



IGNORANTIA NOCET

Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 9.12.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 9.12.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 września 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzanie selekcji badań • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Kontrola obliczeń • Opracowywanie wyników • Opis ograniczeń, podsumowania, wniosków i dyskusji • Streszczenie
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowywanie wyników
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy • Opracowywanie wyników • Streszczenie • Ocena stosunku korzyści do ryzyka • Opis podsumowania, wniosków i dyskusji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opracowywanie wyników • Opis punktów końcowych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	23
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	25
3.5.1. Porównanie bezpośrednie	25
3.5.2. Porównanie pośrednie.....	28
3.6. Badania włączone	30
3.6.1. Opracowania wtórne	35
3.6.2. Badania pierwotne	36
3.7. Ocena jakości informacji	57
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	62
3.9. Ekstrakcja danych.....	66

4. Ocena skuteczności modafinilu względem pitolisantu na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	70
4.1. Nadmierna senność w ciągu dnia.....	71
4.1.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia	71
4.1.2. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS.....	72
4.2. Epizody katapleksji.....	73
4.2.1. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji wyrażona jako iloraz średnich.....	73
4.3. Czujność i uwaga	74
4.4. Ocena nasilenia objawów narkolepsji.....	75
4.5. Jakość życia.....	76
5. Ocena bezpieczeństwa modafinilu vs pitolisantu na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	78
5.1. Działania niepożądane	78
5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	79
5.3. Zdarzenia niepożądane.....	80
5.4. Masa ciała.....	82
6. Ocena skuteczności modafinilu względem metylofenidatu – zestawienie wyników	83
6.1. Nadmierna senność w ciągu dnia.....	84
6.2. Ocena nasilenia objawów narkolepsji.....	86

6.3. Czujność	88
6.4. Epizody katapleksji, halucynacje, paraliż przysenny, nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia	89
7. Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem metylofenidatu – zestawienie wyników	91
7.1. Profil bezpieczeństwa	91
8. Ocena długookresowej skuteczności modafinilu względem placebo na podstawie badania <i>Mitler 2000</i>	96
8.1.1. Nadmierna senność w ciągu dnia – faza przedłużona	97
8.1.1. Ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji – faza przedłużona	98
8.1.1. Jakość życia – faza przedłużona	99
9. Ocena długookresowego bezpieczeństwa modafinilu względem placebo na podstawie badania <i>Mitler 2000</i>	102
9.1.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – faza przedłużona.	102
10. Ocena bezpieczeństwa modafinilu i pitolisantu na podstawie publikacji <i>Zhou 2024</i>.....	105
10.1. Działania niepożądane ogółem	106
10.1.1. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane	107
10.2. Częstość działań niepożądanych wg SOC	108
10.2.1. Częstość psychiatrycznych działań niepożądanych wg HLGTT	109
10.2.2. Częstość działań niepożądanych układu nerwowego wg HLGTT	110
10.3. Częstość innych działań niepożądanych	111

11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	112
12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	114
12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	114
12.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	114
12.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	119
12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2015</i>	121
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	121
13. Ograniczenia.....	123
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	127
14.1. Wnioski końcowe	134
15. Dyskusja	136
16. Załączniki	143
16.1. Ocena skuteczności modafinilu względem placebo na podstawie badania <i>Fry 1998</i> i <i>US MNMSG 2000</i>	143
16.1.1. Nadmierna senność w ciągu dnia – etap podwójnie zaślepiiony	144
16.1.2. Ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji – etap podwójnie zaślepiiony	153
16.1.3. Ocena czasu snu – etap podwójnie zaślepiiony	157
16.1.4. Jakość życia – etap podwójnie zaślepiiony	159

16.2. Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem placebo na podstawie badania <i>Fry 1998</i> i <i>US MNMSG 2000</i>	165
16.2.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – etap podwójnie zaślepiiony	165
16.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....	177
16.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	179
16.4.1. Porównanie bezpośrednie	179
16.4.2. Porównanie pośrednie.....	180
16.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	181
16.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	182
16.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	187
16.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	191
16.8.1. HARMONY I.....	191
16.8.2. Badania <i>Fry 1998</i> , <i>US MNMSG 2000</i> i <i>Mitler 2000</i>	196
16.8.3. Reinish 1995	203
16.8.4. Zhou 2024.....	204
16.9. Skale oceny jakości badań	206
16.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	215
16.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	216
17. Spis tabel	218

18. Spis rysunków	224
19. Bibliografia.....	226
19.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA 226	
19.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	228
19.2.1. Porównanie bezpośrednie	228
19.2.2. Porównanie pośrednie.....	233
19.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	235

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Skala Depresji Becka
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGI-C	ang. <i>Clinical Global Impression - Change</i> – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DCR	ang. <i>daily cataplexy rate</i> – dobowy wskaźnik epizodów katapleksji
EDS	ang. <i>excessive daytime sleepiness</i> – nadmierna senność w ciągu dnia
EIT	ang. <i>extended intent to treat</i> – rozszerzona populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	Górna granica normy
GO	liczba pominiętych naciśnięć klawisza w teście SART
GSD	ang. <i>geometric standard deviation</i> – geometryczne odchylenie standardowe
ICSD	ang. <i>International Classification of Sleep Disorders</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu
IS	istotność statystyczna

Skrót	Rozwinięcie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny internetowy system odpowiedzi głosowej
k [w indeksie dolnym]	wartość określona na końcu badania
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – analiza metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	metylofenidat
MOD	modafinil
MSLT	ang. <i>Multiple Sleep Latency Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu
MWT	ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NC	grupa chorych z katapleksją
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NO-GO	liczba naciśnień przycisku nieprawidłowo w teście SART
NWOC	grupa chorych bez katapleksji
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OUN	ang. <i>central nervous system</i> – ośrodkowy układ nerwowy
p [w indeksie dolnym]	wartość określona na początku badania
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – sumaryczna ocena fizyczna

Skrót	Rozwinięcie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PGO	ang. <i>Patient Global Opinion on Efficacy</i> – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIT	pitolisant
PLC	placebo
PLMS	ang. <i>periodic limb movements in sleep</i> - okresowe ruchy kończyn podczas snu
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSG	ang. <i>polysomnography</i> – badanie polisomnograficzne
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REM	ang. <i>rapid eye movement</i> – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych
rR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SART	ang. <i>Sustained Attention to Response Test</i> – test podtrzymania uwagi
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEL	selegilina
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SOREMP	ang. <i>sleep onset REM period</i> – występowanie fazy REM na początku snu
SPT	ang. <i>sleep period time</i> – okres snu
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TLPD	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TST	ang. <i>total sleep time</i> – całkowity czas snu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WCR	ang. <i>weekly cataplexy rate</i> – tygodniowy wskaźnik epizodów katapleksji
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań), w ramach analizy klinicznej dla leku Actimodan® (modafinil) stosowanego u dorosłych, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

Populacja

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Actimodan® (modafinil) jest wskazany do stosowania u dorosłych, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Actimodan® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Actimodan® (modafinil) w ramach wykazu A (leków dostępnych w aptece na receptę).

Interwencja

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Actimodan® (modafinil). Modafinil należy do leków sympatykomimetycznych o działaniu ośrodkowym. Działanie modafinilu polega na nasilaniu stanu czuwania, jednak dokładny mechanizm działania leku nie jest znany.

Schemat dawkowania modafinilu, zgodnie z *ChPL Actimodan®* (chorzy dorośli) :

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg.

Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu pacjenta przez lekarza oraz odpowiedzi chorego na leczenie.

U chorych z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości.

Szczegółowy opis przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Komparator

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Actimodan® (modafinil) w ramach wykazu A (leków dostępnych w aptece na receptę).

Jako komparatory dla modafinilu w terapii chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez należy uwzględnić dwie technologie lekowe:

1. Pitolisant – komparator refundowany w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję lub narkolepsję z katapleksją.
2. Metylofenidat – komparator stanowiący obok pitolisantu aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Zarejestrowany jest w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6 lat i starszych jako część kompleksowego programu leczenia ADHD w przypadkach, kiedy inne sposoby postępowania terapeutycznego nie są wystarczająco skuteczne. Metylofenidat nie jest zarejestrowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Punkty końcowe

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- Nadmierna senność w ciągu dnia (skala ESS)
- Czujność i uwaga (MSLT, MWT, SART)
- Ogólna nasilenia objawów narkolepsji (PGO, CGI-C)
- Napady snu
- Epizody katapleksji
- Nocne przebudzenia, długość snu
- Jakość życia (EQ-5D, SF-36)
- Profil bezpieczeństwa.

Metodyka

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

Wyniki przeglądów

W ramach pierwszego etapu przeglądu systematycznego poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania modafinilu z komparatorami przyjętymi w niniejszej analizie, tj. pitolisantem i metylofenidatem. W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, w celu wykonania porównania pośredniego.

Odnaleziono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność MOD i PIT: badanie *HARMONY I (Dauvilliers 2013)*.

Odnaleziono także 2 randomizowane badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* oraz otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie *Mitler 2000*, będące przedłużeniem badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo modafinilu w leczeniu narkolepsji.

Dodatkowo w analizie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa MOD i PIT w praktyce klinicznej na podstawie publikacji *Zhou 2024*.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOD względem MET, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii MOD vs MET. W etapie tym zidentyfikowano tylko jedno badanie – *Reinish 1995*.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego zidentyfikowanych badań dla MOD (*HARMONY I*, Fry 1998 i US MNMSG 2000) z badaniem dla MET (*Reinish 1995*), wynikającym m.in. z różnic w okresach obserwacji, metodologii badań czy definicji punktów końcowych, przedstawiono wyniki przedłużonej fazy badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, tj. z publikacji Mitler 2000 dla MOD, zawierającej długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu.

Na podstawie badania *Reinish 1995* oraz badania *Mitler 2000* możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla MOD i MET. W celu uzupełnienia informacji na temat profilu bezpieczeństwa MET, przedstawiono dane z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* oraz dokumentu FDA *Ritalin® label*.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla MOD zidentyfikowano również siedem badań wtórnych (*Keam 2007, Golicki 2010, Kallweit 2017, Lehert 2018, Lehert 2020, Chien 2022, Zhan 2023*) spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wyniki skuteczności

Ocena skuteczności MOD vs PIT

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HARMONY I* stanowiła zmiana w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania.

Ze względu na charakter *non-inferiority* badania *HARMONY I* dla porównania PIT vs MOD nie jest możliwa zmiana wnioskowania na porównanie MOD vs PIT. Dlatego też wyniki dot. oceny nadmiernej senności w ciągu dnia przedstawiono dla porównania PIT vs MOD.

Średnia różnica dla porównania pitolisant vs modafinil wyniosła 0,12 (95% CI: -2,5; 2,7), co świadczy o braku istotności statystycznej i odrzuceniu hipotezy *non-inferiority* ustalonej w oparciu o margines równoważności wynoszący 2 [EMA AR 2015].¹

Warto zaznaczyć, że mimo odrzucenia hipotezy *non-inferiority* średnia redukcja wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania była zbliżona w grupie MOD oraz PIT i wyniosła -6,9 w grupie MOD oraz -5,8 w grupie PIT.

Odnotowano zbliżoną częstość występowania odpowiedzi w skali ESS_k ≤10 w grupie MOD i PIT (odpowiednio 45,5% i 45,2%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zmianę w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji obserwowano w obu grupach, przy czym zmiana w grupie MOD była większa i wyniosła DCR_{k/p}=0,64 w grupie MOD i DCR_{k/p}=0,38 w grupie PIT.

Czułość oceniana na podstawie testu MWT w 8. tygodniu badania uległa poprawie w obu badanych grupach względem wartości początkowych, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy również podkreślić, że w grupie MOD obserwowano większą poprawę niż w grupie PIT.

W badanych grupach zaobserwowano porównywalną poprawę uwagi w 8. tygodniu badania względem wartości początkowych, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla żadnego z wyników w teście SART.

W obu grupach zaobserwowano poprawę w skali CGI-C w 8. tygodniu badania.

Jakość życia w 8. tyg. badania uległa poprawie względem wartości początkowych oraz była porównywalna w obu grupach. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla porównania MOD vs PIT.

Ocena długookresowej skuteczności MOD

Po rozpoczęciu leczenia MOD w ramach fazy przedłużonej, obserwowano istotną statystycznie redukcję wyniku ESS względem wartości początkowych w 2., 8., 24. i 40. tygodniu obserwacji, co świadczy o długotrwałej skuteczności modafinilu. W 40 tyg. obserwowano również znaczną redukcję nasilenia objawów choroby u większości chorych, przy czym efekty leczenia były widoczne już w 2. tygodniu fazy przedłużonej.

Podczas fazy przedłużonej badania odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa w zakresie nasilenia objawów narkolepsji utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres 40-tygodniowej fazy przedłużonej.

W 40. tygodniu fazy przedłużonej obserwowano poprawę w jakości życia chorych. Wyniki w skali SF-36 były wyższe względem wartości początkowej (tj. końca fazy podwójnie zaślepionej) we wszystkich domenach

¹ dodatkowo przeprowadzono porównanie z 6 badaniami RCT dla modafinilu i badaniem *Harmony I*, ocenie poddano ESS i MWT. Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność pitolisantu w odniesieniu do EDS, gdy jest stosowany w dawce do 40 mg/dobę, ma taką samą wielkość jak modafinilu [EMA AR 2015].

kwestionariusza SF-36, z wyjątkiem zmiany w ocenie bólu ciała, co wskazuje na znaczącą poprawę jakości życia u chorych stosujących MOD w perspektywie długookresowej. Obserwowano również poprawę w sumarycznej ocenie zdrowia fizycznego i psychicznego.

Ocena skuteczności MOD vs MET

Na podstawie badania *Reinish 1995* przeprowadzono zestawienie wyników, umożliwiające wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa MOD względem MET. Dodatkowo, uzupełniając wykorzystano także dane pochodzące z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label* w celu przedstawienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa MET. Wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze rozbieżności w długości obserwacji, liczbie populacji, definicji punktów końcowych czy sposób ich raportowania. Warto jednak podkreślić, że pomimo ograniczeń zestawienie to stanowi najlepsze źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MOD w porównaniu z MET.

Badanie *Mittler 2000* wykazało, że leczenie MOD znacząco redukuje nadmierną senność w ciągu dnia mierzoną skalą ESS. W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali ESS w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia, zaprezentowano natomiast zmiany wyników względem wartości początkowych dla parametrów snu, m.in. poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu czy ogólnym czasie trwania snu oraz wydajności snu. Terapia MET nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian względem wartości początkowych dla parametrów snu.

W przypadku terapii MOD u większości chorych raportowano znaczną redukcję nasilenia objawów narkolepsji ocenianych w skali CGI-C. Odsetek chorych z bardzo dużą lub dużą poprawą w 40. tygodniu badania wyniósł 58,0%. W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali CGI-C, możliwe było jednak przedstawienie stopnia nasilenia objawów choroby, w tym EDS, analizowanych na podstawie subiektywnej oceny chorych. Wyniki badania wskazują, że u 4 (57,1%) chorych odnotowano poprawę stopnia nasilenia objawów narkolepsji, natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS.

Wyniki bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa MOD vs PIT

W badaniu *HARMONY I* odnotowano niewielką liczbę działań niepożądanych zarówno w grupie MOD, jak i PIT. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach, odpowiednio u 78,8% chorych w grupie MOD i 71,0% chorych w grupie PIT. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W obu grupach najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy.

Różnicę istotną statystycznie na korzyść MOD odnotowano w przypadku nieprawidłowego poziomu eozynofiliów.

Na początku badania *HARMONY I* średnia masa ciała w grupie MOD wyniosła 81,0 kg, a w grupie PIT 90,9 kg. W 8. tygodniu badania masa ciała uległa zwiększeniu w obu grupach, przy czym nadal pozostawała ona nieznacznie niższa w grupie MOD niż w grupie PIT. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. analiza została uzupełniona o dane pochodzące z retrospektywnego badania *Zhou 2024*, zidentyfikowanego w wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego.

Większość zaobserwowanych w badaniu działań niepożądanych była zgodna z tymi wymienionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia psychiatryczne i zaburzenia układu nerwowego. Ponadto zaobserwowano związek między stosowaniem MOD a ograniczonym wzrostem płodu, spontaniczną aborcją, zaburzeniami poznawczymi..

Zaleca się zwiększone monitorowanie kobiet chorych na narkolepsję podczas stosowania PIT i MOD.

Ocena długookresowego bezpieczeństwa MOD

W badaniu *Mittler 2000* zdarzenia niepożądane oraz TEAE raportowano dla wszystkich chorych, którzy zgłosili wystąpienie zdarzenia niepożądanego podczas otrzymywania wskazanej dawki MOD. Chorzy mogli zostać policzeni więcej niż jeden raz, jeśli doświadczyli oddzielnego wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego podczas otrzymywania różnych dawek MOD (tj. nowe zdarzenie, po ustąpieniu poprzedniego zdarzenia, po zmianie na inną dawkę MOD).

W grupie chorych otrzymujących MOD 200 mg najczęściej raportowano: ból głowy (34,7% chorych), zakażenie (15,0% chorych) oraz nerwowość i lęk (po 10,2% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg

najczęściej zgłaszano: ból głowy (36,6% chorych), zakażenie (22,2% chorych), nieżyt nosa (12,6% chorych), niestrawność (11,6% chorych) oraz ból (11,3% chorych).

W grupie MOD 200 mg najczęściej zgłaszanymi TEAE były: ból głowy (12,2% chorych), oraz nerwowość (9,5% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (10,3% chorych), a pozostałe TEAE występowały z częstością nie wyższą niż 4,1%.

