez obserwatorów, którą można stosować w praktyce klinicznej, a także w badaniach w celu śledzenia zmian objawów. Kwestionariusz ma na celu ocenę funkcjonowania pacjenta przed i po rozpoczęciu leczenia

w badaniach, co jest ważną częścią procesu badawczego, 3 pozycje oceniają: 1) stopień nasilenia choroby (CGI-S), 2) globalną poprawę (CGI-I) i 3) wskaźnik skuteczności (CGI-E), który jest miarą efektu leczenia i działań niepożądanych specyficznych dla leków, które zostały podane. Stosowanie hydroksymaślanu w dawce 9 g przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka względnego wystąpienia dużej lub bardzo dużej poprawy wyników leczenia RR: 2,42 (95% CI 1,77; 3,32), co oznacza ponad dwukrotne zwiększenie odsetka pacjentów z założonym stopniem poprawy wyników.

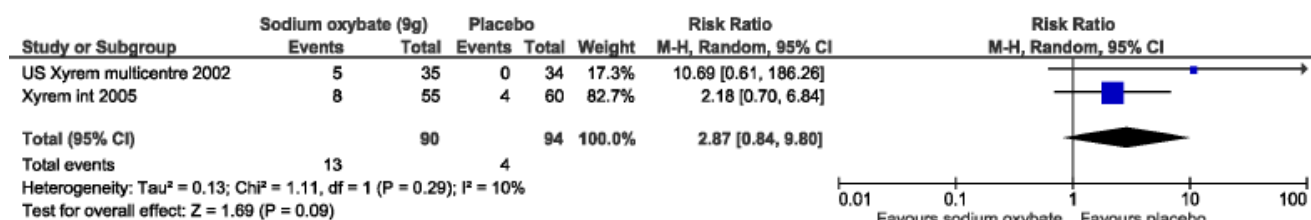
Wyniki bezpieczeństwa

Tabela 8. Wyniki metaanaliz dla odnotowanych zdarzeń niepożądanych

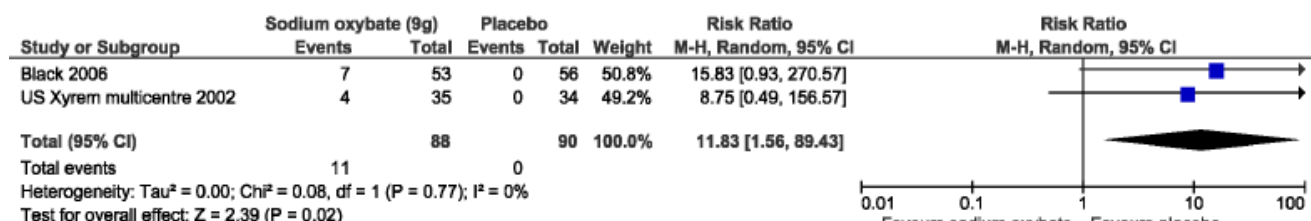
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe/nudności



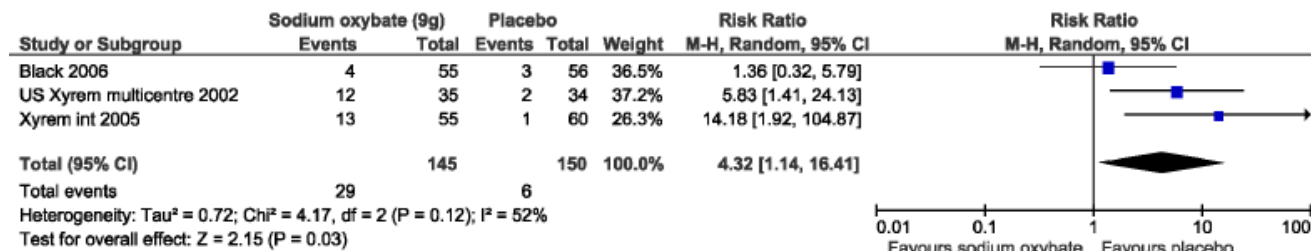
Wymioty



Zawroty głowy



Moczenie mimowolne



Wszystkie metaanalizy zdarzeń niepożądanych obejmowały zastosowanie hydroksymaślanu sodu w dawce 9 g/noc w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący SXB mieli statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych niż placebo, w tym nudności (3 badania, ryzyko względne [RR]: 7,74, 95% CI: 3,2; 19,2), zawroty głowy (2 badania, RR: 11,8, 95% CI: 1,6; 89,4) i moczenie mimowolne (3 badania, RR: 4,3, 95% CI: 1,1; 16,4). Ryzyko wystąpienia wymiotów nie różniło się istotnie od placebo (2 badania, RR: 2,6, 95% CI: 0,8; 9,8), jednak istniała

tendencja do przewagi placebo w porównaniu z SXB. W amerykańskim badaniu Xyrem 2002 10 pacjentów (7,4%) wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych. Skutki uboczne były znacznie częstsze u pacjentów otrzymujących preparat SXB w porównaniu z placebo i obejmowały nudności, wymioty, zawroty głowy i nietrzymanie moczu. W międzynarodowym badaniu Xyrem 2005 21 (9,2%) pacjentów wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych; jednak w tym badaniu nie było różnicy w częstości występowania nietrzymania moczu między grupą interwencyjną SXB i placebo.

Wnioski i ograniczenia wskazane przez autorów

Pacjenci z narkolepsją, u których stosuje się hydroksymaślan sodu mają znaczne zmniejszenie objawów katapleksji na podstawie dzienniczków i znaczną poprawę stanu czuwania w ciągu dnia na podstawie obiektywnych (MWT) i zwalidowanych subiektywnych (ESS) metod oceny. Zweryfikowane dane sugerują, że SXB jest dobrze tolerowany przez pacjentów z narkolepsją, a większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Należy zbadać długoterminową skuteczność i tolerancję SXB, wpływ SXB u pacjentów z towarzyszącymi zaburzeniami oddychania podczas snu oraz wpływ różnych dawek na pacjentów z łagodniejszą postacią narkolepsji.

Ograniczenia wnioskowania dotyczą głównie krótkiego okresu obserwacji w badaniach, niskiej liczebności przebadanych grup pacjentów. Autorzy wskazują również na problematyczne kwestie danych niepublikowanych przez autorów badań, co wpływa na formalną ocenę wiarygodności.

Drakatos 2017

Autorzy przeprowadzili retrospektywne badanie oceniające pacjentów zgłaszających się do III stopnia referencyjności ośrodka zaburzeń snu. Do badania włączono wszystkich pacjentów, u których rozpoznano narkolepsję z katapleksją i rozpoczęto leczenie hydroksymaślanem sodu w latach 2009-2015.

Łącznie 90 pacjentom z narkolepsją z katapleksją w wieku $42,5 \pm 14,9$ lat przepisano hydroksymaślan sodu w okresie objętym badaniem, odnotowano sumę 3 116 pacjento-miesiący ekspozycji na lek z medianą 35,5 miesiąca (zakres międzykwartylowy 11,0-54,0) czasu obserwacji. Zmniejszenie wyniku w skali Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Δ ESS) oraz zdarzeń katapleksji wyrażonych w zdarzeniach/tydzień (Δ katapleksja) odnotowywano z notatek pacjentów i odpowiednich dzienniczków, jako różnice między ESS a zdarzeniami katapleksji przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu i po dawce hydroksymaślanu sodu zapewniającej optymalny efekt kliniczny.