Ocena bezpieczeństwa MOD vs MET

Na podstawie opisowego zestawienia danych dla MOD i MET stwierdzono, że zdarzenia niepożądane w czasie leczenia MOD były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, a najczęstszym raportowanym AE oraz TEAE był ból głowy. Stosowanie MET wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa MET. Jednakże na podstawie publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label* wykazano, że terapia MET związana jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzeń psychicznych. Często rozwija się także tolerancja na lek. Możliwość nadużywania leku i rozwoju uzależnienia ma szczególnie ważne znaczenie, gdyż nadużywanie MET może skutkować jego przedawkowaniem, a nawet zakończyć się zgonem. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza przewlekłe stosowanie MET.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji uwzględniono również dane ze stron EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia modafinilem związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii zaburzeń psychicznych, układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Zgodnie z dokumentem FDA wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wymieniono m.in. ciężką wysypkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne, wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, utrzymującą się senność, zaburzenia psychiatryczne oraz zaburzenia układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z ChPL wśród potencjalnych zagrożeń wymieniono m.in.: zaburzenia snu, ciężką wysypkę, wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia lękowe, objawy psychotyczne oraz bezsenność.

Zgodnie z dokumentem EMA AR 2011 w przypadku narkolepsji korzyści ze stosowania modafinilu zostały jednoznacznie potwierdzone wynikami podwójnie zaślepionych badań klinicznych, w których analizowano zarówno obiektywne, jak i subiektywne punkty końcowe. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu uznano za pozytywny w normalnych warunkach stosowania.

Komitet EMA wskazał, jako niezbędne wdrożenie środków minimalizacji ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania MOD. Zalecono również aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu odzwierciedlenia zaobserwowanych skórnych działań niepożądanych, nadwrażliwości, zaburzeń neuropsychiatrycznych i sercowo-naczyniowych oraz dodanie przeciwwskazania do stosowania u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub arytmią serca, aby zapobiec powikłaniom w populacji chorych z tymi chorobami współistniejącymi.

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania modafinilu w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji w porównaniu z pitolisantem oceniono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *HARMONY I*. Dodatkowo w analizie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa MOD i PIT w praktyce klinicznej na podstawie publikacji *Zhou 2024*. W celu porównania MOD i MET wykonano zestawienie wyników na podstawie publikacji *Reinish 1995*, uzupełnionej o dane dot. bezpieczeństwa z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label* oraz publikacji dla MOD - *Mitler 2000*.

Głównym celem leczenia chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji jest redukcja nadmiernej senności w czasie dnia oraz epizodów katapleksji, u chorych z tymi zaburzeniami. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania modafinilu we wnioskowanej populacji chorych tj. poprawę jakości życia chorych, zwiększenie opóźnienia snu oraz polepszenie czujności i uwagi chorych. Wykazano również akceptowalny profil bezpieczeństwa MOD, ze zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz bez nowych, niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych również wskazują na potwierdzoną skuteczność MOD w leczeniu EDS związanej z narkolepsją, znaczącą poprawę jakości życia chorych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (zbliżony do obserwowanego dla PIT i korzystniejszy w porównaniu z metylofenidatem). Również EMA wskazuje, że w przypadku narkolepsji korzyści ze stosowania modafinilu zostały jednoznacznie potwierdzone wynikami podwójnie zaślepionych badań klinicznych, w których analizowano zarówno obiektywne, jak i subiektywne punkty końcowe.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, modafinil w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru, u chorych dorosłych z narkolepsją, u których nadmierna senność w ciągu dnia jest dominującym objawem. Ponadto, jak wskazano w dokumencie FDA 2014, w przypadku chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją modafinil może być jedynym skutecznym lekiem w łagodzeniu objawów. Brak refundacji skutkuje ograniczonym dostępem do tego leku, co negatywnie wpływa na zdrowie i jakość życia chorych. Co więcej, narkolepsja może znacząco ograniczać zdolność do pracy i codziennego funkcjonowania społecznego, co generuje koszty związane z niezdolnością do pracy chorych, a także wynikające z konieczności opieki nad chorymi. Refundacja modafinilu może przyczynić się do zmniejszenia tych kosztów poprzez poprawę zdolności chorych do samodzielnego funkcjonowania. Aktualnie w Polsce chorzy najczęściej poddawani są terapii z wykorzystaniem metylofenidatu. Wynika to z braku dostępu do leczenia modafinilem zgodnie z wytycznymi, a więc w I linii leczenia i skutkuje tym, że chorzy nie są leczeni optymalnie. Dodatkowo metylofenidatu jest lekiem o działaniu psychotycznym, w związku z czym nawet jeśli jest w jakimś stopniu skuteczny to negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie chorych w innych aspektach klinicznych, jak również jest lekiem o gorszym profilu bezpieczeństwa niż modafinil.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Actimodan® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Zgromadzone w niniejszej analizie dane potwierdzają, że objęcie modafinilu finansowaniem ze środków publicznych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych, jak również umożliwi lekarzom prowadzenie skutecznej i bezpiecznej terapii zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, w których modafinil jest wskazany w I linii leczenia.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Actimodan® (MOD, modafinil) stosowanego u dorosłych chorych w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

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

-
- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
-

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków),
FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa modafinilu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch spośród analityków (█). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (█) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniano w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023].

W załączniku 16.8.3 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (EDS związana z narkolepsją) oraz interwencji badanej (modafinil). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz medycznych nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie MOD względem MET. W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania MOD z MET. W tym celu

zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się zarówno do interwencji badanej (metylofenidat), populacji docelowej (chorzy na narkolepsję), jak i metodyki (badania randomizowane, eksperymentalne, obserwacyjne, jednoramienne, z grupą kontrolną).

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti (ang. *title*) – tytuł, ab (ang. *abstract*) – abstrakt, kw (ang. *keywords*) – słowa kluczowe, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) – nazwa handlowa. Wyszukiwanie przeprowadzono przez Embase i Pubmed, należy pamiętać, że obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach The Cochrane Library i Medline wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text* i *All fields*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla modafinilu w leczeniu chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją, bez katapleksji lub z katapleksją, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących

bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.4.1 (strategia wyszukiwania dla porównania bezpośredniego) i 16.4.2 (strategia wyszukiwania dla porównania pośredniego z metylofenidatem). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 16.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

3.5.1. Porównanie bezpośrednie

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Actimodan</i> ®.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hipersomnię idiopatyczną, populacja pediatryczna.
Interwencja	Modafinil stosowany zgodnie z <i>ChPL Actimodan</i> ®. Dawkowanie Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg. Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu chorego przez lekarza oraz odpowiedzi na leczenie. U chorych z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Stosowanie przewlekłe Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania u poszczególnych chorych. Sposób podania Stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości.	Inna niż modafinil.
Komparatory³	Pitolisant Dawkowanie zgodne z <i>ChPL Wakix</i> ®. PIT należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego chorego na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę: <ul style="list-style-type: none"> tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę; tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę; tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę. W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek.	Niezgodne z założonymi.

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Metylofenidat Dawkowanie zgodne z <i>FDA Ritalin label</i>⁴ oraz [redacted]</p> <p>Zgodnie z <i>FDA Ritalin label</i>: średnia dawka metylofenidatu u chorych dorosłych wynosi 20 do 30 mg/dobę. Lek należy podawać doustnie w dawkach podzielonych, 2 lub 3 razy dziennie, najlepiej 30 do 45 minut przed posiłkami. Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 60 mg.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatora włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia związana z chorobą; • ocena nadmiernej senności w ciągu dnia; • ocena czujności i uwagi; • ocena nasilenia objawów narkolepsji; • ocena czasu trwania snu; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: zakładano także uwzględnienie wyników z analiz <i>post-hoc</i>, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>	Niezgodne z założeniami, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁵)</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania II fazy.

⁴ przedstawiono dawkowanie na podstawie FDA Ritalin® biorąc pod uwagę, że jest on wskazany w leczeniu narkolepsji, natomiast produkty lecznicze Medikinet® i Concerta® są wskazane jedynie w leczeniu dzieci w wieku 6 lat i starszych z ADHD

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: do analizy będą włączane abstrakty konferencyjne jeśli będą zawierać dodatkowe dane dla kluczowych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych oraz wyniki dla dodatkowych badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5.2. Porównanie pośrednie

W ramach przeszukiwania baz medycznych umożliwiających identyfikację badań pierwotnych dla bezpośredniego porównania modafinilu względem analizowanych komparatorów, nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 3.5.1, umożliwiającego bezpośrednio porównanie modafinilu z metylofenidatem.

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

Szczegółowe kryteria selekcji badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją, bez katapleksji lub z katapleksją.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na hipersomnię idiopatyczną, populacja pediatryczna.
Interwencja	<u>Metylofenidat</u> stosowany w dawkach z zakresu 20-30 mg/dobę stale lub doraźnie, maksymalna dawka to 60 mg/dobę. Komentarz: ze względu na brak produktów leczniczych zawierających MET zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez, dawkowanie, dawkowanie przedstawiono na podstawie informacji przedstawionych w <i>Analizie problemu decyzyjnego Actimodan®</i> , [REDACTED]	Inna niż wymieniona.
Komparatory/ Wspólna referencja	Placebo. Pitolisant. Dowolny w przypadku badań, dla których uwzględniano wyłącznie wyniki z ramienia chorych stosujących MET. Komentarz: w przypadku braku odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla MOD vs MET, włączano dowolne badania dla MET, które umożliwiłyby wykonanie zestawienia wyników z badaniami dla MOD włączonymi we wcześniejszym etapie wyszukiwania.	Niezgodne z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia związana z chorobą; • ocena nadmiernej senności w ciągu dnia; • ocena czujności i uwagi; • ocena nasilenia objawów narkolepsji; • ocena czasu trwania snu; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań pierwotnych lub zawierające dodatkowe wyniki do badań pierwotnych opublikowanych w pełnym tekście ⁶ .	Niezgodne z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.6. Badania włączone

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024r. Dokonano aktualizacji przeglądów systematycznych dla interwencji oraz komparatorów, jak również przeglądu baz dodatkowych.

Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 832 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 47 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji, w tym:

- badania pierwotne – łącznie 5 publikacji:
 - 1 publikacja do badania *HARMONY I* [Deuwilliers 2013];
 - 1 publikacja do badania *Fry 1998* [Fry 1998];
 - 1 publikacja do badania *US MNMSG 2000* [US MNMSG 2000];

⁶ w przypadku abstraktów konferencyjnych zawierających te same dane, a opublikowane w ramach innych czasopism konferencyjnych, uwzględniano najnowsze abstrakty

- 2 publikacje dla badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* dot. oceny jakości życia oraz przedłużenia badań [Beusterien 1999, Mitler 2000];
- opracowania wtórne – 7 publikacji [Keam 2007, Golicki 2010, Kallweit 2017, Lehert 2018, Lehert 2020, Chien 2022, Zhan 2023];
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa, opisu stosunku korzyści do ryzyka i opisu badań pierwotnych – 6 publikacji [EMA AR 2011, EMA AR 2015⁷, ChPL Actimodan®, FDA 2015, ADRReports 2024, WHO UMC 2024].

Dodatkowo, w wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikację *Zhou 2024* zawierającą dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania m.in. modafinilu i pitolisantu w praktyce klinicznej. Analiza kliniczna została uzupełniona o jej wyniki.

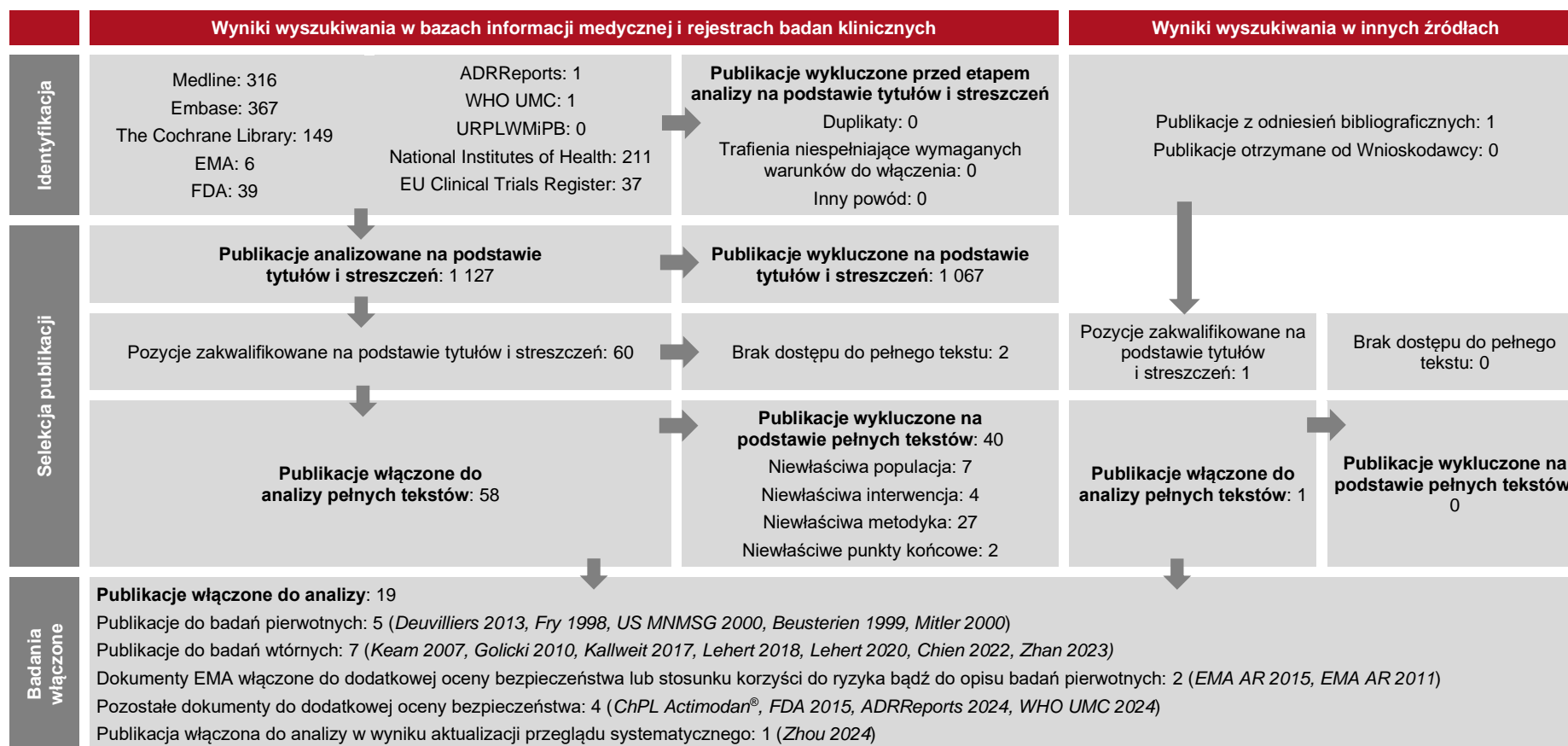
W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono również 5 zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 16.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 19.2.

⁷ publikacja odnaleziona w wyniku przeszukania odniesień bibliograficznych

⁸ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla modafinilu



Porównanie pośrednie

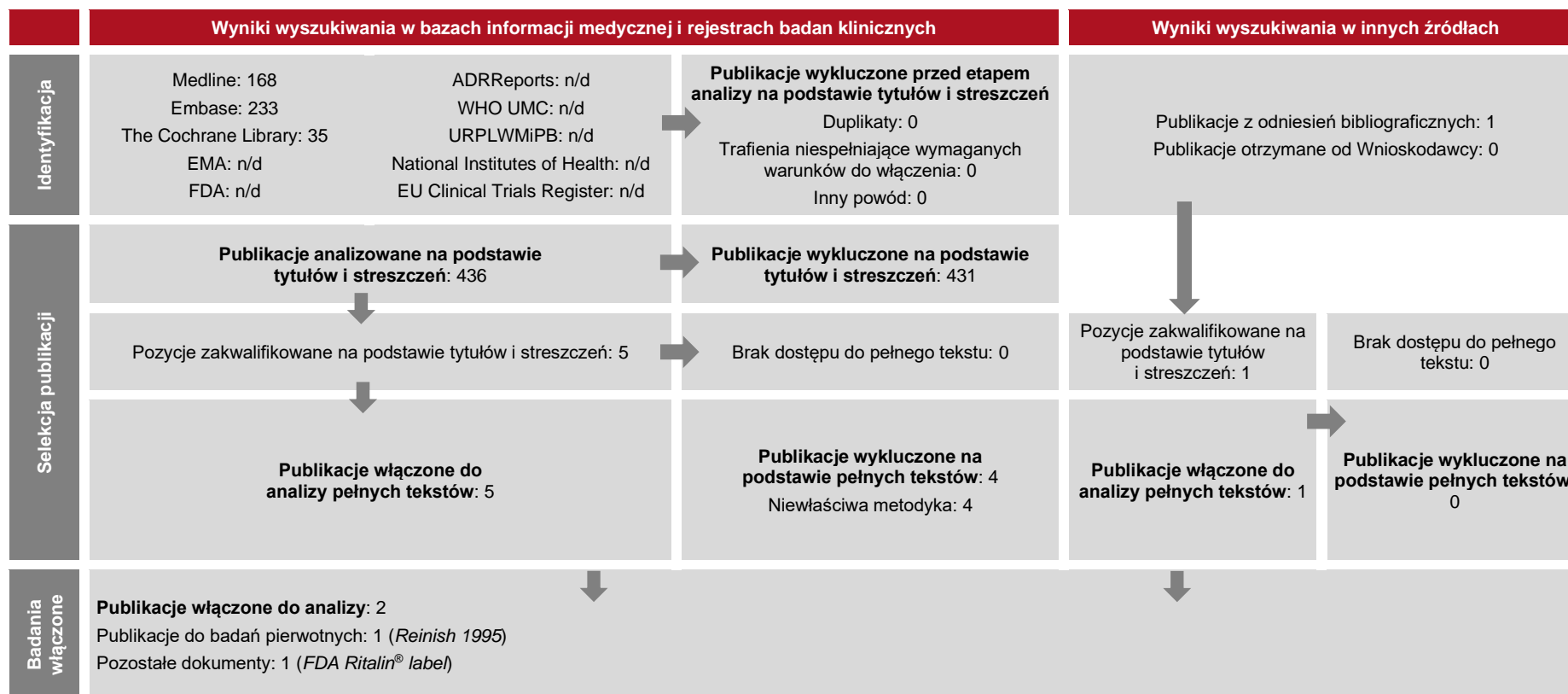
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 436 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 1 publikację: badanie *Reinish 1995*. Biorąc pod uwagę ograniczone dane dot. bezpieczeństwa MET, które przedstawiono w ww. publikacji, dodatkowo uwzględniono także dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z dokumentu *FDA Ritalin® label*⁹ oraz z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017*, który został włączony do analizy na wcześniejszym etapie wyszukiwania. Przegląd ten nie został ujęty na schemacie PRISMA dotyczącym wyszukiwania badań do porównania pośredniego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [*Moher 2009, PRISMA*] (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 19.2.2.

⁹ wykorzystano dane pochodzące z dokumentu FDA Ritalin® label, ponieważ wskazanie rejestracyjne tego produktu leczniczego obejmuje także narkolepsję, natomiast wskazanie rejestracyjne metylofenidatu w przypadku ChPL Concerta® i ChPL Medikinet® obejmuje wyłącznie dzieci z ADHD

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla metylofenidatu



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 7 przeglądów systematycznych (*Keam 2007, Golicki 2010, Kallweit 2017, Lehert 2018, Lehert 2020, Chien 2022, Zhan 2023*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przeglądy *Golicki 2010, Chien 2022, Lehert 2018, Lehert 2020* i *Zhan 2023* zakwalifikowano do kategorii IA klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, a przeglądy *Keam 2007* oraz *Kallweit 2017* do kategorii IB. Przeglądy *Chien 2022, Lehert 2018, Lehert 2020, Golicki 2010* i *Zhan 2023* spełniły 5 z 5 kryteriów systematyczności Cook, natomiast przeglądy *Keam 2007* i *Kallweit 2017* spełniły 4 z 5 kryteriów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy. W skali AMSTAR 2 włączone do analizy przeglądy systematyczne oceniono jako przeglądy charakteryzujące się wysoką (*Chien 2022, Lehert 2018, Lehert 2020, Zhan 2023*), umiarkowaną (*Golicki 2010*) lub bardzo niską jakością (*Keam 2007, Kallweit 2017*).

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

Wnioski prezentowane w odnalezionych przeglądach systematycznych wskazują na udowodnioną skuteczność MOD w leczeniu EDS związanej z narkolepsją, znaczącą poprawę jakości życia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa wskazujący na to, iż terapia MOD jest dobrze tolerowana przez chorych.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 16.6 i 16.7.

3.6.2. Badania pierwotne

Porównanie bezpośrednie

W ramach pierwszego etapu przeglądu systematycznego poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania modafinilu z komparatorami przyjętymi w niniejszej analizie, tj. pitolisantem i metylofenidatem. W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, w celu wykonania porównania pośredniego.

Odnaleziono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność MOD i PIT: badanie *HARMONY I* (Dauvilliers 2013).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących MOD i MET. Odnaleziono natomiast 2 randomizowane badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* oraz otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie *Mitler 2000*, będące przedłużeniem badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo modafinilu w leczeniu narkolepsji.

Według klasyfikacji AOTMiT badania *Fry 1998*, *HARMONY I* (Dauvilliers 2013) i *US MNMSG 2000* należą do kategorii IIA, natomiast badanie *Mitler 2000* – do kategorii IID. W skali Jadad badania *Fry 1998*, *HARMONY I* (Dauvilliers 2013) i *US MNMSG 2000* oceniono na 5 punktów. W skali oceny ryzyka błędu systematycznego badanie *Fry 1998*, *HARMONY I* (Dauvilliers 2013) oraz *US MNMSG 2000* na niskie ryzyko błędu. Badanie *Mitler 2000* oceniono na 7 punktów w skali NICE z powodu braku informacji, że chorych włączano do badania kolejno.

Okres obserwacji we włączonych badaniach pierwotnych był zróżnicowany i wynosił od 8. do 40. tygodni:

- *HARMONY I* (Dauvilliers 2013): 8 tyg.;
- *Fry 1998*: 9 tyg.;
- *US MNMSG 2000*: 9 tyg.;
- *Mitler 2000*: 40 tyg. (faza przedłużona badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*).

W badaniu *HARMONY I* (Dauvilliers 2013) uczestniczyli dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez, rozpoznaną zgodnie z kryteriami ICSD-2, z wynikiem w skali ESS ≥ 14 punktów. Do badania włączono 94 chorych.

W badaniu *Fry 1998* uczestniczyli chorzy w wieku od 18 do 68 lat z aktualnym rozpoznaniem narkolepsji w oparciu o Międzynarodową Klasyfikację Zaburzeń Snu, którzy wymagali bardziej rygorystycznych kryteriów dot. poziomu i dokumentacji EDS. Kryteria włączenia obejmowały nawracające drzemki w czasie dnia lub przerwy w śnie występujące prawie codziennie przez co najmniej 3 mies., nagłą obustronną utratę napięcia mięśni posturalnych w związku z intensywnymi emocjami (katapleksja) i < 8 min. opóźnienia snu w teście MSLT. W badaniu uczestniczyło łącznie 283 chorych.

Z kolei w badaniu *US MNMSG 2000* uczestniczyli chorzy w wieku od 17 do 67 lat z aktualnym rozpoznaniem narkolepsji opartym na Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu, obiektywną dokumentacją senności za pomocą testu MSLT (średnia latencja ≤ 8 min) oraz ≥ 2 okresami REM. W badaniu uczestniczyło łącznie 271 chorych.

W badaniu *Mitler 2000* uczestniczyli chorzy w wieku od 18 do 65 lat na początku badań macierzystych z rozpoznaniem narkolepsji opartym na Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu, którzy ukończyli jedno z dwóch badań macierzystych (*Fry 1998* lub *US MNMSG 2000*)¹⁰. Do badania włączono 478 chorych.

Populacja chorych z badań jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem w *ChPL Actimodan®*. Kryteria włączenia między badaniami można uznać za zgodne.

W badaniu *HARMONY I* (Dauvilliers 2013) katapleksję w wywiadzie zgłosiło ok. 80% chorych w każdej z badanych grup, a średni wynik w skali ESS wynosił 18,5 i 17,8 punktów, odpowiednio w grupie MOD i PIT¹¹. W badaniach *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* nie zgłoszono

¹⁰ Do badania mogli zostać włączeni również chorzy utraceni z badań macierzystych z powodów innych niż działania niepożądane lub brak przestrzegania zaleceń, a dla których dostępne były ≥ 2 oceny po ocenie początkowej

¹¹ Grupa PLC w badaniu *HARMONY I* nie stanowiła przedmiotu analizy, dlatego też odstąpiono od przedstawienia jej opisu i ekstrakcji danych dla tej grupy

danych demograficznych dotyczących częstości katapleksji i wyniku ESS. W badaniu *Mitler 2000* średni wynik ESS wynosił 16,5.

W badaniu *HARMONY I* (*Dauvilliers 2013*) oceniano MOD, PIT i PLC¹². Ponadto kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi, takimi jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne była dozwolona pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących, czy TLPD (w większości mających właściwości antyhistaminowe względem receptora H1).

W badaniach *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000* interwencją badaną był MOD 200 mg oraz MOD 400 mg, a interwencją kontrolną PLC. Dodatkowo w badaniu *Fry 1998* chorzy mogli ponownie rozpocząć przyjmowanie leków przeciwkataplektycznych podczas fazy otwartej badania. W badaniu *Mitler 2000* interwencją badaną był MOD w dawce 200 mg, 300 mg lub 400 mg¹³, przy czym wszyscy chorzy przeszli 2. tygodniowy okres wymywania, podczas którego w sposób zaślepiiony otrzymywali PLC.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację *Zhou 2024*, na podstawie której przedstawione zostały dane dotyczące bezpieczeństwa m.in. modafinilu i pitolisantu pochodzące z rejestru FEARS.

We włączonych badaniach dawkowanie MOD było zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem w ChPL Actimodan® (tj. 200 mg, a w przypadku chorych z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg – 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych).

Porównanie pośrednie

Na podstawie wyszukiwania, którego celem było zidentyfikowanie badań dla MET, umożliwiających wykonanie porównania pośredniego MOD względem MET, odnaleziono

¹² Grupa PLC w badaniu *HARMONY I* nie stanowiła przedmiotu analizy, dlatego też odstąpiono od przedstawienia jej opisu i ekstrakcji danych dla tej grupy

¹³ Dawka MOD mogła zostać zmieniona w czasie badania. Na początku badania większość chorych przyjmowała MOD 200 mg, natomiast na końcu badania większość chorych przyjmowała MOD 400 mg

jedno badanie – *Reinish 1995*, w oparciu o które możliwe było wykonanie wyłącznie zestawienia wyników dla MOD i MET.

Obserwacyjne, retrospektywne badanie *Reinish 1995* miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MET stosowanego w średniej dawce 43 mg/dobę względem terapii selegiliną (SEL) u dorosłych¹⁴ chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Czas terapii wynosił średnio 66,5 tyg. w grupie MET i 32,7 tyg. w grupie SEL. W badaniu uczestniczyło 11 chorych w grupie MET i 11 chorych w grupie SEL. Uwzględniając metodykę badania *Reinish 1995* oraz długi okres obserwacji wynoszący 66,5 tyg. w grupie MET, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z przedłużonej fazy badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, tj. publikacji *Mittler 2000*, w której okres obserwacji wynosił 40 tyg. Należy podkreślić, że w pozostałych badaniach włączonych dla MOD okres obserwacji wynosił 8 lub 9 tygodni, dlatego zestawienie wyników z wynikami przedstawionymi w publikacji *Reinish 1995* byłoby niezasadne.

W celu opisu bezpieczeństwa MET wykorzystano także dane opublikowane w dokumencie *FDA Ritalin® label*¹⁵, a także dane z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017*, włączonego we wcześniejszym etapie wyszukiwania.

Należy mieć na uwadze, że ze względu na rozbieżności w metodyce, definicjach punktów końcowych (opisanymi szczegółowo w rozdziale 3.6.2.1) czy liczbie chorych włączonych do badań dla MOD i MET, zestawienie to ma w większości charakter opisowy. Wyniki powinny być zatem interpretowane z ostrożnością. Warto jednak podkreślić, że zestawienie to stanowi najlepsze źródło danych umożliwiających wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z MOD.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 16.8.

¹⁴ w grupie SEL jeden (9,1%) chory był w wieku 17 lat

¹⁵ wykorzystano dane pochodzące z dokumentu *FDA Ritalin® label*, ponieważ wskazanie rejestracyjne tego produktu leczniczego obejmuje także narkolepsję, natomiast wskazanie rejestracyjne metylofenidatu w przypadku ChPL Concerta® i ChPL Medikinet® obejmuje wyłącznie dzieci z ADHD

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
HARMONY I (Dauvilliers 2013)	RCT, podwójnie zaślepione z maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> vs PLC; <i>non-inferiority</i> vs MOD (dla pierwszorzędowego punktu końcowego)	Jadad: 5/5; RoB-2: niskie ryzyko	8 tyg.	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez, rozpoznaną zgodnie z kryteriami ICSD-2.	Populacja ITT: Grupa badana (MOD): N=33 Grupa kontrolna (PIT): N=31 <u>Grupa kontrolna (PLC): N=30</u>	<u>MOD</u> w kapsułkach • 3 tygodnie zmiennego dawkowania: 100 mg/dobę w 1. tyg. → 200 mg/dobę w 2. tyg. → 100/200/400 mg/dobę w 3. tyg.; 5 tygodni stabilnego leczenia: 100/200/400 mg/dobę.	<u>PIT</u> w kapsułkach • 3 tygodnie zmiennego dawkowania: 10 mg/dobę w 1. tyg. → 20 mg/dobę w 2. tyg. → 10/20/40 mg/dobę w 3. tyg.; 5 tygodni stabilnego leczenia: 10/20/40 mg/dobę. <u>PLC</u> w kapsułkach Chorzy stosowali 4 kapsułki na dobę.
<p>Uwagi: wszyscy chorzy przyjmowali 4 kapsułki dziennie bez względu na stosowane leczenie lub dawkę: 2 kapsułki przed śniadaniem i 2 przed lunchem, nie później niż o 14.30, aby umożliwić sen w nocy. Chorzy przyjmujący PIT lub MOD w dawce 100 mg przyjmowali rano całą dawkę leku i otrzymywali 2 kapsułki z PLC (ang. <i>dummy capsules</i>) przed lunchem.</p> <p>Dozwolona była kontynuacja terapii lekami przeciwnarkoleptycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem</p>							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących i TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; większość z nich ma działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1).	
<i>Fry 1998</i>	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, z grupami równoległymi Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5; RoB-2: niskie ryzyko	Faza randomizowana, podwójnie zaślepiona: 9 tyg. Faza otwarta badania: 40 tyg. (data odjęcia danych)	Chorzy w wieku od 18 do 68 lat z aktualnym rozpoznaniem narkolepsji w oparciu o klasyfikację ICSD.	<u>Faza randomizowana, podwójnie zaślepiona</u> ¹⁶ : Grupa MOD 200 mg: N= 96 Grupa MOD 400 mg: N= 95	<u>MOD 200 mg lub 400 mg</u> ¹⁷	<u>PLC</u>

¹⁶ Łącznie 238 chorych z fazy podwójnie zaślepionej (73 chorych z grupy MOD 400 mg, 86 chorych z grupy MOD 200 mg i 79 chorych z grupy PLC) rozpoczęło leczenie w otwartej fazie badania. Spośród nich 164 (68,9%) kontynuowało leczenie otwarte w dniu zakończenia zbierania danych (40. tydzień obserwacji)

¹⁷ Chorzy przydzieleni losowo do grupy otrzymującej 400 mg MOD otrzymywali 200 mg w dniu 1. i 400 mg przez pozostałe 9 tyg.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					Grupa PLC: N= 92	<p>Uwagi: badany lek w fazie podwójnie podwójniezaślepionej był dostarczany w blistrach składających się z dziennej dawki 4 tabletek 100 mg zawierających MOD lub PLC. Badany lek podawano raz dziennie rano, około 30 do 45 min po porannym posiłku.</p> <p>Chorzy mogli ponownie rozpocząć przyjmowanie leków przeciwnarkoleptycznych podczas fazy otwartej, ponieważ dostępne były dalsze informacje dot. względnego bezpieczeństwa tej terapii skojarzonej.</p>	
<i>US MNMSG 2000</i>	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, z grupami równoległymi Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5; RoB-2: niskie ryzyko	11 tyg. Faza randomizowana, podwójnie zaślepiona: 9 tyg. Faza przerwania leczenia: 2 tyg.	Chorzy w wieku od 17 do 67 lat z aktualnym rozpoznaniem narkolepsji wg klasyfikacji ICSD.	<u>Faza randomizowana, podwójnie zaślepiona:</u> Grupa MOD 200 mg: N= 89 Grupa MOD 400 mg: N= 89 Grupa PLC: N= 93	<p><u>MOD</u> 200 mg lub 400 mg raz dziennie, ok. 1 godzinę po przebudzeniu.</p> <p><u>PLC</u> raz dziennie, ok. 1 godzinę po przebudzeniu.</p> <p>Uwagi: w zaślepionej fazie przerwania leczenia (10 i 11 tydzień) 80% chorych początkowo randomizowanych do grup leczonych MOD zostało losowo przeniesionych do grupy PLC. Wszyscy pozostali chorzy nadal przyjmowali MOD w poprzednio stosowanej dawce. Chorzy, którzy otrzymywali PLC w czasie pierwszych 9 tyg. badania, kontynuowali stosowanie PLC podczas fazy przerwania leczenia.</p>	
<i>Mitler 2000,</i>	Otwarte, jednoramienne,	NICE: 7/8 (brak informacji, że		Chorzy w wieku od 18 do 65 lat	Grupa MOD	Modafinil w pojedynczej dawce 200 mg	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Beusterien 1999</i>	wieloośrodkowe, przedłużenie badań <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	chorych włączano kolejno)	40 tyg. (data odjęcia danych)	na początku badań macierzystych z rozpoznaniem narkolepsji wg klasyfikacji ICSD.	N=478	<p>Uwagi: wszyscy chorzy przeszli 2 tygodniowy okres wymywania podczas, którego w sposób zaślepiiony otrzymywali PLC.</p> <p>Dawka MOD mogła zostać zmieniona w czasie badania. Na początku badania większość chorych przyjmowała MOD 200 mg, natomiast na końcu badania większość chorych przyjmowała MOD 400 mg.</p>	
<i>FAERS (Zhou 2024)</i>	Badanie retrospektywne, rejestrowe Klasyfikacja AOTMiT: n/o	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:**** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *	5 lat (dane zbierano od 2019 do 2023 roku)	Chorzy w wieku 43 lat (mediana w grupie MOD, 41 lat w grupie PIT) ze stwierdzoną narkolepsją, u których wystąpiło odnotowane w rejestrze FEARS działanie niepożądane	Grupa MOD: 656 Grupa PIT: 580	Modafinil w dawce 200 mg.	Pitolisant w dawce 9 mg
						Brak leczenia wspomagającego. W badaniu przedstawiono też wyniki dla hydroksymaślanu sodu oraz soliamfetolu.	
<i>Reinish 1995</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, otwarte, jednoośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:*** Porównywalność: * Punkt końcowy: **	Średni czas trwania leczenia: Grupa badana (MET): 66,5	Chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Grupa badana (MET): N=11 Grupa kontrolna (SEL): N=11	<p>MET w średniej dawce 43 (zakres: 10; 70; SD: 6,3) mg/dobę. 2/3 dawki dobowej metylofenidatu podawano rano, a 1/3 w połowie dnia.</p>	<p>SEL w średniej dawce 24 (zakres: 10; 30; SD: 2,2) mg/dobę. Połowę dawki dobowej selegiliny podawano rano, a resztę w połowie dnia. Selegilinę podawano 30 minut po posiłku.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			(zakres: 4; 300; SD ¹⁸ : 28,1) tyg.; Grupa kontrolna (SEL): 32,7 (zakres: 8; 84; SD: 8,3) tyg.			Dawkowanie leków było dostosowywane indywidualnie w celu osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej.	