Tabela 9. Charakterystyka pacjentów oraz wyniki skuteczności klinicznej

Parameters (n = 90)	Mean \pm SD
Age (years)	42.5 \pm 14.9
Gender (M/F)	38/52
BMI (kg/m ²)	30.1 \pm 7.8
*ESS baseline	18.9 \pm 3.4
*ESS final	14.5 \pm 5.1
*Cataplexy events/week baseline	26.2 \pm 22.7
*Cataplexy events/week final	4.4 \pm 10.8
Patients on stimulants or wake promoters, n (%)	36 (40)
Patients on anticataplectic agents, n (%)	7 (7.8)
Patients on combination treatment, n (%)	44 (48.9)
Patients on no treatment, n (%)	3 (3.3)
FU time (months)	35.5 (IQR 11.0–54.0)

SD – odchylenie standardowe; M/F – płeć męska/żeńska; BMI – wskaźnik masy ciała; ESS – Epworth Sleepiness Scale; FU – okres obserwacji; n – liczba pacjentów; IQR – rozstęp ćwiartkowy

Hydroksymaślan sodu istotnie obniżał ESS (Δ ESS = $4,3 \pm 4,4$, $p < 0,0001$). Najczęstsza optymalna dawka hydroksymaślanu sodu wynosiła 9 g/noc (31/90, 33,3%), wielu pacjentów leczono niższymi dawkami (22,2% wymagało 4,5 g/noc, 22% 6 g/noc, a 18% 7,5 g/noc). Poprawa ESS (Δ ESS) korelowała z wyższą dawką końcową leku ($r = 0,389$, $p < 0,001$), ale nie stwierdzono korelacji z wiekiem i BMI. Istotnie statystycznie było również zmniejszenie częstości katapleksji (Δ katapleksja $21,8 \pm 18,5$ zdarzeń/tydzień; $p < 0,0001$). Nie stwierdzono

korelacji między wiekiem, BMI, końcową dawką hydroksymaślanu sodu i katapleksją delta. Analiza regresji krokowej oceniająca czynniki prognostyczne wystąpienia katapleksji, przy użyciu tych samych zmiennych, wykazała, że tylko wyjściowa częstość katapleksji może być wskaźnikiem prognostycznym zmniejszenia liczby zdarzeń ($n: 61, F = 137,602, R = 0,898, \text{skorygowane } R^2 = 0,801, p < 0,0001$). W liczbie wyjściowych zdarzeń katapleksji nie było różnicy między płciami ($p > 0,05$). Sześćdziesięciu jeden pacjentów było skutecznie leczonych hydroksymaślanem sodu (61/90, 67,7%), wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego przyjmowali inne leki na narkolepsję, 20 z nich (32,8%) przyjmowało jeden lub więcej leków pobudzających, 37 (60,7%) kombinację leków pobudzających i antykataplektycznych, a trzech (4,9%) leki antykataplektyczne.

Podawanie hydroksymaślanu sodu spowodowało zmniejszenie dawki innych leków u 56% (34/60) pacjentów, z czego większość pozostała na leczeniu skojarzonym (70,6%), ale u 10% (6/60) leczenie z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych zostało pomyślnie przerwane. Nie zidentyfikowano wyraźnych predyktorów zmniejszenia dawki innych leków po rozpoczęciu leczenia z wykorzystaniem hydroksymaślanu sodu. U pięciu pacjentów hydroksymaślan sodu okazał się nieskuteczny i odstawiono.

W dokumentacji medycznej pacjentów zarejestrowano łącznie 34 możliwe działania niepożądane (side effects, SE) związane z podawaniem hydroksymaślanu sodu. U 55,6% (50/90) pacjentów wystąpiły SE i w prawie połowie tych przypadków (48%, 24/50) konieczne było odstawienie leku z późniejszym ustąpieniem SE. Najczęściej obserwowanymi były nudności (17,7%), wahania nastroju (15,5%) i moczenie nocne (12,2%). U jednego pacjenta rozwinęło się nadciśnienie tętnicze, a trzech pacjentów ze stwierdzonym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) wymagało ponownego dostosowania dawki pomimo braku zmian w BMI lub innych zmiennych klinicznych. Działania, które doprowadziły do odstawienia leku, to infekcja wirusowa, psychoza, myśli samobójcze, wahania nastroju, lęk, bóle głowy, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, brak reakcji, nudności, wymioty, biegunka, nietrzymanie kału i moczu, odruch żołądkowo-przełykowy, utrata apetytu, pocenie się, obrzęk twarzy, nieprzyjemny smak, ból, moczenie, gorsza katapleksja, nadciśnienie i kołatanie serca (u 11 pacjentów wystąpił więcej niż jeden SE). Wśród najczęstszych skutkujących odstawieniem leku były nudności (25%), bóle głowy (20,8%), wahania nastroju (16,7%) i zawroty głowy (16,7%). Psychozę jako poważne ograniczające SE zidentyfikowano u trzech pacjentów w wieku odpowiednio 51, 63 i 69 lat, z których jeden wykazywał również myśli samobójcze. Tych trzech pacjentów poddano formalnej ocenie psychiatrycznej. Żaden z tych trzech pacjentów nie miał wcześniejszej istotnej historii medycznej ani nie cierpiał na inne choroby współistniejące. Wszyscy trzej byli na środku antykataplektycznym, połączonym z deksamfetaminą w dwóch z nich i modafinilem w jednym. Warto zauważyć, że objawy ustąpiły po odstawieniu hydroksymaślanu sodu u wszystkich trzech pacjentów.

Wnioski i ograniczenia wskazane przez autorów

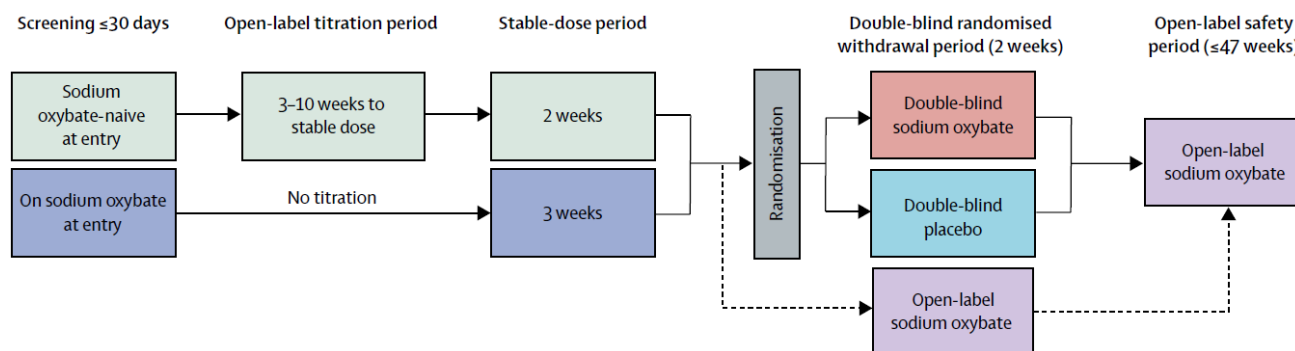
Hydroksymaślan sodu jest skutecznym i zasadniczo bezpieczną technologią medyczną w leczeniu pacjentów z narkolepsją i katapleksją w standardowej praktyce klinicznej. Znaczące skutki uboczne, które prowadzą do odstawienia leku, są częstsze u starszych pacjentów i zwykle pojawiają się wcześniej po rozpoczęciu leczenia.

Pacjenci i dane w tej kohorcie zostały retrospektywnie zidentyfikowane i zebrane z dokumentacji klinicznej, zapewniając realistyczny obraz skuteczności i bezpieczeństwa hydroksymaślanu sodu w praktyce klinicznej. Podczas gdy pobranie tej próby z jednej instytucji oznacza wykorzystanie spójnego podejścia w zbieraniu danych, wcześniej ustalona lista skutków ubocznych zapewniłaby bardziej ustandaryzowaną ocenę. Podobnie jak w przypadku wszystkich badań retrospektywnych, dane pozyskane z dokumentacji medycznej są mniej wiarygodne niż wprowadzanie danych prospektywnych.

Plazzi 2018

Spośród 136 uczestników, którzy zostali przebadani pod kątem naboru do badania, 106 zostało włączonych do badania. Dwóch uczestników, którzy nie mieli kontaktu z hydroksymaślanem sodu, nie przyjmowało badanego leku i przerwało okres miareczkowania. 67 (91%) uczestników, którzy nie mieli wcześniej przepisywanego hydroksymaślanu sodu, otrzymało miareczkowanie do optymalnej dawki i weszło w okres stabilizacji dawki. W kolejnym etapie 63 uczestników (populacja oceny skuteczności) weszło do okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby przed zmianą protokołu, która przerwała grupę placebo. Po zmianie protokołu wszyscy kolejni uczestnicy otrzymywali hydroksymaślan sodu metodą otwartej próby po okresie stabilizacji dawki ($n=33$) i zostali włączeni do populacji bezpieczeństwa ($n=104$).

W momencie analizy (10 lutego 2017 r.) 43 uczestników kontynuowało leczenie w otwartym okresie bezpieczeństwa, a 17 uczestników wycofało się z badania.