¹⁸ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie przedstawiono wszystkie punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w leczeniu chorych na EDS związaną z narkolepsją (zgodnie z kryteriami wskazanymi w rozdziale 3.5). W badaniach zastosowano zarówno subiektywne, jak i obiektywne metody oceny punktów końcowych, które wspólnie pozwoliły ocenić pełen profil skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w raporcie wymieniono w rozdziale 16.8. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.9.

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

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia	<i>HARMONY I</i>	Ocena jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia) w 8 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>HARMONY I</i> .	Im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu EQ-5D, tym lepsza jakość życia chorych i tym samym skuteczniejsze leczenie.	Ocena jakości życia stanowi klinicznie istotny punkt końcowy.
	<i>Beusterien 1999, Mitler 2000</i>	Ocenę jakości życia przeprowadzono łącznie dla uczestników badania <i>Fry 1998</i> i <i>US MNMSG</i> na podstawie kwestionariusza SF-36 w 9 tyg. fazy podwójnie zaślepionej oraz podczas 40-tygodniowej fazy przedłużonej. Kwestionariusz SF-36 składa się z ośmiu skal wielopunktowych, mierzących ogólne pojęcia związane ze zdrowiem: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów fizycznych, ból ciała, żywotność, ogólne postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych oraz zdrowie psychiczne. Na podstawie SF-36 obliczono również wyniki dla dwóch metaskal: wynik sumaryczny dla komponentu fizycznego i psychicznego.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.	W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF- 36 za MCID w narkolepsji uważa się zmianę o pięć punktów [Bogan 2016]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nadmierna senność w ciągu dnia	Fry 1998	<p>W badaniu <i>Fry 1998</i> oceniano zmianę w ocenie nadmiernej senności w 9 tyg. badania względem wartości początkowych oraz średnią nadmierną senność w czasie 9. tyg. obserwacji.</p> <p>Uczestnicy badania oceniali prawdopodobieństwo zaśnięcia na 4-stopniowej skali, w tym "nigdy bym nie zasnął" (0 punktów), "niewielkie prawdopodobieństwo zaśnięcia" (1 punkt), "umiarkowane prawdopodobieństwo zaśnięcia" (2 punkty) i "duże prawdopodobieństwo zaśnięcia" (3 punkty). Wyniki te zostały zsumowane dla następujących codziennych sytuacji: siedzenie i czytanie; oglądanie telewizji; siedzenie, brak aktywności w miejscu publicznym (tj. w teatrze lub na spotkaniu); jako pasażer w samochodzie przez godzinę bez przerwy; kładąc się, aby odpocząć po południu; siedzenie i prowadzenie rozmowy; spokojne siedzenie po obiedzie bez alkoholu; w samochodzie, stanie w korku. Maksymalny wynik senności wynosił 24 punkty.</p>	Im większa redukcja wyniku uzyskana w skali ESS, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Skala ESS stanowi zwalidowane narzędzie służące do subiektywnej oceny odczuwania senności [EMA AR 2015, IPIŃ 2024a].</p> <p>Liczba punktów w skali ESS < 10 świadczy o braku nadmiernej senności, natomiast >14 świadczy o senności patologicznej [IPiN 2024b]</p> <p>MCID w skali ESS wynosi 3 punkty [Dauvilliers 2013].</p>
	HARMONY I	<p>Zmiana EDS wg skali ESS w 8 tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>HARMONY I</i>. Formularz do skali ESS jest wypełniany przez chorych, którzy oceniają prawdopodobieństwo zaśnięcia w 8 codziennych sytuacjach, takich jak podczas oglądania telewizji).</p> <p>Ponadto, jako analizę <i>post-hoc</i> oceniono częstość występowania odpowiedzi w skali ESS wynoszącej</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤10 punktów - normalizacja objawów; • (ESS_k-ESS_p) ≥3 punkty - klinicznie istotna poprawa. 		
	US MNMSG 2000	<p>W badaniu <i>US MNMSG 2000</i> oceniano zmianę w ocenie nadmiernej senności w 9 tyg. badania względem wartości początkowych oraz średnią nadmierną senność w czasie 9. tyg. obserwacji za pomocą skali ESS.</p> <p>Uczestnicy badania oceniali prawdopodobieństwo zaśnięcia na 4-stopniowej skali, od "nigdy bym nie zasnął" do "duże</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>prawdopodobieństwo zaśnięcia" podczas ośmiu codziennych sytuacji, takich jak np. oglądanie telewizji.</p>		
	<p><i>Mitler 2000</i></p>	<p>W badaniu <i>Mitler 2000</i> oceniano zmianę w ocenie nadmiernej senności w 40. tyg. badania względem wartości początkowych fazy przedłużonej.</p>		
	<p><i>Reinish 1995</i></p>	<p>W badaniu <i>Reinish 1995</i> oceniano parametry związane ze snem na podstawie całonocnego badania PSG oraz badań snu wykonywanych w ciągu dnia. Badania wykonywane w ciągu dnia obejmowały test MSLT i ocenę czuwania na podstawie testu MWT (ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania). Wyniki badań oceniano zgodnie ze standardowymi kryteriami. Parametry snu definiowano w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • latencja snu – czas od wyłączenia światła do zaśnięcia; • czas spędzany w łóżku – czas od wyłączenia światła do momentu zakończenia badania snu; • okres snu (SPT, ang. <i>sleep period time</i>) – czas spędzany w łóżku z wyłączeniem czasu latencji snu oraz czasu pobudki równoważnego zakończeniu badania snu; • całkowity czas snu (TST, ang. <i>total sleep time</i>) – SPT z wyłączeniem całkowitego czasu przebudzenia; • liczba przebudzeń – (liczba epizodów w stadium 0. po zaśnięciu) / TST; • zmiana stadiów snu na godzinę – liczba zmian stadiów snu / TST; <ul style="list-style-type: none"> • wydajność snu – TST / czas spędzany w łóżku. <p>Badania snu przeprowadzono po 4-300 tygodniach leczenia (średnio 66,5 tyg.). Badania snu na początku badania wykonywano w obu grupach po minimalnym okresie wymywania leku (ang. <i>washout</i>) wynoszącym 2 tygodnie. Wyniki analizowano retrospektywnie, w celu subiektywnej oceny wpływu leczenia na narkolepsję i jej objawy. Nadmierną senność w ciągu dnia oceniano na podstawie subiektywnej</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie, u chorych, którzy wypełnili kwestionariusz.		
Epizody katapleksji	<i>HARMONY I</i>	<p>W badaniu <i>HARMONY I</i> oceniano występowanie objawów katapleksji na podstawie dzienników snu wypełnianych przez chorych.</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano średnią częstość występowania katapleksji na dobę (DCR, ang. <i>daily cataplexy rate</i> – dobowy wskaźnik epizodów katapleksji) w populacji chorych z katapleksją, które zdefiniowano jako co najmniej jeden epizod katapleksji odnotowany na początku badania lub w trakcie badania. Porównywano zmiany odnotowane na końcu (DCR_k; między 49. a 56. dniem badania) i na początku (DCR_p) badania między grupami.</p> <p>Zmiany wyrażono jako iloraz $DCR_{k/p} = DCR_k / DCR_p$. Zmiany w DCR względem wartości początkowych oceniano w czasie 8 tyg.</p>	Im wyższa redukcja epizodów katapleksji, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Redukcja objawów katapleksji jest ważna u chorych z narkolepsją.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie.</p>
	<i>Reinish 1995</i>	Epizody katapleksji oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z katapleksją na początku badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czujność i uwaga	Fry 1998	<p>W badaniu <i>Fry 1998</i> oceniano zmianę w ocenie latencji snu w 9 tyg. badania względem wartości początkowych oraz średnią latencję snu w 9. tyg. obserwacji za pomocą Testu Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (MSLT).</p> <p>Podczas czterech sesji testowych chorzy mieli możliwość odbycia 20-minutowej drzemki w odstępie 2 godzin. Pierwsza drzemka rozpoczęła się 2 godziny po zakończeniu sesji snu nocnego. W celu zaśnięcia uczestnicy badania zostali poproszeni o spokojne leżenie w zaciemnionym pokoju. Aby określić moment rozpoczęcia snu wykonano zapisy polisomnograficzne, w tym elektroencefalogram, elektrookulogram i elektromiogram. Drzemka zostawała zakończona po 20 minutach, jeśli sen nie wystąpił lub 15 minut po jego rozpoczęciu. Obliczono średnią latencję snu w czterech testach (maksymalny wynik wynosił 20 minut).</p> <p>W badaniu <i>Fry 1998</i> oceniano także zmianę w opóźnieniu snu w 9 tyg. badania względem wartości początkowych oraz średnie opóźnienie snu w 9. tyg. obserwacji za pomocą testu MWT.</p> <p>Średnie opóźnienie snu w 9 tyg. badania stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Fry 1998</i>.</p> <p>Procedura wykonania tego testu była podobna do tej stosowanej w przypadku MSLT, z tą różnicą, że uczestnicy badania znajdowali się w pozycji półleżącej i zostali poinstruowani, aby starali się nie zasnąć. Do określenia momentu rozpoczęcia snu zastosowano pomiary elektroencefalogramu, elektrookulogramu i elektromiogramu i obliczono średnią latencję snu (maksymalny wynik, 20 minut). Badanie MWT przeprowadzono pierwszego dnia po nocy spędzonej w laboratorium snu, a badanie MSLT przeprowadzono drugiego dnia, po drugiej nocy.</p>	<p>Im wyższy wynik uzyskany w teście MWT oraz MSLT, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa redukcja wyniku w teście SART, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Testy MWT oraz MSLT stanowią zwalidowane i obiektywne narzędzia do pomiaru senności [EMA AR 2015, IPiN 2024a].</p> <p>Test SART stanowi obiektywne narzędzie pomiaru uwagi, m.in. u chorych z narkolepsją.</p> <p>Prawidłowa wartość uzyskana w teście MWT wynosi 8 min, wynik < 8 min. świadczy o patologicznej senności [AASM 2024].</p> <p>Średnia latencja snu powyżej 10 minut w teście MSLT świadczy o braku nadmiernej senności, natomiast <5 min. świadczy o patologicznej senności [IPiN 2024].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>HARMONY I</i>	<p>W badaniu <i>HARMONY I</i> oceniano czujność i uwagę na podstawie testów MWT i SART (ang. <i>Sustained Attention to Response Test</i> – test podtrzymania uwagi).</p> <p>Ocena czujności i uwagi wg MWT i SART stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniano zmiany względem wartości początkowych w czasie 8 tyg.</p> <p>Testy MWT i SART przeprowadzono w czterech sesjach podczas włączenia do badania (wizyta 3.) i w 8. tyg. (wizyta 7.).</p> <p>Za pomocą testu MWT oceniano zdolność do pozostania w stanie czuwania, test trwał 40 minut, a wynik mierzono w minutach.</p> <p>Za pomocą testu SART oceniano uwagę, test zawiera trzy wyniki dla różnych błędów: liczba naciśnień przycisku nieprawidłowo (NO-GO), liczba pominiętych naciśnień klawisza (GO) oraz suma tych 2 ocen (łącznie liczba błędów).</p>		
	<i>US MNMSG 2000</i>	<p>W badaniu <i>US MNMSG 2000</i> oceniano zmianę w ocenie latencji snu w 9 tyg. badania względem wartości początkowych oraz średnią latencję snu w 9. tyg. obserwacji za pomocą Testu Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (MSLT).</p> <p>Chorzy mieli możliwość odbycia czterech 20-minutowych drzemek w odstępie 2 godzin. Pierwsza sesja rozpoczynała się 2 godziny po zakończeniu sesji snu nocnego i 1 godzinę po przyjęciu badanego leku.</p> <p>W celu zaśnięcia uczestnicy badania zostali poproszeni o spokojne leżenie w zaciemnionym pokoju. Aby określić moment rozpoczęcia snu wykonano zapisy polisomnograficzne, w tym elektroencefalogram, elektrookulogram i elektromiogram. Drzemka zostawała zakończona po 20 minutach, jeśli sen nie wystąpił lub 15 minut po jego rozpoczęciu.</p> <p>W badaniu <i>US MNMSG 2000</i> oceniano także zmianę w opóźnieniu snu w 9 tyg. badania względem wartości początkowych oraz średnie opóźnienie snu w 9. tyg. obserwacji za pomocą testu MWT. Ocena opóźnienia snu w skali MWT w 9 tyg. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Uczestnicy badania znajdowali się w pozycji półleżącej i zostali poinstruowani, aby starali się nie zasnąć. Przeprowadzono cztery 20-minutowe testy w odstępie 2 godzin, zastosowano pomiary PSG.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Reinish 1995</i>	W badaniu oceniano m.in. wynik uzyskany w teście MWT przeprowadzanym w ramach dziennych badań nad snem. Wyniki oceniano zgodnie ze standardowymi kryteriami.		
Ocena nasilenia objawów narkolepsji	<i>Fry 1998</i>	W badaniu <i>Fry 1998</i> oceniano nasilenie objawów narkolepsji na podstawie poprawy względem wartości początkowych mierzonej w skali CGI. Ocena CGI stanowiła drugi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Fry 1998</i> . Zmiana stanu zdrowia chorego względem stanu początkowego została oceniona przez tych samych niezależnych lekarzy podczas wizyt po badaniu początkowym na skali CGI-C jako: bardzo duża poprawa, duża poprawa, minimalna poprawa, brak zmian, minimalne pogorszenie, znaczne pogorszenie, bardzo duże pogorszenie.	Im większa liczba chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C lub PGO, tym skuteczniejsze leczenie. Im niższy wynik w skali CGI-C lub PGO, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. W przypadku skali CGI-C nie została ona ustalona [<i>Kallweit 2017a</i>].
	<i>HARMONY I</i>	Ocena ogólnego stanu zdrowia na podstawie skali PGO (ang. <i>Patient Global Opinion on Efficacy</i> – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności) oraz zmodyfikowanej skali CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression – Change</i> – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej) – wynik dot. katapleksji i EDS, stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniano częstość występowania poprawy w ww. skalach w czasie 8 tyg.		
	<i>US MNMSG 2000</i>	W badaniu <i>US MNMSG 2000</i> oceniano nasilenie objawów narkolepsji na podstawie poprawy względem wartości początkowych mierzonej w skali CGI przez niezależnego badacza. Skala CGI-S służyła do określenia nasilenia choroby na początku badania od „normalnego nasilenia” do „znacznie chory”.		
	<i>Mitler 2000</i>	W badaniu <i>Mitler 2000</i> oceniano nasilenie objawów narkolepsji na podstawie poprawy względem wartości początkowych mierzonej w skali CGI w 40. tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi fazy przedłużonej.		
	<i>Reinish 1995</i>	W badaniu <i>Reinish 1995</i> nasilenie objawów narkolepsji oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z ww. objawami na początku badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas snu	<i>US MNMSG 2000</i>	W badaniu <i>US MNMSG 2000</i> oceniano średni czas snu w 8 tyg. Ocenę przeprowadzono za pomocą całonocnego testu PSG.	Im większe wydłużenie całkowitego czasu snu, tym skuteczniejsze leczenie. Im większa redukcja czasu trwania nocnych przebudzeń, tym skuteczniejsze leczenie.	Badanie polisomnograficzne jest najbardziej dokładnym badaniem wykonywanym w celu diagnostyki zaburzeń snu i EDS, stanowi pełne badanie snu ze wzrokową i automatyczną analizą stadiów snu, parametrów układu krążenia i oddechowego, utlenowania krwi, EKG i ruchów kończyn podczas snu [IPiN 2024c]. Nocne przebudzenia stanowią częsty objaw obserwowany u chorych z narkolepsją.
Halucynacje i/lub paraliż przysenny	<i>Reinish 1995</i>	Halucynacje hipnagogiczne i paraliż przysenny oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z ww. objawami na początku badania.	Im większa redukcja halucynacji i/lub paraliżu przysennego, tym skuteczniejsze leczenie.	Halucynacje i paraliż przysenny stanowią częste objawy obserwowane u chorych z katapleksją. Można wnioskować, iż ich ocena jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku.
Nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia	<i>Reinish 1995</i>	Nocne przebudzenia, nastrój, czy ogólną ocenę stanu zdrowia oceniano na podstawie subiektywnej oceny chorych jako poprawę lub brak zmian/pogorszenie wśród chorych z ww. objawami na początku badania.	Im większy odsetek chorych, u których odnotowano poprawę w stosunku do nocnych przebudzeń, nastroju, czy ogólnej oceny stanu zdrowia,	Nocne przebudzenia stanowią częsty objaw obserwowany u chorych z katapleksją. Można wnioskować, iż ich ocena jest znacząca, jednak nie kluczowa, do wnioskowania o skuteczności leku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena nastroju oraz ogólna ocena stanu zdrowia zdają się być kluczowe w ocenie skuteczności terapii chorych na narkolepsję, jednak metoda ich oceny w badaniu <i>Reinish 1995</i> (ocena subiektywna) może nie być wystarczająca do wnioskowania na temat skuteczności leku i wymaga potwierdzenia za pomocą zwalidowanych metod służących ocenie ww. punktów końcowych (np. skal CGI-C, czy PGO).
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	<p><i>HARMONY I</i> Fry 1998 US MNMSG 2000 Mitler 2000 Zhou 2024</p>	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2023</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im krótszy czas trwania nocnych przebudzeń oraz im większa redukcja wyniku w skali BDI, tym większa korzyść z terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [<i>CTCAE 2017</i>].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowane wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		
	<p><i>Reinish 1995, Kallweit 2017, FDA Ritalin® label</i></p>	<p>W badaniu <i>Reinish 1995</i> zdarzenia niepożądane przedstawiono w sposób opisowy, bez podawania odsetków chorych, u których je odnotowano. Działania niepożądane raportowano na podstawie kart medycznych.</p> <p>Ocenę profilu bezpieczeństwa uzupełniono o dane z publikacji <i>Kallweit 2017</i>, umożliwiającą wskazanie dodatkowych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii MET oraz o dokument <i>FDA Ritalin® label</i>, na podstawie którego przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania MET oraz działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (jednakże dotyczą one zarówno chorych na narkolepsję, jak i ADHD (ang. <i>attention-deficit</i></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi) – zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla leku Ritalin®).		