Rysunek 5. Projekt badania klinicznego Plazzi 2018

Wyjściowe dane demograficzne były podobne w grupach leczonych hydroksymaślanem sodu i placebo. Mediana wieku uczestników wynosiła 12 lat (zakres 7-17); 73 (69%) ze 106 włączonych uczestników było rasy białej, 59% stanowili mężczyźni. W momencie rozpoczęcia badania 74 (70%) uczestników nie miało kontaktu z hydroksymaślanem sodu, a 32 (30%) uczestników było leczonych hydroksymaślanem sodu przez medianę 12 miesięcy (zakres 2,0–52,0). U uczestników zdiagnozowano narkolepsję przez medianę 1,2 roku (zakres 0-10,4 lat). W momencie włączenia do badania mediana wyniku Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents ESS-CHAD⁴ wynosiła 14 (umiarkowana senność w ciągu dnia; zakres 5–22), a 43 (41%) uczestników uzyskało wynik ESS-CHAD 16 lub więcej.

W tym badaniu zabronione były następujące leki: benzodiazepiny, niebenzodiazepinowe środki przeciwlękowe/nasenne/uspokajające, neuroleptyki, opioidy, barbiturany, diklofenak, walproinian, fenytoina i etosuksymid muszą być odstawię w ciągu 2 tygodni dla pacjentów przyjmujących Xyrem. Jeśli wymagane jest stosowanie opioidów lub benzodiazepin przez wiele dni, należy przerwać udział w badaniu. Inne terapie antykataplektyczne (np. SNRI, SSRI lub TCA) są zabronione podczas części 1 i muszą zostać przerwane w ciągu 1 miesiąca. Doustna izotretynoina (Accutane) jest zabroniona podczas badania.

Podczas badania dozwolone są następujące leki towarzyszące, pod następującymi warunkami: terapia pobudzająca może być kontynuowana, dostosowywana lub rozpoczynana w trakcie badania stałą dawką przez okresy dawki stabilnej i podwójnie ślepej próby. Inne terapie antykataplektyczne mogą być dozwolone w części 2 badania. Witaminy mogą być kontynuowane (suplementy ziołowe są zabronione). Acetaminofen (paracetamol) na gorączkę, ból głowy lub inny ból zgodnie z dopuszczalnymi limitami dawek według wieku i kraju. Ibuprofen na gorączkę, ból głowy lub inny ból zgodnie z dopuszczalnymi limitami dawki. Antykoncepcja: plastry, zastrzyki lub implanty (wszystkie hormonalne środki antykoncepcyjne) mogą być kontynuowane. Miejscowy środek znieczulający do umieszczenia cewnika na stałe lub przed pobraniem krwi. Nieuspokajające leki przeciwhistaminowe, przeciwzapalne na ból, przewlekłe miejscowe lub doustne antybiotyki na trądzik, środki zmniejszające przekrwienie dostępne bez recepty (OTC). Wszystkie leki towarzyszące przyjmowane podczas badania zostaną odnotowane w formularzu raportu dotyczącego leków towarzyszących (CRF) ze wskazaniem, całkowitą dawką dobową i datami podania leku.

Wcześniejsze leki pobudzające lub pobudzające wybudzenie były stosowane przez 53 (50%) uczestników w momencie przystąpienia do badania. Leki pobudzające lub pobudzające wybudzenie przyjmowało 55 (56%) uczestników w okresie stabilnej dawki i 53 (56%) uczestników podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby (56% uczestników w grupie placebo i 55% uczestników grupy hydroksymaślanu sodu). Mediana dawki hydroksymaślanu sodu przyjętej w okresie stabilnej dawki wynosiła 7,0 g na noc (zakres 3,0–9,0 g na noc).

Wyniki skuteczności klinicznej

Podstawowa hipoteza, odpowiadająca głównej zmiennej dla oceny skuteczności (tygodniowa liczba napadów katapleksji), była następująca: Xyrem jest lepszy od placebo, co mierzono na podstawie zmiany tygodniowej liczby napadów katapleksji z ostatnich 2 tygodni okresu dawki stabilnej do 2 tygodni okresu leczenia z podwójną ślepą.

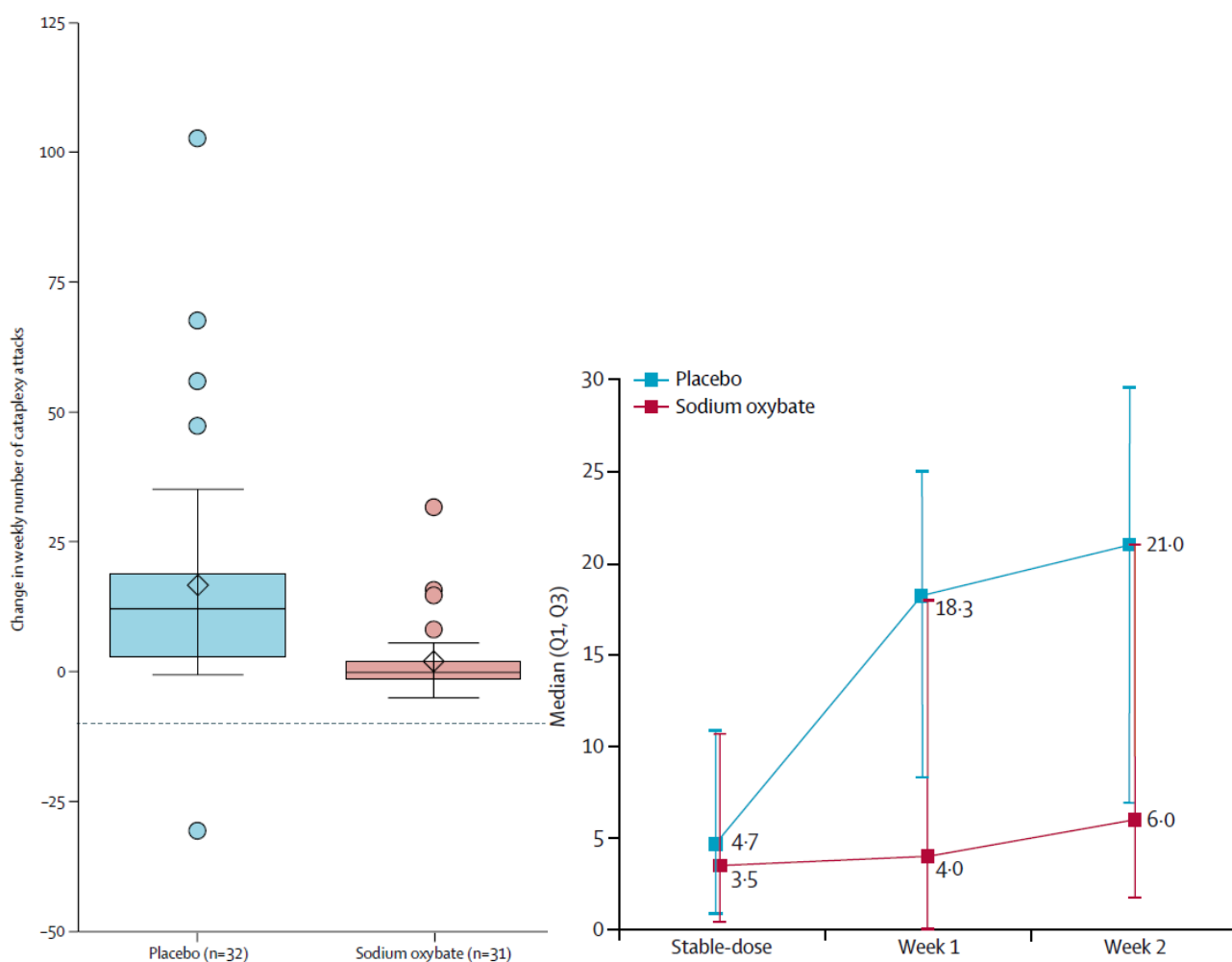
⁴ ESS-CHAD to samodzielnie wypełniany ośmiopunktowy kwestionariusz do oceny nadmiernej senności w ciągu dnia (maksymalny możliwy wynik to 24 punkty, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą skłonność do senności) zmodyfikowany do stosowania u dzieci i młodzieży oraz zwalidowany do stosowania u młodzieży

Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans CJ, Hwang S, Black J, Johns MW. Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. *Nat Sci Sleep*. 2017 Aug 14;9:201-211. doi: 10.2147/NSS.S140143. PMID: 28860883; PMCID: PMC5565379.

Statystyczna hipoteza zerowa była taka, że dla punktu końcowego tygodniowej liczby napadów katapleksji, średnia zmiana oparta na rangach jest taka sama w grupie leczonej Xyrem i grupie leczonej placebo.

Oprócz pierwotnej hipotezy, kluczowymi hipotezami drugorzędnymi są: Xyrem jest lepszy od placebo, co mierzono za pomocą CGlc dla ciężkości katapleksji pod koniec okresu leczenia z podwójnie ślepą próbą. Statystyczna hipoteza zerowa była taka, że dla ciężkości katapleksji CGlc średnia wartość dla grupy Xyrem jest równa średniej wartości dla grupy leczonej placebo. Następna hipoteza dotyczyła superiority Xyrem nad placebo, co zmierzono na podstawie zmiany ESS (CHAD) od końca okresu stabilnej dawki do końca okresu leczenia z podwójną ślepą próbą. Statystyczna hipoteza zerowa była taka, że dla ESS (CHAD) średnia zmiana oparta na rangach jest taka sama dla grupy leczonej Xyrem i grupy leczonej placebo.

Wyniki wstępnie zaplanowanej analizy pośredniej pierwszorzędowego punktu końcowego (n=35) wykazały, że osiągnięto skuteczność (p=0,0002). Wyniki pełnej analizy skuteczności (n=63) wykazały, że uczestnicy, którzy zostali wycofani z leczenia hydroksymaślanem sodu i losowo przypisani do placebo podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, mieli znaczący wzrost liczby cotygodniowych ataków katapleksji w porównaniu z uczestnikami, którzy byli losowo przypisani do kontynuowania leczenia hydroksymaślanem sodu.

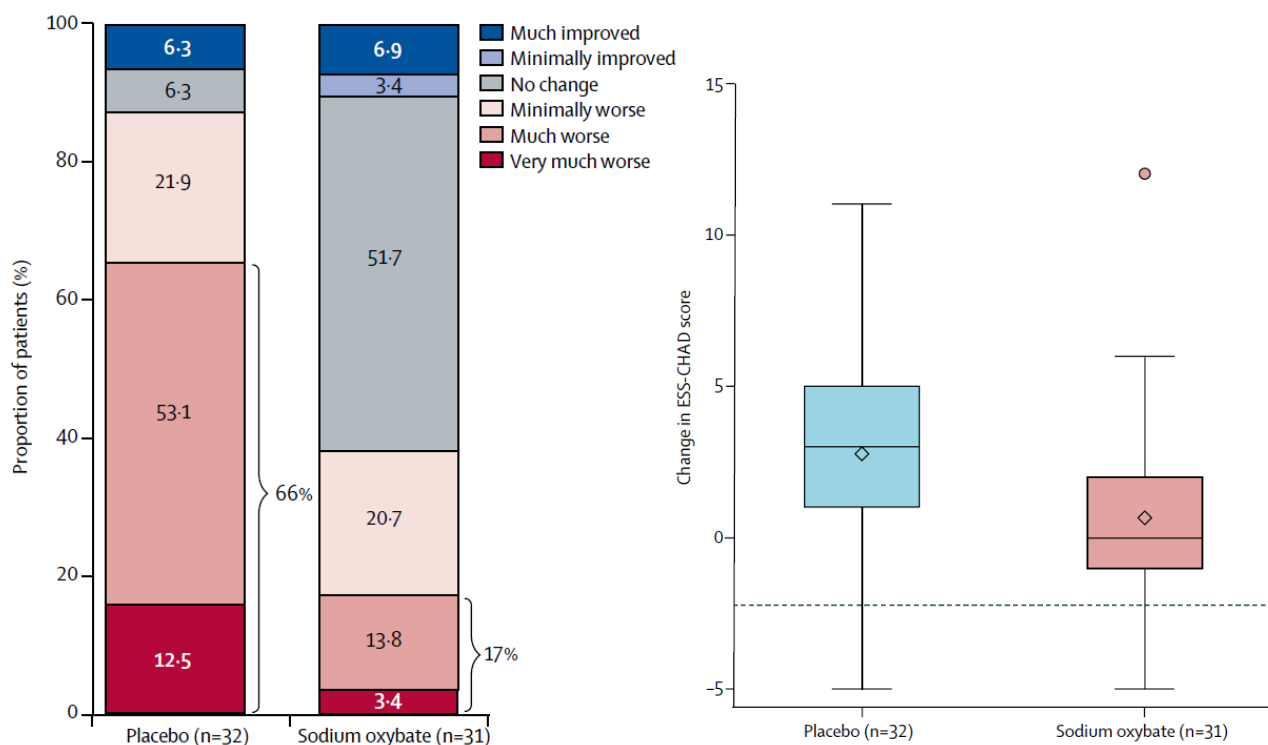


Poziomy pasek w ramce wskazuje medianę. Górna i dolna część ramki reprezentują odpowiednio pierwszy i trzeci kwartył. Linie pionowe rozciągają się 1,5 raza w stosunku do IQR nad i pod ramką. Diament oznacza średnią. Otwarte kółka oznaczają odstające punkty danych.

Rysunek 6. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego - średnia tygodniowa liczby ataków katapleksji, zmiana wartości oraz przebieg krzywych w trakcie okresu obserwacji

Mediana zmiany tygodniowej liczby ataków katapleksji w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 12,7 (Q1, Q3=3,4, 19,8) dla uczestników losowo przydzielonych do grupy placebo i 0,3 (-1,0, 2,5) dla uczestników losowo przypisanych do kontynuacji leczenia hydroksymaślanem sodu (p<0,0001).

Dodatkowo, uczestnicy otrzymujący placebo mieli zwiększoną liczbę ataków katapleksji w pierwszym tygodniu, która dodatkowo wzrosła w drugim tygodniu. Uwagę zwraca fakt, że u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu liczba ataków zwiększyła się w drugim tygodniu niemal dwukrotnie w porównaniu z okresem stabilnej dawki.



Poziomy pasek w ramce wskazuje medianę. Górna i dolna część ramki reprezentują odpowiednio pierwszy i trzeci kwartył. Linie pionowe rozciągają się 1,5 raza w stosunku do IQR nad i pod ramką. Diament oznacza średnią. Otwarte kółka oznaczają odstające punkty danych.

Rysunek 7. Wyniki skuteczności poprawy wyników leczenia w ocenie pacjentów, zgodnie ze skalą CGI-C oraz zmianą punktacji wykazanej w formularzu ESS-CHAD

Analiza CGI-C dla nasilenia katapleksji wykazała, że uczestnicy, którzy otrzymali placebo, byli oceniani jako mający gorsze nasilenie katapleksji niż uczestnicy kontynuujący hydroksymaślan sodu. Średnia zmiana wyniku CGI-C dla nasilenia katapleksji w grupie placebo wyniosła $-1,5$ (SD 1,2) w porównaniu z $-0,4$ (1,1) w grupie hydroksymaślanu sodu ($p=0,0006$). Analiza eksploracyjna CGI-C dla danych dotyczących nasilenia katapleksji wykazała, że odsetek uczestników z pogarszającymi się wynikami CGI-C dla nasilenia katapleksji (definiowanymi jako wyniki znacznie gorsze lub bardzo gorsze) był znacznie wyższy w grupie placebo (66%) niż dla grupy hydroksymaślanu sodu (17,2%; $p=0,0001$). Ponadto mediana zmiany od wartości początkowej w wynikach ESS-CHAD była większa w grupie placebo (3,0 [Q1, Q3=1,0, 5,0]), co wskazuje na zwiększoną senność, w porównaniu z grupą hydroksymaślanu sodu (0,0 [-1,0, 2,0]; $p=0,0004$). Wyniki CGI-C dla narkolepsji ogólnie wykazały pogorszenie narkolepsji u uczestników losowo przydzielonych do grupy placebo ($p=0,008$), przy czym 59% było znacznie gorsze lub bardzo gorsze, w porównaniu z 10% u uczestników kontynuujących leczenie hydroksymaślanem sodu ($p<0,0001$).