3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 16.8.3.

W przypadku badań *HARMONY I*, *Fry 1998*, *US MNMSG 2000* ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie w związku z zastosowanym zaślepieniem, losowym przydziałem do grup oraz oceną analizowanych punktów końcowych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Fry 1998*, *US MNMSG 2000*, *HARMONY I* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>Fry 1998</i>	<i>US MNMSG 2000</i>	<i>HARMONY I</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	T	T	T
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T	T	T
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N	N	N
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N	N	N
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N	N	N
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	n/d	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>Fry 1998</i>	<i>US MNMSG 2000</i>	<i>HARMONY I</i>
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T	T	T
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	T	T	T
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N	N	N
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N	N	N

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>Fry 1998</i>	<i>US MNMSG 2000</i>	<i>HARMONY I</i>
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N	N	PN
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. risk of bias in selection of the reported result)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	T	T	T
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N	N	N
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N	N	N
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
 - niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
 - nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).
-

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku parametrów RD i MD, brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności zawierał wartość 0, a dla parametru OR, gdy 95% CI zawierał 1.

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analiza statystyczna w badaniu *HARMONY I*

Badanie *HARMONY I* zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem PLC oraz względem MOD. W odniesieniu dla pierwszorzędowego punktu

końcowego zastosowano hipotezę *superiority* dla porównania PIT z PLC. W przypadku jej potwierdzenia założono stopniowe testowanie hipotezy *non-inferiority* (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) dla porównania PIT vs MOD. Margines (delta) dla hipotezy *non-inferiority* (ang. *non-inferiority margin*) określono jako 2 punkty w skali ESS. Wartość ta stanowi połowę różnicy uzyskanej dla porównania PIT vs MOD we wcześniejszych badaniach (MD=4,02 ;95% CI: 0,14; 7,09).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *HARMONY I* była ocena zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w czasie 8 tygodni.

Należy podkreślić, że wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla którego testowano hipotezę *non-inferiority*, dotyczą porównania pitolisantu względem modafinilu. Ze względu na charakter badania i zastosowaną w nim analizę statystyczną odstąpiono od samodzielnego obliczania parametru dla porównania modafinilu względem pitolisantu.

W badaniu *HARMONY I* częstość występowania epizodów katapleksji w publikacji została przedstawiona za pomocą parametru DCR. Zmianę parametru $DCR_{k/p}$ względem wartości początkowej obliczano jako ilorzad średnich geometrycznych wartości DCR_k (DCR mierzony między 49. a 56. dniem badania) i DCR_p (DCR mierzone na początku badania) wraz z geometrycznym odchyleniem standardowym (GSD, ang. *geometric standard deviation*). W celu obliczenia różnic między grupami zastosowano parametr **rR** (ang. *rate ratio* – współczynnik częstości). Biorąc pod uwagę złożoną metodykę obliczania parametru rR, w celu określenia istotności statystycznej *różnic* między grupami odstąpiono od samodzielnego obliczania p-wartości i przedstawiono p-wartości podane przez autorów publikacji. Odstąpiono od określania p-wartości, w przypadku gdy nie zostały przedstawione w badaniu.

Dla parametrów oceniających czujność oraz uwagę – MWT i SART w badaniu *HARMONY I*, zmiany względem wartości początkowych w obrębie grupy przedstawiono również jako ilorazy średnich geometrycznych wraz z GSD. Dla przedstawienia różnic między grupami, w celu odróżnienia od parametrów MD i rR wykorzystano parametr określony jako **ratio**. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% CI dla wskaźnika zawierał wartość 1 (w odróżnieniu od MD (95% CI), gdzie brak istotnych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% CI przedział ufności zawierał 0).

Należy podkreślić, że przedstawiono wyniki dla porównania pitolisantu względem modafinilu podane przez autorów publikacji, natomiast ze względu na złożoność parametru oraz

charakter badania odstąpiono od samodzielnego obliczania parametrów dla porównania modafinilu względem pitolisantu.

Dla parametrów dychotomicznych samodzielnie obliczono OR oraz RD dla porównania modafinilu względem pitolisantu.

Brakujące dane uzupełniano wykorzystując metodę LOCF (ang. *last observation carried forward* – analiza metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji), obliczając wartość końcową jako średnią dwóch ostatnich znanych wartości. W celu przeprowadzenia analizy wrażliwości wykorzystano dwa alternatywne scenariusze imputacji danych wykorzystujące różne mechanizmy generowania braków danych.

Wykonano dwie analizy post-hoc. W pierwszej obliczono DCR u chorych z katapleksją, definiowane jako co najmniej 1 epizod katapleksji na początku badania (w czasie tygodnia poprzedzającego randomizację) lub w jego trakcie. Porównywano zmiany w DCR z początku badania względem wartości z końca badania (między 49. a 56. dniem) między grupami, stosując quasi-model regresji Poissona. Druga analiza post-hoc dotyczyła oceny chorych z odpowiedzią w skali ESS (ESS ≤10 punktów) z zastosowaniem modelu regresji Poissona.

Analiza statystyczna w badaniu *Reinish 1995*

Wyniki przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe). Porównań statystycznych dokonano za pomocą testu t-Studenta. Ze względu na możliwość niezgodności danych z założeniami testu t, testy statystyczne powtórzono przy użyciu testów nieparametrycznych (test U Manna-Whitneya, test Friedmana). Wyniki uznawano za istotne, jeśli zarówno testy parametryczne, jak i nieparametryczne były zgodne.

3.9. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 z analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego Actimodan®* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;

- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 16.10);
- w przypadku badania *HARMONY I*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej (publikacja *Dauvilliers 2013*), a także z dokumentu EMA (*EMA AR 2015*), jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- w badaniu *HARMONY I* wyniki dla danych ciągłych przedstawiono na podstawie wartości podanych przez autorów publikacji dla porównania PIT vs MOD. Nie uwzględniano danych dla porównania MOD vs PLC oraz PIT vs PLC;
- dla parametrów ciągłych, dla których w badaniach randomizowanych nie przedstawiono zmian względem wartości początkowych, w analizie wykorzystano wartości odnotowane na końcu badania. Postępowanie takie jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (rozdział 7.7.3.1.), wersja 5.1.0 [*Higgins 2023*];
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości *n* (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie), np. w badaniu *Fry 1998* do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość *n* zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
- w badaniach *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* średnią zmianę wyniku w skali ESS, wyniku testu MSLT i MWT oraz jakości życia obliczano przy użyciu kalkulatora dla grup zależnych;
- nie ekstrahowano do tabel danych, dla których wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup lub we wszystkich analizowanych w badaniu grupach;
- jako dane o większej wiarygodności uznaje się dane przedstawione w formie tabelarycznej, dlatego też jako nadrzędne traktowano wartości zaprezentowane w tabeli, a następnie w opisach;

- w przypadku średniej zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowej z publikacji *Mitler 2000* uwzględniano dane dla najdłuższego okresu obserwacji (40 tyg.), nie uwzględniano danych dla 4. tyg. obserwacji;
- w przypadku oceny bezpieczeństwa z publikacji *Mitler 2000* uwzględniano dane dla dawki 200 mg i 400 mg modafinilu, nie uwzględniano danych dla dawki 300 mg oraz dla wszystkich chorych łącznie;
- w przypadku średniej oceny kwestionariusza SF-36 z publikacji *Beusterien 1999* wartości SD obliczono samodzielnie przy użyciu kalkulatora na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji;
- wyniki z publikacji *Zhou 2024* przedstawiono zgodnie ze źródłem, tj. w postaci danych o liczbie działań niepożądanych a nie liczby chorych z takimi zdarzeniami.

Odnaleziono badanie bezpośrednio porównujące MOD i PIT – badanie *HARMONY I*. Badanie to zaprojektowane było w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem PLC oraz względem MOD. Testowano hipotezę *superiority* dla porównania PIT z PLC dla pierwszorzędnego punktu końcowego, a po jej potwierdzeniu założono testowanie hipotezy *non-inferiority* dla porównania PIT vs MOD.

Nie zidentyfikowano natomiast badania bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo MOD i MET. Odnaleziono natomiast 2 randomizowane badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* oraz badanie stanowiące ich przedłużenie – publikację *Mitler 2000*, w których ocenianą interwencją stanowił modafinil, a dane zostały porównane z wynikami dla PLC. W badaniu *HARMONY I* także przedstawiono dane dla MOD i PLC.

W wyniku przeglądu systematycznego mającego na celu zidentyfikowanie badań dla MET, odnaleziono jedno badanie – *Reinish 1995*. Przeprowadzono analizę wykonalności porównania pośredniego. Biorąc pod uwagę, że okres obserwacji dla MET w badaniu *Reinish 1995* wynosił 66,5 tyg., natomiast w badaniach *HARMONY I*, *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* wynosił 8 lub 9 tygodni, przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie ww. badań dla MOD nie było możliwe.

Zdecydowano więc o przeprowadzeniu zestawienia danych dla MET pochodzących z badania *Reinish 1995* z danymi pochodzącymi z przedłużonej fazy badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, tj. publikacji *Mitler 2000* dla MOD. W publikacji *Mitler 2000* przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu. Dane te umożliwiają analizę zmiany wyników dot. skuteczności wnioskowanej interwencji w czasie. Odstąpiono tym samym od prezentacji

wyników dla PLC z badania *HARMONY I* uwzględniając również fakt, że PLC nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Biorąc natomiast pod uwagę, że do zestawienia danych MOD z MET wykorzystano dane z publikacji *Mittler 2000*, uzupełniając, w załączniku przedstawiono także wyniki MOD vs PLC dla podwójnie zaślepionej fazy badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*.

W celu wykonania zestawienia wyników dla modafinilu i metylofenidatu pochodzących z przedłużonej fazy badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, tj. publikacji *Mittler 2000* dla MOD oraz z badania *Reinish 1995*, ze względu na ograniczone dane umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MET, przyjęto założenie o przedstawieniu wszystkich możliwych wyników z badania *Reinish 1995* (uzupełnionych o informacje dot. bezpieczeństwa pochodzące z publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*¹⁹). W przypadkach, w których było to możliwe, przeprowadzono porównanie tych danych z wynikami badań dla modafiniliu. Porównanie to przedstawiono jako tabelaryczne zestawienie wyników lub w postaci opisowej, wskazując na wyniki uzyskane dla chorych stosujących MOD oraz MET. W przypadku punktów końcowych, które oceniano wyłącznie w badaniu *Reinish 1995*, a których nie można było porównać z wynikami pochodzącymi z badania *Mittler 2000*, przedstawiano dane z publikacji *Reinish 1995*, jako dodatkowe uzupełnienie informacji dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa MET. Wówczas prezentowano je w porównaniu z grupą kontrolną z badania, tj. z chorymi stosującymi selegilinę. W analizie nie uwzględniano wyników wyłącznie dla SEL, gdyż nie stanowi ona komparatora w niniejszej analizie.

¹⁹ wykorzystano dane pochodzące z dokumentu *FDA Ritalin® label*, ponieważ wskazanie rejestracyjne tego produktu leczniczego obejmuje także narkolepsję, natomiast wskazanie rejestracyjne metylofenidatu w przypadku ChPL *Concerta®* i ChPL *Medikinet®* obejmuje wyłącznie dzieci z ADHD

4. Ocena skuteczności modafinilu względem pitolisantu na podstawie badania *HARMONY I*

Ocena skuteczności modafinilu względem pitolisantu u chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *HARMONY I* (publikacja *Dauvilliers 2013*, dokument *EMA AR 2015*).

W ramach oceny skuteczności MOD przedstawiono następujące punkty końcowe:

- nadmierna senność w ciągu dnia;
- epizody katapleksji;
- czujność i uwaga;
- ocena nasilenia objawów narkolepsji²⁰;
- jakość życia.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *HARMONY I* była ocena zmian w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w czasie 8. tygodni. Dla porównania PIT vs MOD dla ww. punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*. Ze względu na charakter badania nie była możliwa zmiana wnioskowania na porównanie MOD vs PIT, dlatego też dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz punktów końcowych, dla których podano wynik jako średnią geometryczną, w niniejszej analizie przedstawiono wynik dla porównania pitolisantu względem modafinilu obliczony przez autorów badania.

Dane brakujące uzupełniano na podstawie metody LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*), tj. wartość końcową obliczano jako średnią dwóch ostatnich znanych wartości.

Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, chyba że zaznaczono inaczej.

Należy podkreślić, że badanie *HARMONY I* zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem PLC oraz względem MOD. Testowano hipotezę

²⁰ jak wskazali autorzy badania, odnotowano niewielką liczbę innych parametrów ocenianych w dziennikach wypełnianych przez chorego dot. snu (m.in. halucynacje, problemy ze snem), co uniemożliwiło wykonanie porównania między grupami

superiority dla porównania PIT z PLC dla pierwszorzędowego punktu końcowego, a po jej potwierdzeniu założono testowanie hipotezy *non-inferiority* dla porównania PIT vs MOD. Wyniki porównań przedstawionych w niniejszej analizie dotyczą więc porównania PIT vs MOD i biorąc pod uwagę charakter badania oraz zastosowaną w nim analizę statystyczną, niemożliwe było obliczanie parametrów dla porównania MOD vs PIT. Istotne jest jednak, że uzyskane wyniki są zgodne z wnioskowaniem przedstawionym w opracowaniu wtórnym *Lehert 2020*, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 16.6.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

4.1. Nadmierna senność w ciągu dnia

4.1.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HARMONY I* stanowiła zmiana w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania.

Ze względu na charakter *non-inferiority* badania *HARMONY I* dla porównania PIT vs MOD nie jest możliwa zmiana wnioskowania na porównanie MOD vs PIT. Dlatego też wyniki dot. oceny nadmiernej senności w ciągu dnia przedstawiono dla porównania PIT vs MOD.

Średnia różnica dla porównania pitolisant vs modafinil wyniosła 0,12 (95% CI: -2,5; 2,7), co świadczy o braku istotności statystycznej i odrzuceniu hipotezy *non-inferiority* ustalonej w oparciu o margines równoważności wynoszący 2 [EMA AR 2015].²¹

Warto zaznaczyć, że mimo odrzucenia hipotezy *non-inferiority* średnia redukcja wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania była zbliżona w grupie MOD oraz PIT i wyniosła -6,9 w grupie MOD oraz -5,8 w grupie PIT.

Niewielka liczba wystąpień innych objawów zebranych w dzienniczkach snu (omamy, napady snu i ciężka senność) wykluczały jakiegokolwiek formalne porównanie grup.

²¹ dodatkowo przeprowadzono porównanie z 6 badaniami RCT dla modafinilu i badaniem *Harmony I*, ocenie poddano ESS i MWT. Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność pitolisantu w odniesieniu do EDS, gdy jest stosowany w dawce do 40 mg/dobę, ma taką samą wielkość jak modafinilu [EMA AR 2015].

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 7.
Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania PIT vs MOD na podstawie badania HARMONY I

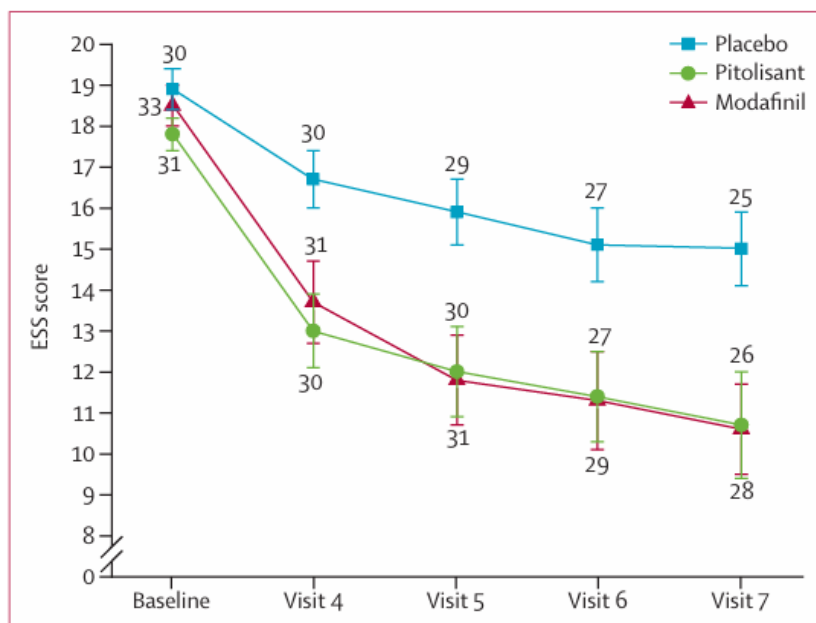
Badanie (publikacja)	OBS	PIT		MOD		MD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)***	N	Średnia (SD)***	N		
Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS [punkty]							
HARMONY I (Dauvilliers 2013)	8 tyg.	-5,8 (6,2)	31	-6,9 (6,2)	33	0,12 (-2,5; 2,7)^	NIE p=0,250

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

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

Rysunek 3.
Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania HARMONY I



Źródło: HARMONY I (Dauvilliers 2013)

4.1.2. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS

W ramach badania HARMONY I przeprowadzono również analizę *post-hoc*, w której oceniano częstość występowania odpowiedzi w skali ESS. Odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie ≤ 10

punktów w skali ESS w 8. tygodniu badania, tj. odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów.

Odnotowano zbliżoną częstość występowania odpowiedzi w skali ESS_k ≤10 w grupie MOD i PIT (odpowiednio 45,5% i 45,2%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania HARMONY I

Badanie (publikacja)	OBS	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ESS _k ≤10 punktów*								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8. tyg.	15 (45,5)	33	14 (45,2)	31	1,01 (0,38; 2,71)	-0,003 (-0,24; 0,25)	NIE

4.2. Epizody katapleksji

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

W badaniu *HARMONY I* oceniano również zmianę w częstości występowania epizodów katapleksji podczas doby. Wynik wyrażono jako iloraz średnich geometrycznych.

Zmianę w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji obserwowano w obu grupach, przy czym zmiana w grupie MOD była większa i wyniosła DCR_{k/p}=0,64 w grupie MOD i DCR_{k/p}=0,38 w grupie PIT.