Wyniki bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia we wszystkich okresach badania zgłosiło 75 (72%) ze 104 uczestników. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłosiło 41 (57%) z 72 uczestników podczas otwartego okresu dostosowywania dawki, 15 (15%) z 98 w okresie stałej dawki, 20 (21%) z 95 podczas podwójnie ślepej próby. okresu leczenia i 58 (62%) z 94 w okresie bezpieczeństwa otwartej próby.

Połowa ze 104 uczestników miała zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które badacz uznał za związane z hydroksymaślanem sodu, a większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zgłaszali uczestnicy, którzy nie mieli wcześniej kontaktu z hydroksymaślanem sodu (55 [76%] z 72 uczestników) niż uczestnicy przyjmujący hydroksymaślan sodu na początku badania (20 [63%] z 32 uczestników). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z leczenia (>5%) były moczenie, nudności, wymioty, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, zapalenie nosogardzieli i zawroty głowy. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, zgłoszono dwa poważne zdarzenia niepożądane; nie zgłoszono żadnych zgonów. Porównywalny odsetek uczestników w każdej grupie wiekowej zgłaszał zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a profil zdarzeń niepożądanych był podobny do ogólnej populacji.

7.4. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Xyrem wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową

Depresja oddechowa oraz depresja OUN

Hydroksymaślan sodu może także wywoływać depresję oddechową. Zaobserwowano bezdech i depresję oddechową u zdrowych pacjentów, będących na czczo, po podaniu pojedynczej dawki 4,5 g (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki początkowej). Należy uzyskać od pacjentów informacje o występujących objawach depresji OUN lub depresji oddechowej. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Ze względu na większe ryzyko bezdechu sennego u chorych z BMI ≥ 40 kg/m², pacjenci tacy powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia hydroksymaślanem sodu. Około 80% pacjentów otrzymujących hydroksymaślan sodu w badaniach klinicznych, stosowało jednocześnie środki pobudzające OUN. Nie wiadomo, czy miało to wpływ na oddychanie podczas snu. Przed zwiększeniem dawki hydroksymaślanu sodu, lekarze przepisujący lek powinni być świadomi, że u do 50% chorych na narkolepsję występuje zespół bezdechu sennego.

- Benzodiazepiny

Ponieważ istnieje możliwość wystąpienia zwiększonego ryzyka depresji oddechowej należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu i benzodiazepin.

- Alkohol i substancje działające hamująco na OUN

Jednoczesne stosowanie alkoholu lub jakichkolwiek produktów leczniczych o działaniu hamującym na OUN z hydroksymaślanem sodu może zwiększyć działanie hamujące hydroksymaślanu sodu na OUN, jak również zwiększyć ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby nie przyjmowali alkoholu podczas leczenia hydroksymaślanem sodu.

- Inhibitory dehydrogenazy gamma-hydroksymaślanu (GHB)

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem walproinowym lub innymi inhibitorami dehydrogenazy GHB, ponieważ obserwowano interakcje farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne podczas jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu oraz kwasu walproinowego. Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy rozważyć dostosowanie dawki.

Dodatkowo należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję pacjenta i odpowiednio dostosować dawkę.

- Topiramát

Dostępne są obserwacje kliniczne przypadków śpiączki i zwiększenia stężenia GHB po jednoczesnym podaniu hydroksymaślanu sodu z topiramatem. Dlatego należy przestrzec pacjentów przed jednoczesnym stosowaniem topiramatu z hydroksymaślanem sodu.

Możliwość nadużywania i uzależnienie

Hydroksymaślan sodu, który jest solą sodową gamma-hydroksymaślanu (GHB), jest substancją czynną działającą hamująco na OUN (ośrodkowy układ nerwowy) o znanych właściwościach uzależniających. Przed podjęciem leczenia lekarz na podstawie wywiadu powinien ocenić, czy pacjent nie nadużywał leków lub ocenić skłonność pacjenta do nadużywania leków. Takiego pacjenta należy starannie obserwować i w przypadku podejrzenia uzależnienia, leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać.

Zaobserwowano pojedyncze przypadki uzależnienia w wyniku niedozwolonego stosowania GHB w częstych, wielokrotnych dawkach (18 g do 250 g/dobę) przekraczających zakres dawek terapeutycznych. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie uzależnienia u pacjentów stosujących hydroksymaślan sodu w dawkach terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości.

Pacjenci chorzy na porfirię

Stosowanie hydroksymaślanu sodu u pacjentów z porfirią nie jest uznane za bezpieczne, ponieważ wykazano działanie porfiriogenne u zwierząt i w warunkach in vitro.

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjentów może wystąpić stan splątania. W takich przypadkach należy przeprowadzić pełną ocenę stanu pacjenta i rozważyć zastosowanie leczenia odpowiedniego dla konkretnego przypadku. Inne zdarzenia neuropsychiatryczne to niepokój, psychozy, paranoja, omamy i pobudzenie ruchowe. Wystąpienie zaburzeń myślenia, w tym myśli o popełnieniu aktów przemocy (w tym skrzywdzeniu innych) i (lub) zaburzeń zachowania u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu, wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta. Wystąpienie depresji podczas leczenia hydroksymaślanem sodu wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta. Pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi i (lub) próbami samobójczymi w wywiadzie powinni być obserwowani ze szczególną starannością, pod kątem wystąpienia objawów depresji podczas leczenia hydroksymaślanem sodu. Duża depresja jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Xyrem.

Jeżeli podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjenta wystąpi nietrzymanie moczu lub kału, lekarz prowadzący powinien rozważyć wykonanie badań w celu wykluczenia innych możliwych przyczyn.

W badaniach klinicznych donoszono o przypadkach chodzenia we śnie u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. Nie jest jasne, czy niektóre bądź wszystkie takie przypadki odpowiadają prawdziwemu somnambulizmowi (zaburzeniu snu typu parasomnii występującemu w fazie non-REM), czy też innemu swoistemu schorzeniu. W przypadku każdego pacjenta z chodzeniem we śnie należy pamiętać o możliwości zranienia lub uszkodzenia ciała. Z tego względu przypadki chodzenia we śnie należy poddać wszechstronnej ocenie klinicznej i rozważyć zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Spożycie sodu

U pacjentów stosujących hydroksymaślan sodu spożycie sodu zwiększa się od 0,82 g (dla dawki produktu Xyrem 4,5 g/dobę) do 1,6 g (dla dawki produktu Xyrem 9 g/dobę). Należy rozważyć zastosowanie diety ze zmniejszoną zawartością sodu, szczególnie u pacjentów z niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu hydroksymaślanu sodu u osób w wieku podeszłym są bardzo ograniczone. Z tego względu u pacjentów w podeszłym wieku należy obserwować, czy nie występują oznaki zaburzenia funkcji motorycznych i (lub) poznawczych podczas stosowania hydroksymaślanu sodu.

Pacjenci z padaczką

Zaobserwowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności hydroksymaślanu sodu u osób chorych na padaczkę, dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Objawy z odbicia i zespół odstawienny

Skutki przerwania leczenia hydroksymaślanem sodu nie były systematycznie oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych. U niektórych pacjentów może dojść do nawrotu katapleksji ze zwiększoną częstością po zakończeniu leczenia hydroksymaślanem sodu, jakkolwiek może to być także wynikiem naturalnej zmienności przebiegu choroby. Chociaż dane z badań klinicznych, dotyczące stosowania hydroksymaślanu sodu w dawkach terapeutycznych u pacjentów z narkolepsją i (lub) katapleksją, nie wskazują jednoznacznie na występowanie zespołu odstawiennego, w rzadkich przypadkach po odstawieniu GHB obserwowano takie zdarzenia jak bezsenność, ból głowy, lęk, zawroty głowy, zaburzenia snu, senność, omamy i zaburzenia psychotyczne.

7.5. Podsumowanie poprzednich raportów

Raport nr OT.4311.3.2018 Xyrem (sodium oxybate), we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia (off-label)

Do opracowania włączono 3 badania obserwacyjne – opisy serii przypadków:

- **Mansukhani 2012** – retrospektywne badanie obserwacyjne, opis serii przypadków, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji w populacji pediatrycznej,

- **Lecendreux 2012** – retrospektywne badanie obserwacyjne, opis serii przypadków, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji w populacji pediatrycznej,
- **Murali 2006** – retrospektywne badanie obserwacyjne, opis serii przypadków, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu ciężkiej katapleksji w przebiegu narkolepsji w populacji pediatrycznej.

Katapleksja

Częstość ataków katapleksji zmalała u wszystkich pacjentów z badania Mansukhani 2012. Mediana epizodów katapleksji spadła z 38,5 ataków tygodniowo (0,5-700) przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu do 0,5 ataku tygodniowo (0-21) po leczeniu – dane dla 14 pacjentów, dla których były dostępne informacje na ten temat ($p < 0,001$).

Mediana epizodów katapleksji wśród pacjentów z badania Murali 2006 zmalała z 38,5 ataków tygodniowo (3-700; SD=237) przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu do 4,5 ataków tygodniowo (<1-35; SD=12,4) po leczeniu ($p = 0,0078$).

W badaniu Lecendreux 2012 wskazano, że początkowo wszyscy z 27 włączonych do badania pacjentów miało katapleksję – po terapii hydroksymaślanem sodu poprawę odnotowano u 81,5% pacjentów.

Stopień ciężkości katapleksji

W badaniach Mansukhani 2012 oraz Murali 2006, stopień ciężkości katapleksji mierzony był przy pomocy 3-stopniowej skali:

- stopień 3 – całkowita słabość i upadek,
- stopień 2 – pacjent odczuwa słabość, ale może zachować postawę podtrzymując się o różne przedmioty, np. opierając się o stół,
- stopień 1 – pacjent odczuwa chwilową słabość (np. opadnięcie głowy lub otwarcie szczęki), jednak bez konieczności wsparcia się o jakiegokolwiek przedmioty.

Ciężkość ataków katapleksji uległa poprawie u 13 pacjentów z badania Mansukhani 2012 (87%). Średnia ciężkość przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu wynosiła 3 (ciężka), natomiast po terapii wynosiła średnio 1 (łagodna), $n = 15$ ($p < 0,001$).

Średnia ciężkość ataków katapleksji u pacjentów z badania Murali 2006 uległa zmniejszeniu z 2,75 (2-3) przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu, do 1,75 (1-3) po leczeniu ($p = 0,06$).

Senność w ciągu dnia

Wyniki z badania Mansukhani 2012 wskazują, że mediana wyniku w Skali Senności Epwortha (wyniki dostępne dla 10 pacjentów), przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu wyniosła 18 (zakres: 15-23), podczas gdy po terapii mediana ta wyniosła 12 (zakres: 5-17). W przypadku dwóch pacjentów (# 12, #15) dostępny był wynik w Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS), i również w tym przypadku obserwowano poprawę senności w ciągu dnia, tzn. spadek z 25 do 19 u jednego, oraz z 19 do 8 u drugiego pacjenta. W przypadku jednego pacjenta nie odnaleziono danych na temat wyniku dla senności w ciągu dnia. W przypadku pacjentów (#8 i #11) nie odnotowano wyniku dla senności w ciągu dnia, a dla kolejnego pacjenta (#14) nie odnotowano danych na temat senności w ciągu dnia z powodu zbyt młodego wieku. Należy zauważyć, że wywiad zebrany od rodziców wskazywał na poprawę czujności dziecka w ciągu dnia.

Wyniki z badania Murali 2006 wskazują, że mediana wyniku w Skali Senności Epwortha przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu wyniosła 19 (13-23; SD=3,4), podczas gdy po terapii mediana ta wyniosła 12,5 (9-22; SD=4,27) ($p = 0,02$).

W badaniu Lecendreux 2012 wskazano, że początkowo wszyscy z 27 włączonych do badania pacjentów miało wzmożoną senność w ciągu dnia – po terapii hydroksymaślanem sodu poprawę odnotowano u 85,2% pacjentów.

Działania niepożądane

Działania niepożądane w badaniu Mansukhani 2012 odnotowano u 6 z 15 pacjentów (40%):

- u 3 pacjentów zaobserwowano zwiększoną częstość wybudzania się w trakcie snu nocnego,

- 2 pacjentów doświadczyło zawrotów głowy,
- u 2 pacjentów wystąpiły drżenia,
- natomiast zwiększona liczba koszmarów sennych, niewyraźne widzenie, ogólny ból ciała, nudności, zaparcia oraz uczucia dysocjacyjne występowały w pojedynczych przypadkach.

Działania niepożądane w badaniu Murali 2006 odnotowano u 6 z 8 pacjentów (75%):

- u 2 pacjentów wystąpiła bezsenność terminalna,
- natomiast myśli samobójcze, drżenia, nudności, uczucia dysocjacyjne oraz zaparcia występowały w pojedynczych przypadkach.

Działania niepożądane w badaniu Lecendreux 2012 odnotowano u 74,1% pacjentów. Były to: spadek wagi (25,9%), ból głowy (17,5%), nudności (14,8%), przerwy w śnie nocnym (14,8%), poirytowanie (11,1%), parasomnie, tj. chodzenie przez sen, mówienie przez sen, moczenie mimowolne (11,1%), „pijaństwo snu” w dzień, tzn. stan pomiędzy snem, a przebudzeniem (7,4%) oraz inne (25,9%).

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

Minister Zdrowia informuje, że w 2020 r. wydał zgodę na refundację 36 opakowań produktu leczniczego Xyrem (natrii hydroxybutyras), roztwór doustny 500 mg/ml, opakowanie 180 ml, we wskazaniu narkolepsja z katapleksją. Wszystkie zgody dotyczyły tego samego pacjenta. W ramach opracowania OT.4311.3.2018 oceniano zasadność sprowadzania leku Xyrem w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta w wieku 16 lat.

Zgodnie z danymi MZ szacunkowa cena hurtowa netto sprowadzanego leku wynosi 2 363,45 zł, co odpowiada cenie detalicznej brutto 2 612,93 zł. Lek sprowadzany w ramach importu docelowego jest wydawany pacjentowi po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. Przy takiej cenie wydatki NFZ związane z refundacją leku Xyrem wyniosły zatem w 2020 r. 93 950,37 zł, a dopłata pacjenta 115,20 zł. W kolejnych latach można spodziewać się wydatków na podobnym poziomie.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 14 października 2021 r., znak PLD.45340.1708.2021.1.AB (data wpływu do AOTMiT 15 października 2021 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2021.0.523), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Xyrem (natrii hydroxybutyras)**, roztwór doustny 500 mg/ml, we wskazaniu **narkolepsja z katapleksją**.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. Wszystkie zgody wydane w 2020 r. dotyczyły tego samego pacjenta.

Problem zdrowotny

Narkolepsja to przewlekła hipersomnia, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną: nadmierna senność w ciągu dnia, katapleksja, porażenie przysenne i omamy przysenne. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą, która wpływa na większość aspektów życia pacjenta. Przyczyny narkolepsji nie zostały w pełni wyjaśnione.

Zgodnie z klasyfikacją dokonuje się podziału na narkolepsję z katapleksją i bez katapleksji. Katapleksja jest to nagły, spadek napięcia mięśni szkieletowych, któremu nie towarzyszy utrata przytomności. Katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Napady katapleksji wywoływane są przez silne emocje, głównie pozytywne (śmiech), rzadziej negatywne (złość, frustracja).

Rozpoznanie narkolepsji stwierdza się na podstawie występowania u pacjentów nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia, codziennie przez co najmniej 3 miesiące (a według niektórych badaczy 6 miesięcy), w połączeniu z informacjami o przebytych napadach kataplektycznych. Narkolepsję z katapleksją diagnozowano do niedawna po upływie 10–15 lat od wystąpienia pierwszych objawów. Narkolepsja wieku dziecięcego jest zaliczana do jednych z najstąbiej diagnozowanych chorób.

W okresie początkowym choroba rozwija się powoli. Od pierwszych objawów do wystąpienia pełnego obrazu klinicznego narkolepsji zwykle upływa długi okres. W przebiegu narkolepsji na początku choroby najczęściej pojawia się nadmierna senność w ciągu dnia, następnie katapleksja, a później porażenia przysenne i omamy przysenne. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane, najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, żuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymany przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów.