Analizę dla dobowej zmiany częstości występowania epizodów katapleksji przedstawiono dla porównania PIT względem MOD, co wynika z podejścia autorów badania – w publikacji przedstawiono wynik rR dla takiego porównania uzyskanego na podstawie quasi-modelu regresji Poissona. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 9.

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

Badanie (publikacja)	OBS	PIT		MOD		rR (95% CI)*	IS**
		Iloraz średnich (GSD)***	N&	Iloraz średnich (GSD)***	N&		
Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji [^]							
<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	8 tyg.	0,38 (b/d)	20	0,64 (b/d)	23	0,54 (0,24; 1,23) ^{^^}	NIE p=0,138

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

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

***zmiana ($DCR_{k/p}$) została obliczona w badaniu jako iloraz wartości (średnich geometrycznych²²) z końca (DCR_k ; między 49. a 56. dniem badania) i z początku (DCR_p) badania

[^]analiza *post-hoc*

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

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

4.3. Czujność i uwaga

W badaniu *HARMONY I* oceniano zmianę w czujności na podstawie testu MWT, w ramach którego mierzono zdolność chorych do pozostania w stanie czuwania wyrażonego w minutach. Test trwał 40 minut.

Zgodnie z podejściem autorów badania, analizę czujności i uwagi przedstawiono dla porównania PIT względem MOD.

Czujność oceniana na podstawie testu MWT w 8. tygodniu badania uległa poprawie w obu badanych grupach względem wartości początkowych, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy również podkreślić, że w grupie MOD obserwowano większą poprawę niż w grupie PIT.

W badaniu przeprowadzono ocenę uwagi na podstawie testu SART, w ramach którego oceniano liczbę błędów NO-GO (liczba nieprawidłowych naciśnień przycisku w teście SART) oraz GO (liczba pominiętych naciśnień klawisza w teście SART). Wynik testu SART stanowią

²² ponieważ w tekście publikacji *Dauvilliers 2013* nie wskazano jakie średnie obliczano, uznano iż obliczano średnie geometryczne, na co wskazują dane z tabeli 2., dane z dokumentu *EMA AR 2015* (s. 99) oraz analogia do wyników WCR z badania *HARMONY CTP*

trzy wartości dla różnych błędów: wynik NO-GO, wynik GO oraz suma tych 2 ocen (łącznie liczba błędów).

W badanych grupach zaobserwowano porównywalną poprawę uwagi w 8. tygodniu badania względem wartości początkowych, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla żadnego z wyników w teście SART.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 10.

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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	PIT		MOD		Ratio (95% CI)*	IS**
			Iloraz średnich (GSD)***	N	Iloraz średnich (GSD)***	N		
Zmiana w czujności na podstawie testu MWT²³ [min.]								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	Wynik ogółem	1,32 (b/d)	31	1,72 (b/d)	33	0,77 (0,52; 1,13)	NIE p=0,173
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART²⁴ [liczba błędów]								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	SART-NO-GO	0,82 (b/d)	31	1,0 (b/d)	33	0,97 (0,81; 1,17)	NIE p=0,765
		SART-GO	0,6 (b/d)	31	0,76 (b/d)	33	0,77 (0,54; 1,20)	NIE p=0,141
		Wynik ogółem	0,8 (b/d)	31	1,0 (b/d)	33	0,90 (0,71; 1,14)	NIE p=0,370

*wartość przedstawiona przez autorów badania

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

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

4.4. Ocena nasilenia objawów narkolepsji

W badaniu *HARMONY I* oceniano również nasilenie objawów narkolepsji u chorych za pomocą skali CG-C oraz PGO. Wyniki przedstawiono jako zmiana w 8. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych.

²³ w teście MWT (trwającym 40 min) mierzono zdolność do pozostania w stanie czuwania w minutach.

²⁴ Test SART zawiera trzy wyniki dla różnych błędów: liczba naciśnień przycisku nieprawidłowo (NO-GO), liczba pominiętych naciśnień klawisza (GO) oraz suma tych 2 ocen (łącznie liczba błędów).

W obu grupach zaobserwowano poprawę w skali CGI-C w 8. tygodniu badania.

Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C dla domeny oceniającej katapleksję był porównywalny w obu grupach.

Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C dla domeny oceniającej EDS był wyższy w grupie MOD niż w grupie PIT, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poprawę wyniku wg skali PGO odnotowano u tego samego odsetka chorych (85,7%) w obu grupach.

Różnice między grupami dla porównania MOD vs PIT nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Częstość występowania poprawy w nasileniu objawów narkolepsji dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję*								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	8 (28,6)	28	9 (34,6)	26	0,76 (0,24; 2,39)	-0,06 (-0,31; 0,19)	NIE
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	24 (85,7)	28	19 (73,1)	26	2,21 (0,56; 8,68)	0,13 (-0,09; 0,34)	NIE
Poprawa wyniku w skali PGO								
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	24 (85,7)	28	24 (85,7)**	28	1,00 (0,22; 4,47)	0,00 (-0,18; 0,18)	NIE

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

**w badaniu podano odsetek wynoszący 81%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

4.5. Jakość życia

W badaniu *HARMONY I* oceniano również jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Jakość życia w 8. tyg. badania uległa poprawie względem wartości początkowych oraz była porównywalna w obu grupach. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla porównania MOD vs PIT.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 12.
Ocena jakości życia dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS ²⁵	MOD		PIT		MD (95% CI)**	IS ²⁶
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ogółem) [punkty] – wynik końcowy							
<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	8. tydz.	72,6 (16,5)	33	73,8 (17,8)	31	-1,20 (-9,62; 7,22)	NIE

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

**ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano obliczeń własnych, wynik przedstawiono jako MD (95% CI) zgodnie z wytycznymi *Cochrane Handbook [Higgins 2023]*, w których wskazano, iż MD służy do obliczenia różnic w średnich, nie wskazując czy są to średnie arytmetyczne, czy geometryczne. Wynik przedstawiono dla porównania MOD vs PIT.

²⁵ okres obserwacji

²⁶ istotność statystyczna

5. Ocena bezpieczeństwa modafinilu vs pitolisantu na podstawie badania *HARMONY I*

Analizę bezpieczeństwa modafinilu względem pitolisantu w populacji dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *HARMONY I* (publikacja *Dauvilliers 2013*, dokument *EMA AR 2015*).

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w 8. tygodniu.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Działania niepożądane

W badaniu *HARMONY I* odnotowano niewielką liczbę działań niepożądanych w obu grupach. Odnotowano 5 (15,2%) przypadków w grupie MOD i 1 (3,2%) przypadek²⁷ w grupie PIT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

²⁷ w tekście publikacji *Dauvilliers 2013* odnotowano rozbieżności względem danych zamieszczonych w Tabeli 3., które wskazują, iż odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w tekście informacje wskazują, iż były to działania niepożądane (ang. *treatment-related*) o ciężkim stopniu nasilenia; przyczyna rozbieżności nie jest znana

Tabela 13.
Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia*									
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	5 (15,2)	33	1 (3,2)	31	5,36 (0,59; 48,73)	0,12 (-0,02; 0,26)	NIE
		Dyskomfort w jamie brzusznej	1 (3,0)	33	1 (3,2)	31	0,94 (0,06; 15,67)	0,0020 (-0,09; 0,08)	NIE
		Limfadenopatia	1 (3,0)	33	0 (0,0)	31	6,95 (0,14; 351,16)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
		Nietypowe zachowanie	1 (3,0)	33	0 (0,0)	31	6,95 (0,14; 351,16)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
		Zaburzenia związane z uchem wewnętrznym	1 (3,0)	33	0 (0,0)	31	6,95 (0,14; 351,16)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
	9. tydz.*	Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	1 (3,0)	33	0 (0,0)	31	6,95 (0,14; 351,16)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE

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

**przyjęto nazewnictwo „działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia”, ponieważ bezpośrednio wynika to z opisów przedstawionych w badaniu – w badaniu jednorazowo w odniesieniu do ww. zdarzeń użyto nomenklatury „ciężkie zdarzenia niepożądane”, ale należy uznać to za błąd edytorski

5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (6,1)	33	2 (6,5)	31	0,94 (0,12; 7,08)	0,0039 (-0,12; 0,11)	NIE

5.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach, odpowiednio u 78,8% chorych w grupie MOD i 71,0% chorych w grupie PIT. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W obu grupach najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy.

U chorych w grupie MOD często obserwowano także dyskomfort w jamie brzusznej, nudności, biegunkę, zawroty głowy oraz lęk i drażliwość, natomiast u chorych w grupie PIT bezsenność, nudności oraz dyskomfort w jamie brzusznej.

Różnicę istotną statystycznie na korzyść MOD odnotowano w przypadku nieprawidłowego poziomu eozynofiliów.

Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy odnotowano jedynie u 3 (9,1%) chorych w grupie MOD.

Według autorów badania, nie odnotowano istotnych klinicznie różnic między grupami pod względem nasilenia objawów podmiotowych i ich poprawy. W badaniu nie zaobserwowano również zmian w wynikach badań krwi oraz w ocenie parametrów sercowo-naczyniowych w czasie trwania badania w żadnej z badanych grup.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	26 (78,8)	33	22 (71,0)	31	1,52 (0,49; 4,75)	0,08 (-0,13; 0,29)	n/d	NIE
		Ból głowy	6 (18,2)	33	11 (35,5)	31	0,40 (0,13; 1,28)	-0,17 (-0,39; 0,04)	n/d	NIE
		Bezsenność	0 (0,0)	33	3 (9,7)	31	0,12 (0,01; 1,18)	-0,10 (-0,21; 0,02)	n/d	NIE
		Nudności	1 (3,0)	33	2 (6,5)	31	0,45 (0,04; 5,26)	-0,03 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
		Ból lub dyskomfort w jamie brzusznej	6 (18,2)	33	2 (6,5)	31	3,22 (0,6; 17,36)	0,12 (-0,04; 0,27)	n/d	NIE
		Zwiększenie masy ciała	0 (0,0)	33	1 (3,2)	31	0,13 (0,003; 6,41)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
		Biegunka	4 (12,1)	33	1 (3,2)	31	4,14 (0,44; 39,26)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
		Drażliwość	2 (6,1)	33	1 (3,2)	31	1,94 (0,17; 22,48)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	4 (12,1)	33	1 (3,2)	31	4,14 (0,44; 39,26)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
		Lęk	2 (6,1)	33	0 (0,0)	31	7,18 (0,44; 117,46)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
<i>HARMONY I</i> (EMA AR 2015)	8. tydz.	Nieprawidłowy poziom eozynofilów	0 (0,0)	33	5 (16,1)**	31	0,11 (0,02; 0,68)	-0,16 (-0,30; -0,02)	7 (4; 50)	TAK
<i>HARMONY I</i> (Dauvilliers 2013)	9. tydz.*	Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	3 (9,1)	33	0 (0,0)	31	7,41 (0,74; 74,00)	0,09 (-0,02; 0,20)	n/d	NIE

*oceniało podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

**4 spośród tych przypadków określono jako hipoeozynofilię

5.4. Masa ciała

Na początku badania *HARMONY I* średnia masa ciała w grupie MOD wyniosła 81,0 kg, a w grupie PIT 90,9 kg. W 8. tygodniu badania masa ciała uległa zwiększeniu w obu grupach, przy czym nadal pozostawała ona nieznacznie niższa w grupie MOD niż w grupie PIT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Warto podkreślić, że w 9. tygodniu badania, podczas którego chorzy otrzymywali placebo, masa ciała również uległa zwiększeniu w obu grupach. Różnica między grupami była statystycznie znamienne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Ocena masy ciała dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania *HARMONY I*

Badanie (publikacja)	OBS	MOD		PIT		MD (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Masa ciała [kg] – wynik końcowy							
<i>HARMONY I</i> (EMA AR 2015)	8. tydz.	81,6 (17,7)	26	92,9 (23,1)	26	-11,30 (-22,49; 0,11)	NIE
	9. tydz.**	82,2 (16,9)	28	93,5 (23,2)	25	-11,30 (-22,34; -0,26)	TAK

*obliczono samodzielnie

**oceniono podczas 1-tygodniowego okresu po zakończeniu badania, podczas którego wszyscy chorzy otrzymywali PLC

6. Ocena skuteczności modafinilu względem metylofenidatu – zestawienie wyników

W ramach przeszukiwania baz medycznych przeprowadzonego w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa MOD względem MET, zidentyfikowano wyłącznie jedną publikację – *Reinish 1995*, na podstawie której możliwe było wykonanie wyłącznie zestawienia wyników.

Celem retrospektywnego, obserwacyjnego, otwartego badania *Reinish 1995* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa metylofenidatu i selegiliny u dorosłych chorych na narkolepsję²⁸. W badaniu brało udział 11 chorych stosujących selegilinę w średniej dawce 24 (SD: 2,2) mg/dobę oraz 11 dopasowanych chorych stosujących MET w średniej dawce 43 (SD: 6,3) mg/dobę. Czas trwania leczenia selegiliną wynosił średnio 32,7 (SD: 8,3) tygodnia, natomiast MET 66,5 (SD: 28,1) tygodnia.

Uwzględniając metodykę badania *Reinish 1995* oraz długi okres obserwacji wynoszący 66,5 tyg. w grupie MET, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z przedłużonej fazy badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, tj. publikacji *Mitler 2000*, w której okres obserwacji wynosił 40 tyg. Należy podkreślić, że w pozostałych badaniach włączonych dla MOD okres obserwacji wynosił 8 lub 9 tygodni, dlatego zestawienie wyników z wynikami przedstawionymi w publikacji *Reinish 1995* byłoby niezasadne. Dodatkowo, ze względu na odmienne definicje punktów końcowych zastosowane w badaniu *Reinish 1995* oraz *Mitler 2000*, wyniki porównania przedstawiono w postaci opisowej. Należy także podkreślić znaczące różnice w liczbie chorych ocenianych w obydwu analizowanych badaniach - w badaniu *Mitler 2000* było to 478 chorych, natomiast MET w badaniu *Reinish 1995* stosowało 11 chorych.

W przypadku punktów końcowych ocenianych zarówno w badaniu *Mitler 2000*, jak i w badaniu *Reinish 1995*, dla których niemożliwe było dokładne zestawienie wyników w postaci tabelarycznej, przedstawiano je w sposób opisowy, wskazując na wyniki uzyskane dla chorych stosujących MOD oraz MET. Dla punktów końcowych, które oceniano wyłącznie w badaniu *Reinish 1995*, a niemożliwe było ich porównanie z wynikami pochodzącymi z badania *Mitler 2000*, przedstawiano wyniki z publikacji *Reinish 1995* – miało to na celu

²⁸ wyjątek stanowił jeden chory w wieku 17 lat stosujący selegilinę

dodatkowe uzupełnienie wyników dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa MET. W takich sytuacjach wyniki prezentowano w porównaniu z grupą kontrolną z badania – chorymi stosującymi selegilinę, czyli lek przeciwdepresyjny²⁹. Biorąc pod uwagę wymienione ograniczenia, wyniki zestawienia należy traktować z ostrożnością. Warto jednak podkreślić, że zestawienie to stanowi najlepsze źródło danych umożliwiającą wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MOD w porównaniu z MET.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe zestawienie wyników.

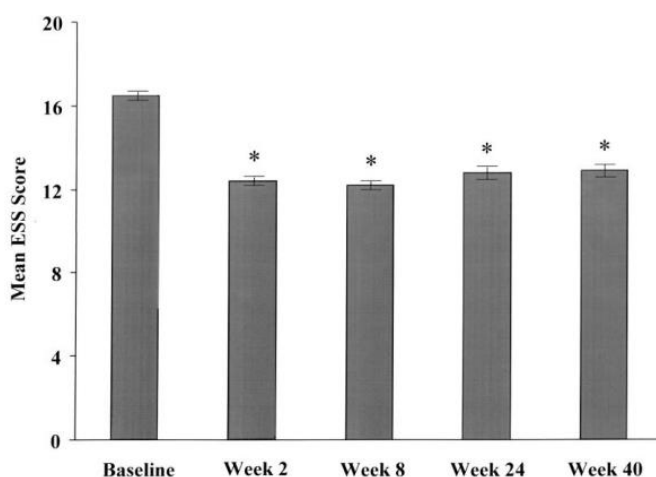
6.1. Nadmierna senność w ciągu dnia

Wyniki dot. oceny nadmiernej senności w ciągu dnia podczas stosowania MOD zostały ocenione w badaniu *Mitler 2000* na podstawie skali ESS.

Po rozpoczęciu leczenia MOD w ramach fazy przedłużonej, średnia redukcja wyniku ESS względem wartości początkowych była istotna statystycznie w 2., 8., 24. i 40. tygodniu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 4.
Średni wynik w skali ESS na podstawie badania *Mitler 2000*



* $p < 0,001$, oceniane względem wartości początkowych fazy przedłużonej badania
Źródło: Mitler 2000

²⁹ również w badaniach dla MOD dozwolone było stosowanie leków przeciwdepresyjnych zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnych

W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali ESS w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia, dlatego niemożliwe było porównanie wyników przedstawionych w tej publikacji z badaniem *Mitler 2000*. Zaprezentowano natomiast zmiany wyników względem wartości początkowych dla parametrów snu, tj.: poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu, ogólnym czasie trwania snu, wydajności snu, czy wyrażonym w procentach SPT w 1., 2., 3./4. stadium snu lub w stadium REM (ang. *rapid eye movement* – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych).

Terapia MET nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian względem wartości początkowych dla parametrów snu. Ponadto, autorzy badania *Reinish 1995* wskazali, iż zarówno czas trwania terapii, jak i stosowana przez chorych dawka MET nie miały wpływu na uzyskane wyniki dotyczące latencji REM, czy zmian w stadiach snu na godzinę.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Wyniki całonocnego badania snu z badania *Reinish 1995*

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

Badanie	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	MET				Zmiana względem wartości początkowych, MD (SD)**	IS zmiany***
			Początek badania*		Koniec badania			
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		SPT stadium REM [%]	17,6 (6,4)	11	15,9 (7,1)	11	-1,7 (b/d)	NIE

*okres, podczas którego chorzy nie stosowali żadnego leczenia

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

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

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

6.2. Ocena nasilenia objawów narkolepsji

W badaniu *Mittler 2000* nasilenie objawów narkolepsji oceniano na podstawie oceny w skali CGI-C.

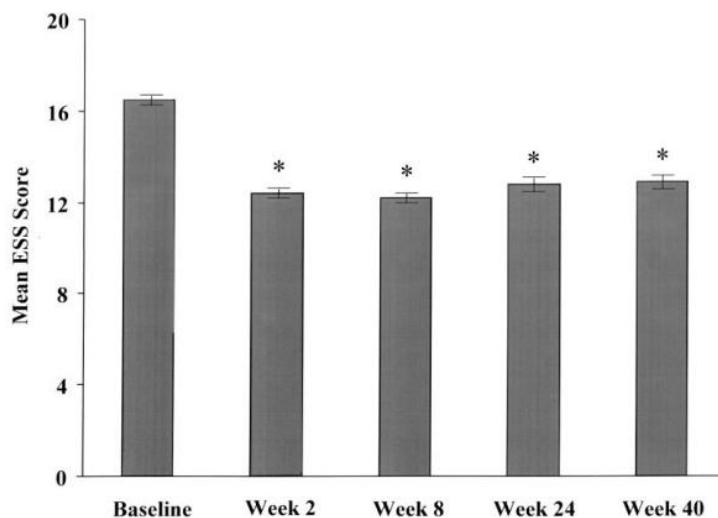
W czasie 40 tyg. stosowania MOD u większości chorych raportowano znaczną redukcję nasilenia objawów choroby ocenianych w skali CGI-C, przy czym efekty leczenia były widoczne już w 2. tygodniu fazy przedłużonej.

Odsetek chorych z poprawą w zakresie nasilenia objawów narkolepsji utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres 40-tygodniowej fazy przedłużonej. Odsetek chorych z bardzo dużą lub dużą poprawą w 2. tygodniu fazy przedłużonej badania wyniósł 49,0%, a następnie wzrósł do 58,0%, 59,0% i 58,0%, odpowiednio w 8., 24. i 40. tygodniu. Zmiana obserwowana w 40. tyg. obserwacji względem wartości w 2. tyg. fazy przedłużonej była istotna statystycznie dla każdego z analizowanych okresów obserwacji, w tym w 40. tyg. terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 5.

Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji ocenianej za pomocą skali CGI-C na podstawie badania *Mitler 2000*



*p<0,001, oceniane

względem wartości początkowych fazy przedłużonej badania

Źródło: *Mitler 2000*

W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali CGI-C w celu oceny nasilenia objawów narkolepsji, co uniemożliwia porównanie wyników z badaniem dla MOD. Możliwe było jedynie przedstawienie stopnia nasilenia objawów choroby, w tym EDS, analizowanych na podstawie subiektywnej oceny chorych. W badaniu dla MET wykazano, iż u 4 (57,1%) chorych odnotowano poprawę, natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS w subiektywnej ocenie chorych.

Dane te widoczne są w tabeli poniżej.

Tabela 18.

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

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	MET	
			n (%)	N
<i>Reinish 1995</i>	66,5 (28,1) tyg.	Poprawa w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie subiektywnej oceny	4 (57,1)	7*
		Brak zmian/pogorszenie w nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie subiektywnej oceny	3 (42,9)	7*

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

6.3. Czujność

W badaniu *Reinish 1995* przeprowadzono także analizę skuteczności MET w odniesieniu do oceny czujności na podstawie testu MWT.

Z kolei w badaniu *Mittler 2000* nie przedstawiono wyników uzyskanych przez chorych w teście MWT, przez co niemożliwe jest porównanie obu terapii w kontekście wpływu na zachowanie czujności przez chorych. Jednakże w celu przedstawienia wpływu MET na ten punkt końcowy, zdecydowano o zaprezentowaniu wyników z badania *Reinish 1995*, w którym wyniki testu MWT porównywano względem grupy chorych stosujących selegilinę.

Chorzy stosujący MET wykazywali znamienne statystycznie większą czujność w porównaniu z chorymi otrzymującymi selegilinę. Wynik w teście MWT wyniósł średnio 18,4 min. w grupie MET vs 9,4 min. w grupie chorych stosujących selegilinę. Dodatkowo w publikacji *Reinish 1995*, umieszczono informację, zgodnie z którą otrzymany wynik może częściowo odzwierciedlać błąd selekcji, gdyż 5 (45,5%) chorych z grupy SEL nie wykazało odpowiedzi lub zaobserwowano u nich brak tolerancji na wcześniejszą terapię lekami psychostymulującymi (takimi jak metylofenidate lub amfetamina) stosowanymi w leczeniu narkolepsji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 19.
Zmiana w czujności na podstawie badania *Reinish 1995*

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

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

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

6.4. Epizody katapleksji, halucynacje, paraliż przysenny, nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia

Ocena pozostałych objawów narkolepsji, takich jak epizody katapleksji, halucynacje, paraliż senny, nocne przebudzenia, nastrój, czy ogólna ocena stanu zdrowia nie była możliwa do oceny na podstawie badania *Mitrel 2000*. Jednakże w celu oceny wpływu MET na ww. objawy, przedstawiono wyniki dla porównania MET vs SEL. Odstąpiono jednakże od obliczania różnic między grupami i określania ich istotności statystycznej, gdyż jak wskazali autorzy badania *Reinish 1995*, ze względu na ograniczoną liczbę chorych w grupie MET, porównanie takie byłoby obciążone błędem.

W przypadku halucynacji, poprawę odnotowano u 1 (33,3%) chorego stosującego MET, natomiast pogorszenie/brak zmian u 2 (66,7%) chorych. Ocena paraliżu przysennego wykazała, iż poprawę lub pogorszenie/brak zmian odnotowano u takiego samego odsetka chorych stosujących MET, tj. wynoszącego 50,0%.

W porównaniu z terapią SEL, w grupie MET odnotowano niższy odsetek chorych stwierdzających poprawę w odniesieniu do katapleksji (25,0% chorych w grupie MET vs 50,0% chorych w grupie SEL), ocenie halucynacji hipnagogicznych (33,3% chorych w grupie MET vs 66,7% chorych w grupie SEL), ocenie nocnych przebudzeń (20,0% chorych w grupie MET vs 80,0% chorych w grupie SEL), czy nastroju (żaden z chorych w grupie MET vs 54,5% chorych w grupie SEL).

Jedynie w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia zaobserwowano wyższy odsetek chorych, którzy określili swój stan jako poprawę w grupie MET (85,7%) w porównaniu z chorymi stosującymi SEL (72,7%). Ponadto, w przypadku oceny paraliżu przysennego częstość występowania poprawy wyniku była podobna w obu grupach (50,0% chorych w grupie MET vs 55,6% chorych w grupie SEL).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Częstość występowania poprawy w wybranych objawach narkolepsji tj.: epizodów katapleksji, halucynacji, paraliżu przysennego, nocnych przebudzeń, nastroju, ogólnej oceny stanu zdrowia na podstawie badania *Reinish 1995*

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy		MET		SEL	
				n (%)	N	n (%)	N
<i>Reinish 1995</i>	MET: 66,5 (28,1) tyg.; SEL: 32,7 (8,3)	Subiektywna ocena katapleksji	Poprawa	1 (25,0)	4*	5 (50,0)	10**
			Brak zmian/pogorszenie	3 (75,0)	4*	5 (50,0)	10**
		Subiektywna ocena halucynacji hipnagogicznych	Poprawa	1 (33,3)	3***	6 (66,7)	9^
			Brak zmian/pogorszenie	2 (66,7)	3***	3 (33,3)	9^
		Subiektywna ocena paraliżu przysennego	Poprawa	2 (50,0)	4^^	5 (55,6)	9^
			Brak zmian/pogorszenie	2 (50,0)	4^^	4 (44,4)	9^
		Subiektywna ocena nocnych przebudzeń	Poprawa	1 (20,0)	5§	6 (54,5)	11
			Brak zmian/pogorszenie	4 (80,0)	5§	5 (45,5)	11
		Subiektywna ocena ogólnego stanu zdrowia	Poprawa	6 (85,7)	7§§	8 (72,7)	11
			Brak zmian/pogorszenie	1 (14,3)	7§§	3 (27,3)	11
		Subiektywna ocena nastroju	Poprawa	0 (0,0)	7§§	6 (54,5)	11
			Brak zmian/pogorszenie	7 (100,0)	7§§	5 (45,5)	11

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

** 10 (90,9%) z 11 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji, raportowało objawy katapleksji przed rozpoczęciem terapii SEL

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

^9 (81,8%) z 11 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji, raportowało halucynacje/ paraliż przysenny przed rozpoczęciem terapii SEL

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

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

§§liczba chorych, którzy wypełnili kwestionariusz dot. oceny objawów narkolepsji

7. Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem metylofenidatu – zestawienie wyników

W ramach przeszukiwania baz medycznych przeprowadzonego w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa MOD względem MET, zidentyfikowano wyłącznie jedną publikację – *Reinish 1995*, na podstawie której możliwe było wykonanie wyłącznie zestawienia wyników.

Uwzględniając metodykę badania *Reinish 1995* oraz długi okres obserwacji wynoszący 66,5 tyg. w grupie MET, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z przedłużonej fazy badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, tj. publikacji *Mitler 2000*, w której okres obserwacji wynosił 40 tyg. Należy podkreślić, że w pozostałych badaniach włączonych dla MOD okres obserwacji wynosił 8 lub 9 tygodni, dlatego zestawienie wyników z wynikami przedstawionymi w publikacji *Reinish 1995* byłoby niezasadne. Wyniki porównania przedstawiono w postaci opisowej. W celu opisu bezpieczeństwa MET wykorzystano także dane opublikowane w dokumencie *FDA Ritalin® label*³⁰, a także dane z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017*, włączonego we wcześniejszym etapie wyszukiwania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższym podrozdziale.

7.1. Profil bezpieczeństwa

W badaniu *Mitler 2000* po 40. tygodniu leczenia MOD był dobrze tolerowany. Z powodu zdarzeń niepożądanych z badania wycofało się 43 (9,0%) spośród 478 chorych. Jednakże zdarzenia niepożądane wystąpiły w większości w nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

W grupie chorych otrzymujących MOD 200 mg do najczęściej raportowanych AE zaliczono: ból głowy (34,7% chorych), zakażenie (15,0% chorych) oraz nerwowość i lęk (po 10,2% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (36,6% chorych), zakażenie (22,2% chorych), nieżyt nosa (12,6% chorych), niestrawność (11,6% chorych) oraz ból (11,3% chorych).

³⁰ wykorzystano dane pochodzące z dokumentu *FDA Ritalin® label*, ponieważ wskazanie rejestracyjne tego produktu leczniczego obejmuje także narkolepsję, natomiast wskazanie rejestracyjne metylofenidatu w przypadku ChPL Concerta® i ChPL Medikinet® obejmuje wyłącznie dzieci z ADHD

W grupie MOD 200 mg najczęściej zgłaszanymi TEAE (występującymi u $\geq 2,5\%$ chorych) były: ból głowy (12,2% chorych), oraz nerwowość (9,5% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (10,3% chorych), a pozostałe TEAE występowały z częstością nie wyższą niż 4,1%.

W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono informacji na temat odsetków chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania MET. W związku z tym niemożliwe było zestawienie wyników dla porównania MOD vs MET. W publikacji umieszczono jedynie informację, że obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny stopień nasilenia oraz że u chorych najczęściej występowały utrata łaknienia i ból głowy.

Na podstawie przeglądu systematycznego *Kallweit 2017*, który został włączony do niniejszej analizy, wykazano, iż u chorych stosujących MET występują także tachykardia, nadciśnienie tętnicze, potliwość, kołatanie serca, drażliwość, nadpobudliwość, wahania nastroju, utrata masy ciała, jadłowstręt i bezsenność. Często obserwuje się także rozwój tolerancji na lek.

W dokumencie *FDA Ritalin® label* opublikowanym w 2023 roku również wspomniano o wysokim potencjale uzależniającym i możliwości nadużycia metylofenidatu. Jest to istotne, ponieważ nadużywanie MET może prowadzić do jego przedawkowania, a nawet zgonu. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza jego przewlekłe stosowanie. Z tego powodu konieczne jest dokładne obserwowanie chorych pod kątem wystąpienia niepokojących objawów, wskazujących na powstanie uzależnienia.

W dokumencie FDA wskazano także na następujące ostrzeżenia i środki ostrożności dot. stosowania MET:

- ryzyko dla chorych z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi – u chorych ze strukturalnymi nieprawidłowościami serca lub innymi poważnymi chorobami serca, leczonych stymulantami ośrodkowego układu nerwowego w rekomendowanych dawkach raportowano nagły zgon. W związku z powyższym należy unikać stosowania MET u chorych ze stwierdzonymi poważnymi strukturalnymi zaburzeniami czynności serca, kardiomiopatią, poważną arytmia serca, chorobą wieńcową lub inną poważną chorobą serca;
- wzrost ciśnienia krwi i tętna – chorych stosujących MET należy monitorować pod kątem wystąpienia nadciśnienia i częstoskurczu;
- zaburzenia psychiczne – u chorych z psychozą podawanie MET może zaostrzyć objawy zaburzeń zachowania i myślenia, ponadto stosowanie MET może indukować

wystąpienie epizodów maniakalnych u chorych z afektywną chorobą dwubiegunową oraz wystąpienie nowych objawów psychiatrycznych lub maniakalnych. W związku z powyższym przed zastosowaniem MET należy ocenić chorych pod kątem czynników ryzyka wystąpienia epizodu maniakalnego (np. współistniejące lub występujące w przeszłości objawy depresyjne lub samobójstwo / choroba afektywna dwubiegunowa / depresja występująca w wywiadzie rodzinnym);

- priapizm – w związku ze stosowaniem MET zgłaszano przypadki długotrwałych i bolesnych erekcji, głównie podczas dłuższego stosowania lub zmiany dawki leku na wyższą oraz po odstawieniu MET. U takich chorych konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna;
- obwodowa waskulopatia, w tym objaw Raynauda – u chorych stosujących MET możliwe jest wystąpienie obwodowej waskulopatii, w tym objawu Raynauda, których następstwa obejmują owrzodzenie palców i/lub uszkodzenie tkanek miękkich. Objawy na ogół ulegały poprawie po zmniejszeniu dawki środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy, takich jak MET, lub zaprzestaniu ich stosowania. W związku z powyższym konieczna jest obserwacja chorych podczas leczenia MET, w tym obserwacja zmian palców, natomiast u chorych stosujących MET, u których wystąpią oznaki lub objawy waskulopatii obwodowej wskazana jest dalsza ocena kliniczna;
- długotrwałe zahamowanie wzrostu u dzieci – należy ściśle monitorować wzrost i masę ciała u dzieci leczonych MET, a u chorych z zahamowaniem wzrostu konieczne jest przerwanie leczenia;
- jaskra zamkniętego kąta przesączenia – chorzy leczeni MET uważani za narażonych na ryzyko wystąpienia jaskry zamkniętego kąta przesączenia (np., chorzy ze znaczną nadwzrocznością) powinni zostać zbadani przez okulistę;
- podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe i jaskra – MET należy przepisywać chorym z jaskrą zamkniętego kąta przesączenia lub nieprawidłowo podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Należy ściśle monitorować chorych leczonych MET z nieprawidłowo podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą zamkniętego kąta przesączenia;
- zaburzenia ruchowe i werbalne oraz nasilenie zespołu Tourette'a – przed rozpoczęciem stosowania MET należy przeprowadzić wywiad rodzinny i kliniczną ocenę chorych pod kątem występowania tików lub zespołu Tourette'a. Ponadto, należy regularnie monitorować chorych leczonych MET pod kątem nasilenia tików lub zespołu Tourette'a i przerwać leczenie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane przedstawione w *FDA Ritalin® label*, które były raportowane podczas stosowania MET w ramach badań klinicznych, jak również raportowane spontanicznie i opisane w literaturze. Uwzględniając fakt, że działania te były zgłaszane dobrowolnie przez populację o niepewnej wielkości, nie zawsze było możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek. Należy także pamiętać, że produkt leczniczy *Ritalin®* wskazany jest również do stosowania u chorych z populacji pediatrycznej i u dorosłych chorych na ADHD, przez co wymienione działania niepożądane mogły obejmować też tę grupę chorych.

Tabela 21.

Działania niepożądane występujące u chorych leczonych metylofenidatem na podstawie dokumentu *FDA Ritalin® label* – dane przedstawione dla produktu leczniczego *Ritalin®* oraz innych produktów zawierających metylofenidat

	MET
	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne oraz obrzęk uszu, reakcje pęcherzowe, łuszczenie się skóry, wykwit skórny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie przyrostu masy ciała i wzrostu w czasie długotrwałego stosowania u dzieci
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, lęk, niepokój, pobudzenie, psychoza (czasami z omamami wzrokowymi i czuciowymi), obniżony nastrój, depresja, labilność, mania, dezorientacja i wpływ na libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, drżenie, dyskineza, w tym ruchy choreoatetotyczne, senność, drgawki, zaburzenia naczyniowo-mózgowe (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowie i choroby naczyniowe mózgu), zespół serotoninowy w połączeniu stosowania MET z lekami serotoninergicznymi, migreny, tiki ruchowe i werbalne
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie, trudności w akomodacji, podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, zwiększone ciśnienie śródgałkowe
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca, zwiększone ciśnienie krwi, zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, nagły zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego, bradykardia, skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	Marznięcie części dystalnych ciała, objaw Raynauda
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, ból gardła i krtani, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, od wzrostu aktywności transaminaz do ciężkiego uszkodzenia wątroby

	MET
	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, wypadanie włosów na głowie, rumień wielopostaciowy, plamica małopłytkowa, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wykwity polekowe o stałej lokalizacji
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, skurcze mięśni, rabdomioliza, ból mięśni, drżenie mięśni, szczękocisk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała (u dorosłych chorych na ADHD)

8. Ocena długookresowej skuteczności modafinilu względem placebo na podstawie badania *Mitler 2000*

Ocenę długookresowej skuteczności MOD 200 mg i MOD 400 mg względem PLC przedstawiono na podstawie badania *Mitler 2000*, stanowiącego otwartą fazę przedłużoną badań *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000*.