Szacuje się, że w krajach europejskich na narkolepsję choruje 0,02-0,05% populacji ogólnej. Powyższe wskaźniki epidemiologiczne prawdopodobnie są zaniżone ze względu na trudności diagnostyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci. Rodzinna narkolepsja jest rzadka, a ryzyko wystąpienia narkolepsji z katapleksją u krewnego I stopnia wynosi 1-2%.

Alternatywne technologie medyczne

Na liście refundacyjnej brak leków refundowanych w ocenianym wskazaniu.

Minister Zdrowia informuje, że inne środki sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu to Provigil (modafinil) 100 mg oraz Vigil (modafinil) 100 mg. W przygotowaniu znajduje się AWA dot. leku Wakix (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez (nr BIP 145/2021). Wnioskodawca przedstawił opinie ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi najczęściej stosowaną technologią jest metylofenidat. W Polsce dostępny jest lek Concerta (metylofenidat) zarejestrowany w leczeniu ADHD. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wnioskodawcy modafinil stosuje się po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem.

Brak informacji o wcześniejszym leczeniu u wnioskowanego pacjenta. Aktualnie pacjent stosuje lek Xyrem (wszystkie zgody wydane w 2020 r. dotyczyły tego samego pacjenta). W ramach opracowania OT.4311.3.2018 oceniano zasadność sprowadzania leku Xyrem w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta w wieku 16 lat. Oceniono, że nie ma komparatora dla hydroksymaślanu sodu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Rekomendacje kliniczne

W ramach poprzednich opracowań opisano łącznie cztery rekomendacje kliniczne. Odnaleziono jeden nowy dokument EAN/ESRS/EU-NN 2021 – są to jedyne wytyczne, które ukazały się w ciągu ostatnich pięciu lat. Wszystkie rekomendacje wymieniają stosowane w Polsce metylofenidat, modafinil oraz hydroksymaślan sodu, jednak różnią się co do szczegółowych zaleceń. Najnowsza publikacja EAN/ESRS/EU-NN 2021 zawiera silną rekomendację za stosowaniem hydroksymaślanu sodu w leczeniu nadmiernej senności daytime sleepiness, EDS), katapleksji i zaburzeniach snu nocnego (ang. disturbed nighttime sleep, DNS), silną rekomendację za stosowaniem modafinilu w EDS i silną przeciw w katapleksji oraz słabą za stosowaniem metylofenidatu w EDS i silną przeciw w katapleksji.

Rekomendacje refundacyjne

W poprzednim opracowaniu opisano sześć rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania hydroksymaślanu sodu (Xyrem) w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji. W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedną nową rekomendację. Trzy rekomendacje HAS były pozytywne, dwie SMC i jedna CADTH negatywne, natomiast AWMSG dwukrotnie nie mógł wydać rekomendacji z powodu braku wniosku producenta.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Raport nr OT.4311.3.2018 Xyrem (sodium oxybate), we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia (off-label)

Do opracowania włączono 3 badania obserwacyjne – opisy serii przypadków:

- **Mansukhani 2012** – retrospektywne badanie obserwacyjne, opis serii przypadków, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji w populacji pediatrycznej,
- **Lecendreux 2012** – retrospektywne badanie obserwacyjne, opis serii przypadków, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji w populacji pediatrycznej,
- **Murali 2006** – retrospektywne badanie obserwacyjne, opis serii przypadków, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu ciężkiej katapleksji w przebiegu narkolepsji w populacji pediatrycznej.

Częstość ataków katapleksji zmalała u wszystkich pacjentów z badania Mansukhani 2012. Mediana epizodów katapleksji spadła z 38,5 ataków tygodniowo (0,5-700) przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu do 0,5 ataku tygodniowo (0-21) po leczeniu – dane dla 14 pacjentów, dla których były dostępne informacje na ten temat ($p < 0,001$).

Mediana epizodów katapleksji wśród pacjentów z badania Murali 2006 zmalała z 38,5 ataków tygodniowo (3-700; SD=237) przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu do 4,5 ataków tygodniowo (<1-35; SD=12,4) po leczeniu ($p = 0,0078$).

W badaniu Lecendreux 2012 wskazano, że początkowo wszyscy z 27 włączonych do badania pacjentów miało katapleksję – po terapii hydroksymaślanem sodu poprawę odnotowano u 81,5% pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego obecnie przeglądu odnaleziono spełniające kryteria włączenia badania: jeden przegląd systematyczny z metaanalizą **Alshaiikh 2012**, retrospektywne, jednoośrodkowe badanie rzeczywistej praktyki klinicznej **Drakatos 2017**, jedno randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej 7-16 lat **Plazzi 2018**.

W publikacji Alshaiikh 2012 wykazano, że zastosowanie hydroksymaślanu sodu w dawce 4,5 g/d przyczynia się do istotnego zmniejszenia średniej tygodniowej liczby ataków katapleksji o 8,46 epizodu z 95% przedziałem ufności dla średniej różnicy od 1,64 do 15,27. Odnotowano, że hydroksymaślan sodu w dawce 9 g/d przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia częstotliwości napadów senności o 9,65 (95% CI 1,59; 17,72). Pacjenci otrzymujący SXB mieli statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych niż placebo, w tym nudności (RR: 7,74), zawroty głowy (RR: 11,8) i moczenie mimowolne (RR: 4,3). Ryzyko wystąpienia wymiotów nie różniło się istotnie od placebo, jednak istniała tendencja do przewagi placebo w porównaniu z SXB.

Retrospektywna analiza Drakatos 2017 potwierdziła istotne statystycznie zmniejszenie częstości katapleksji o około $21,8 \pm 18,5$ zdarzeń/tydzień; $p < 0,0001$. Nie stwierdzono jednak korelacji między skutecznością,

a wiekiem, BMI oraz końcową dawką dobową hydroksymaślanu sodu. Analiza regresji krokowej oceniająca czynniki prognostyczne wystąpienia katapleksji, przy użyciu tych samych zmiennych, wykazała, że tylko wyjściowa częstość katapleksji może być wskaźnikiem prognostycznym zmniejszenia liczby zdarzeń. U 55,6% (50/90) pacjentów wystąpiły SE i w prawie połowie tych przypadków (48%, 24/50) konieczne było odstawienie leku z późniejszym ustąpieniem SE. Najczęściej obserwowanymi były nudności (17,7%), wahania nastroju (15,5%) i moczenie nocne (12,2%).

W badaniu Plazzi 2018 wykazano, że mediana zmiany tygodniowej liczby ataków katapleksji w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 12,7 dla uczestników losowo przydzielonych do grupy placebo i 0,3 dla uczestników losowo przypisanych do kontynuacji leczenia hydroksymaślanem sodu ($p < 0,0001$). Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia we wszystkich okresach badania zgłosiło 75 (72%) ze 104 uczestników. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z leczenia ($>5\%$) były moczenie, nudności, wymioty, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, zapalenie nosogardzieli i zawroty głowy. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, zgłoszono dwa poważne zdarzenia niepożądane; nie zgłoszono żadnych zgonów.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Minister Zdrowia informuje, że w 2020 r. wydał zgodę na refundację 36 opakowań produktu leczniczego Xyrem (natrii hydroxybutyras), roztwór doustny 500 mg/ml, opakowanie 180 ml, we wskazaniu narkolepsja z katapleksją. Wszystkie zgody dotyczyły tego samego pacjenta. W ramach opracowania OT.4311.3.2018 oceniano zasadność sprowadzania leku Xyrem w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta w wieku 16 lat.

Zgodnie z danymi MZ szacunkowa cena hurtowa netto sprowadzanego leku wynosi 2 363,45 zł, co odpowiada cenie detalicznej brutto 2 612,93 zł. Lek sprowadzany w ramach importu docelowego jest wydawany pacjentowi po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. Przy takiej cenie wydatki NFZ związane z refundacją leku Xyrem wyniosły zatem w 2020 r. 93 950,37 zł, a dopłata pacjenta 115,20 zł. W kolejnych latach można spodziewać się wydatków na podobnym poziomie.

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AASM** Morgenthaler T.I., Kapur V.K., Brown T.M. et al., Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin, An American Academy of Sleep Medicine Report, SLEEP, Vol. 30, No. 12, 2007, p.1705-1711
- Britton 2002** Britton T., Hansen A., Hicks J. et al., Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children, Developed by an independent multidisciplinary working party based on widespread consultation with the medical community and patient representatives and a thorough review of the published literature, Evidence-based guidelines for the UK with graded recommendations, Published by Taylor Patten Communications Ltd Hartsbrook House, Ashted Woods Road, Ashted, Surrey KT21 2EQ
- EAN/EFNS 2011** Billiard M., Dauvilliers Y., Dolenc-Groselj L. et al., Management of narcolepsy in adults, European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition, Edited by N. E. Gilhus, M. P. Barnes and M. Brainin
- EAN/ESRS/EU-NN 2021** Bassetti C., Kallweit U. et al., European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children, Eur J Neurol. 2021;00:1–16, DOI: 10.1111/ene.14888
- Lopez 2016** Lopez, Régis, et al. French consensus. Management of patients with hypersomnia: which strategy?. *Revue neurologique*, 2017, 173.1-2: 8-18.

Rekomendacje refundacyjne

- AWMSG 2008** All Wales Medicine Strategy Group, Sodium oxybate (Xyrem) UCB Pharma, Appraisal notice to NHS Wales, October 2008
- AWMSG 2021** All Wales Medicine Strategy Group, Sodium oxybate (Xyrem) oral solution UCB Pharma Ltd, Statement of Advice, June 2021
- CADTH 2009** Common drug review, CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation, Sodium oxybate resubmission (Xyrem – Valeant Canada Ltd.), CEDAC Meeting – November 19, 2008, CEDAC Reconsideration – January 21, 2009, Notice of CEDAC Final recommendation – January 28, 2009.
- HAS 2006** Haute Autorité de Santé Commission de la transparence, avis 10 mai 2006, Xyrem 500 mg/ml, solution buvable, Boîte de 1 flacon de 180 ml (CIP : 370 235-2)
- HAS 2007** Haute Autorité de Santé Commission de la transparence, avis 24 octobre 2007, Xyrem 500 mg/ml, solution buvable, Boîte de 1 flacon de 180 ml (CIP : 370 235-2)
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé Commission de la transparence, avis 25 janvier 2017, oxybate de sodium, Xyrem 500 mg/ml, solution buvable, B/1, flacon (CIP : 34009 370 235 2 8)
- SMC 2006** National Health Service, Scottish Medicines Consortium, sodium oxybate 500mg/ml oral solution (Xyrem), UCB Pharma Ltd, No. (246/06), 10 March 2006
- SMC 2007** National Health Service, Scottish Medicines Consortium, Resubmission, sodium oxybate 500mg/ml oral solution (Xyrem), UCB Pharma Ltd, No. (246/06), 10 August 2007

Badania kliniczne

- Alshaikh 2012** Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, Mamdani M, Straus SE, BaHammam AS. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):451-8. doi: 10.5664/jcsm.2048. PMID: 22893778; PMCID: PMC3407266.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.2048>
- Bogan 2021** Bogan RK, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, Partinen M, Del Rio Villegas R, Foldvary-Schaefer N, Skowronski R, Tang L, Skobieranda F, Šonka K. Efficacy and safety of calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates (lower-sodium oxybate [LXB]; JZP-258) in a placebo-controlled, double-blind, randomized withdrawal study in adults with narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2021 Mar 12;44(3):zsaa206. doi: 10.1093/sleep/zsaa206. Erratum in: *Sleep*. 2021 Jul 9;44(7): Erratum in: *Sleep*. 2021 Aug 13;: PMID: 33184650; PMCID: PMC7953213.
<https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/zsaa206>
- Drakatos 2017** Drakatos P, Lykouras D, D'Ancona G, Higgins S, Gildeh N, Macavei R, Rosenzweig I, Steier J, Williams AJ, Muza R, Kent BD, Leschziner G. Safety and efficacy of long-term use of sodium oxybate for narcolepsy with

cataplexy in routine clinical practice. *Sleep Med.* 2017 Jul;35:80-84. doi: 10.1016/j.sleep.2017.03.028. Epub 2017 May 6. PMID: 28619187; PMCID: PMC5727622.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389-9457\(17\)30187-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389-9457(17)30187-9)

Kushida 2021

Kushida CA, Shapiro CM, Roth T, Thorpy MJ, Corser BC, Ajayi AO, Rosenberg R, Roy A, Seiden D, Dubow J, Dauvilliers Y. Once-Nightly Sodium Oxybate (FT218) Demonstrated Improvement of Symptoms in a Phase 3 Randomized Clinical Trial in Patients With Narcolepsy. *Sleep.* 2021 Aug 6:zsab200. doi: 10.1093/sleep/zsab200. Epub ahead of print. PMID: 34358324.

<https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/zsab200>

Lecendreux 2012

Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, Benazzouz F, Donjacour CE, Franceschini C, Finotti E, Pizza F, Bruni O, Plazzi G. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep.* 2012 May 1;35(5):709-11. doi: 10.5665/sleep.1836. PMID: 22547897; PMCID: PMC3321430.

<https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.1836>

Mansukhani 2012

Mansukhani MP, Kotagal S. Sodium oxybate in the treatment of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study. *Sleep Med.* 2012 Jun;13(6):606-10. doi: 10.1016/j.sleep.2011.10.032. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22445591.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389-9457\(12\)00036-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389-9457(12)00036-6)

Murali 2006

Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep.* 2006 Aug;29(8):1025-9. doi: 10.1093/sleep/29.8.1025. PMID: 16944670.

<https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/29.8.1025>

Plazzi 2018

Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, Parvataneni R, Guinta D, Wang YG, Mignot E. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Jul;2(7):483-494. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30133-0. Epub 2018 May 21. PMID: 30169321.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-4642\(18\)30133-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-4642(18)30133-0)

Pozostałe publikacje**ChPL Xyrem**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyrem

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Wynik
1	cataplexy: "cataplexies"[All Fields] OR "cataplexy"[MeSH Terms] OR "cataplexy"[All Fields]	2 153
2	narcolepsy: "narcolepsy"[MeSH Terms] OR "narcolepsy"[All Fields] OR "narcolepsies"[All Fields]	6 061
3	("cataplexies"[All Fields] OR "cataplexy"[MeSH Terms] OR "cataplexy"[All Fields]) AND ("narcolepsy"[MeSH Terms] OR "narcolepsy"[All Fields] OR "narcolepsies"[All Fields])	2 022
4	xyrem: "sodium oxybate"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "oxybate"[All Fields]) OR "sodium oxybate"[All Fields] OR "oxybate"[All Fields] OR "xyrem"[All Fields]	1 999
5	("sodium, dietary"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "dietary"[All Fields]) OR "dietary sodium"[All Fields] OR "sodium"[All Fields] OR "sodium"[MeSH Terms] OR "sodiums"[All Fields]) AND ("hydroxybutyrates"[MeSH Terms] OR "hydroxybutyrates"[All Fields] OR "hydroxybutyrate"[All Fields] OR "hydroxybutyric"[All Fields])	2 876
6	"sodium oxybate"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "oxybate"[All Fields]) OR "sodium oxybate"[All Fields] OR "oxybate"[All Fields] OR "xyrem"[All Fields] OR (("sodium, dietary"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "dietary"[All Fields]) OR "dietary sodium"[All Fields] OR "sodium"[All Fields] OR "sodium"[MeSH Terms] OR "sodiums"[All Fields]) AND ("hydroxybutyrates"[MeSH Terms] OR "hydroxybutyrates"[All Fields] OR "hydroxybutyrate"[All Fields] OR "hydroxybutyric"[All Fields]))	3 028
7	("cataplexies"[All Fields] OR "cataplexy"[MeSH Terms] OR "cataplexy"[All Fields]) AND ("narcolepsy"[MeSH Terms] OR "narcolepsy"[All Fields] OR "narcolepsies"[All Fields]) AND ("sodium oxybate"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "oxybate"[All Fields]) OR "sodium oxybate"[All Fields] OR "oxybate"[All Fields] OR "xyrem"[All Fields] OR (("sodium, dietary"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "dietary"[All Fields]) OR "dietary sodium"[All Fields] OR "sodium"[All Fields] OR "sodium"[MeSH Terms] OR "sodiums"[All Fields]) AND ("hydroxybutyrates"[MeSH Terms] OR "hydroxybutyrates"[All Fields] OR "hydroxybutyrate"[All Fields] OR "hydroxybutyric"[All Fields])))	237