Okres obserwacji w badaniu *Mitler 2000* obejmował 40 tygodni.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- nadmierna senność w ciągu dnia;
- ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji;
- jakość życia.

Do fazy przedłużonej badania włączano chorych, którzy ukończyli etap podwójnie zaślepiony jednego z dwóch badań macierzystych, tj. badania *Fry 1998* lub *US MNMSG 2000*.

Do fazy przedłużonej badania mogli zostać włączeni również chorzy, którzy zostali utraceni z badań macierzystych z powodów innych niż działania niepożądane lub brak przestrzegania zaleceń a dla których dostępne były ≥ 2 oceny skuteczności leczenia po ocenie początkowej.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

8.1.1. Nadmierna senność w ciągu dnia – faza przedłużona

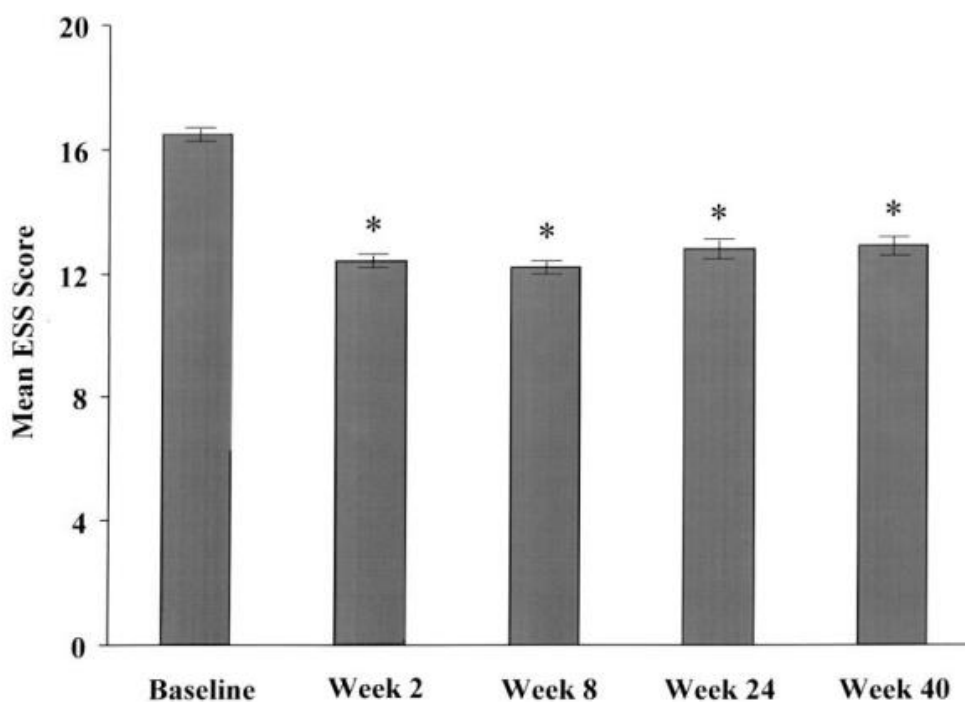
8.1.1.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

Po rozpoczęciu leczenia MOD w ramach fazy przedłużonej, średnia redukcja wyniku ESS względem wartości początkowych była istotna statystycznie w 2., 8., 24. i 40. tygodniu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 6.

Średni wynik w skali ESS na podstawie badania *Fry 1998 i US MNMSG 2000* – faza przedłużona



* $p < 0,001$, oceniane względem wartości początkowych fazy przedłużonej badania

Źródło: *Mitler 2000*

8.1.1. Ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji – faza przedłużona

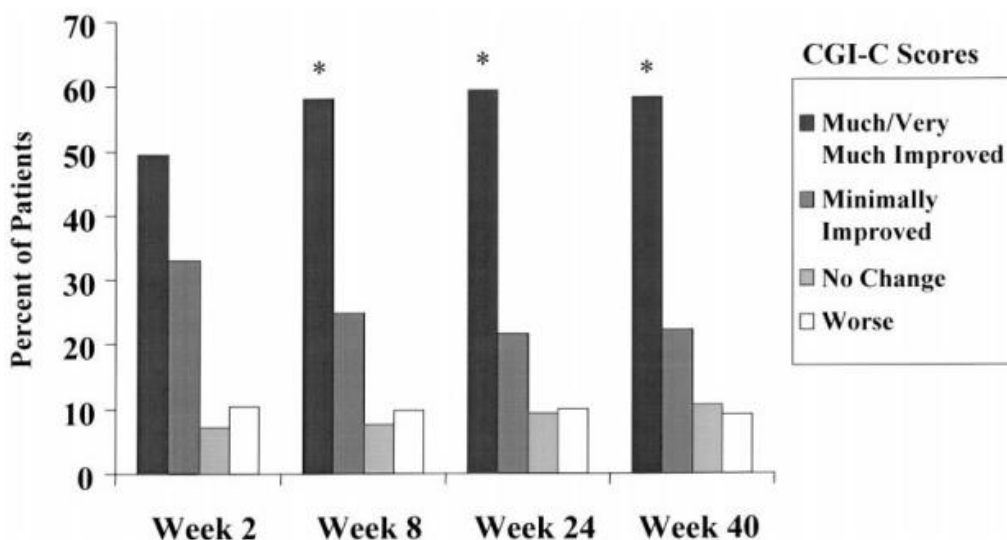
Podczas stosowania MOD w czasie 40 tyg. fazy przedłużonej obserwowano znaczną redukcję nasilenia objawów choroby u większości chorych, przy czym efekty leczenia były widoczne już w 2. tygodniu fazy przedłużonej.

Odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa w zakresie nasilenia objawów narkolepsji utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres 40-tygodniowej fazy przedłużonej. Odsetek chorych ze bardzo dużą lub dużą poprawą w 2. tygodniu fazy przedłużonej badania wyniósł 49,0%, a następnie wzrósł do 58,0%, 59,0% i 58,0%, odpowiednio w 8., 24. i 40. tygodniu. Zmiana względem wartości w 2. tyg. fazy przedłużonej była istotna statystycznie dla każdego z trzech okresów obserwacji.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 7.

Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji ocenianej za pomocą skali CGI-C na podstawie badania *Fry 1998 i US MNMSG 2000* – faza przedłużona



*p<0,001, oceniane względem wartości w 2. tygodniu fazy przedłużonej badania
Źródło: Mitler 2000

8.1.1. Jakość życia – faza przedłużona

W 40. tygodniu fazy przedłużonej wyniki w skali SF-36 były wyższe względem wartości początkowej (tj. końca fazy podwójnie zaślepionej) we wszystkich domenach kwestionariusza SF-36, z wyjątkiem zmiany w ocenie bólu ciała, co wskazuje na znaczącą poprawę jakości życia u chorych stosujących MOD w perspektywie długookresowej. Obserwowano również poprawę w sumarycznej ocenie zdrowia fizycznego i psychicznego.

Istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych obserwowano w przypadku 6 z 8 analizowanych domen kwestionariusza SF-36 (p-wartość <0,001). Największą poprawę obserwowano w przypadku oceny ograniczenia w rolach ze względu na problemy fizyczne, żywotności, funkcjonowaniu społecznym oraz ograniczenia w rolach społecznych ze względu na problemy emocjonalne.

Zgodnie z publikacją *Beusterien 1999* dane dotyczące jakości życia były zbierane od 412 chorych, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej badania. Wszystkie istotne statystycznie poprawy jakości życia, które obserwowano w 9 tyg. etapu podwójnie zaślepienego badania względem wartości początkowych w grupach stosujących modafinil od początku badania utrzymywały się również przez okres przedłużony badania.

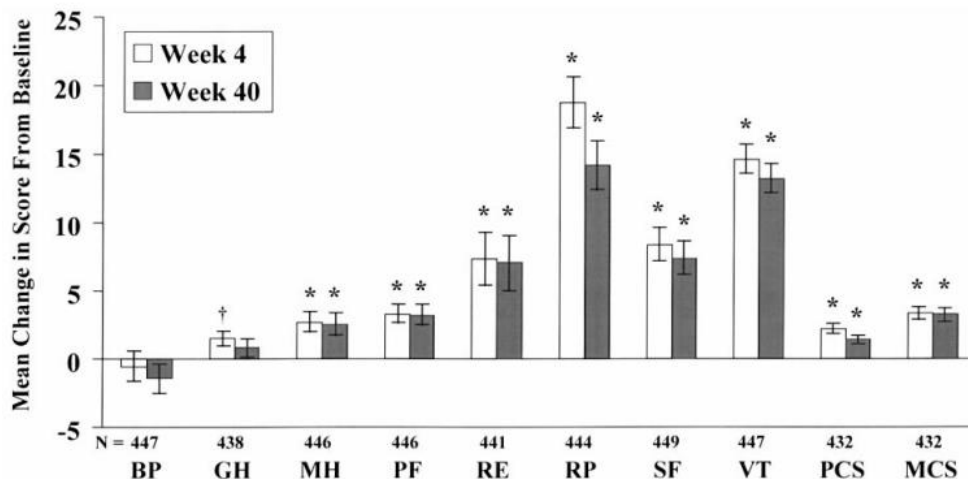
W grupie, która przyjmowała PLC podczas fazy zaślepionej badania obserwowano istotną statystycznie poprawę w ocenie jakości życia w każdej ze skal względem wartości początkowych ($p < 0,05$), z wyjątkiem poprawy ograniczeń roli z powodu problemów emocjonalnych.

Nie obliczano samodzielnie różnicy przez brak możliwości odtworzenia metody statystycznej wykorzystanej przez autorów badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 8.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 – faza przedłużona



BP, ang. *bodily pain* - ból ciała; GH, ang. *general health* - ogólny stan zdrowia; MH, -ang. *mental health* - zdrowie psychiczne; PF, ang. *physical functioning* - funkcjonowanie fizyczne; RE, ang. *role functioning ± emotional* - pełnienie ról, ograniczenia emocjonalne; RP, ang. *role functioning ± physical* -- pełnienie ról, ograniczenia fizyczne; SF, ang. *social functioning* - funkcjonowanie społeczne; VT, ang. *vitality* - witalność; PCS, ang. *physical component summary* – sumaryczna ocena fizyczna; MCS, ang. *mental component summary* – sumaryczna ocena psychiczna

*p<0,001, oceniane względem wartości początkowej fazy przedłużonej badania

†p<0,05, oceniane względem wartości początkowej fazy przedłużonej badania

Źródło: Mitler 2000

Tabela 22.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową dla MOD na podstawie na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 – faza przedłużona

Badanie	OBS	MOD	
		Średnia (SEM)	N
Funkcjonowanie fizyczne			
Mitler 2000	40 tyg.	80,1 (1,1)	473
Ograniczenie pełnienia ról z powodu problemów fizycznych			
Mitler 2000	40 tyg.	54,9 (1,9)	473
Ocena bólu ciała			
Mitler 2000	40 tyg.	73,5 (1,1)	473
Ogólna ocena zdrowia			
Mitler 2000	40 tyg..	68,8 (1,0)	473
Witalność			
Mitler 2000	40 tyg.	45,6 (1,1)	473

Badanie	OBS	MOD	
		Średnia (SEM)	N
Funkcjonowanie społeczne			
<i>Mitler 2000</i>	40 tyg.	71,6 (1,2)	473
Ograniczenie pełnienia ról społecznych z powodu problemów emocjonalnych			
<i>Mitler 2000</i>	40 tyg.	68,0 (1,8)	473
Ocena zdrowia psychicznego			
<i>Mitler 2000</i>	40 tyg.	70,3 (0,9)	473
Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego			
<i>Mitler 2000</i>	40 tyg.	46,8 (0,5)	473
Sumaryczna ocena zdrowia psychicznego			
<i>Mitler 2000</i>	40 tyg.	45,4 (0,5)	473

9. Ocena długookresowego bezpieczeństwa modafinilu względem placebo na podstawie badania *Mitler 2000*

Ocenę długookresowego bezpieczeństwa MOD 200 mg i MOD 400 mg względem PLC przedstawiono na podstawie badania *Mitler 2000*, stanowiącego otwartą fazę przedłużoną badań *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000*.

Okres obserwacji w badaniu *Mitler 2000* obejmował 40 tygodni.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- AE (AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$);
- TEAE (TEAE, które wystąpiły u $\geq 2,5\%$).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali MOD / PLC.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

9.1.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – faza przedłużona

W badaniu *Mitler 2000* zdarzenia niepożądane oraz TEAE raportowano dla wszystkich chorych, którzy zgłosili wystąpienie zdarzenia niepożądanego podczas otrzymywania wskazanej dawki MOD. Chorzy mogli zostać policzeni więcej niż jeden raz, jeśli doświadczyli oddzielnego wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego podczas otrzymywania różnych dawek MOD (tj. nowe zdarzenie, po ustąpieniu poprzedniego zdarzenia, po zmianie na inną dawkę MOD).

W grupie chorych otrzymujących MOD 200 mg najczęściej raportowano: ból głowy (34,7% chorych), zakażenie (15,0% chorych) oraz nerwowość i lęk (po 10,2% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (36,6% chorych), zakażenie (22,2% chorych), nieżyt nosa (12,6% chorych), niestrawność (11,6% chorych) oraz ból (11,3% chorych).

Jak wskazali autorzy publikacji, w większości przypadków częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od przyczyny i związanych z leczeniem) nie wydawała się znacząco różnić między chorymi, którzy otrzymywali PLC i MOD w okresie 9 tyg.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych podczas fazy przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000³¹

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		MOD 400 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Mittler 2000	40 tyg.	Zakażenie	22 (15,0)	147	86 (22,2)	388
		Objawy grypopodobne	6 (4,1)		31 (8,0)	
		Zapalenie zatok	10 (6,8)		25 (6,4)	
		Zapalenie gardła	7 (4,8)		24 (6,2)	
Zaburzenia układu immunologicznego						
Mittler 2000	40 tyg.	Reakcja alergiczna	6 (4,1)	147	17 (4,4)	388
Zaburzenia psychiczne						
Mittler 2000	40 tyg.	Nerwowość	15 (10,2)	147	23 (5,9)	388
		Depresja	8 (5,4)		25 (6,4)	
		Lęk	15 (10,2)		15 (3,9)	
Zaburzenia układu nerwowego						
Mittler 2000	40 tyg.	Ból głowy	51 (34,7)	147	142 (36,6)	388
		Katapleksja	8 (5,4)		29 (7,5)	
		Senność	5 (3,4)		19 (4,9)	
		Zawroty głowy	7 (4,8)		16 (4,1)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Mittler 2000	40 tyg.	Nieżyt nosa	9 (6,1)	147	49 (12,6)	388
		Kaszel	4 (2,7)		17 (4,4)	
Zaburzenia żołądka i jelit						
Mittler 2000	40 tyg.	Nudności	13 (8,8)	147	30 (7,7)	388
		Biegunka	6 (4,1)		15 (3,9)	
		Niestrawność	13 (8,8)		45 (11,6)	
		Suchość jamy ustnej	10 (6,8)		16 (4,1)	

³¹ wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę MOD

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		MOD 400 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
		Choroba zębów	7 (4,8)		35 (9,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Mitler 2000	40 tyg.	Ból pleców	4 (2,7)	147	23 (5,9)	388
		Ból mięśni	5 (3,4)		24 (6,2)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Mitler 2000	40 tyg.	Ból	9 (6,1)	147	44 (11,3)	388
		Przypadkowy uraz	5 (3,4)		27 (7,0)	

W grupie MOD 200 mg najczęściej zgłaszanymi TEAE były: ból głowy (12,2% chorych), oraz nerwowość (9,5% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (10,3% chorych), a pozostałe TEAE występowały z częstością nie wyższą niż 4,1%.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Częstość występowania TEAE, które wystąpiły u $\geq 2,5\%$ chorych podczas fazy przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000³²

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		MOD 400 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia psychiczne						
Mitler 2000	40 tyg.	Nerwowość	14 (9,5)	147	16 (4,1)	388
		Lęk	10 (6,8)		9 (2,3)	
		Bezsennaść	6 (4,1)		6 (1,5)	
Zaburzenia układu nerwowego						
Mitler 2000	40 tyg.	Ból głowy	18 (12,2)	147	40 (10,3)	388
		Katapleksja	5 (3,4)		10 (2,6)	
		Senność	4 (2,7)		11 (2,8)	
Zaburzenia żołądka i jelit						
Mitler 2000	40 tyg.	Nudności	7 (4,8)	147	13 (3,4)	388
		Biegunka	2 (1,4)		7 (1,8)	
		Suchość jamy ustnej	6 (4,1)		10 (2,6)	

³² wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę MOD

10. Ocena bezpieczeństwa modafinilu i pitolisantu na podstawie publikacji *Zhou 2024*

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego. W wyniku aktualizacji zidentyfikowano publikację *Zhou 2024*. W niniejszym rozdziale przedstawiono jej wyniki.

W retrospektywnym badaniu *Zhou 2024* przedstawiono wyniki bezpieczeństwa modafinilu oraz pitolisatu³³ na podstawie danych pochodzących z rejestru FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*). Rejestr ten służy jako źródło rzeczywistych danych dotyczących o działaniach niepożądanych.

Analizę danych przeprowadzono dla okresu 5 lat – gromadzono dane z lat 2019-2023.

Łącznie zidentyfikowano 101 200 chorych. Dane przedstawiono w zależności od zastosowanego podejścia do standaryzacji danych, tj.:

- kategorie układu organów (SOC);
- wyróżnienie określonej grupy terminów (HLGT);
- terminy preferowane (PT).

W badaniu nie przeprowadzono analizy porównującej badane grupy, dlatego też niniejsze wyniki mogą posłużyć jedynie do analizy ilościowej.

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- działania niepożądane ogółem, w tym:
 - najczęściej zgłaszane działania niepożądane;
- częstość działań niepożądanych wg SOC;
 - częstość psychiatrycznych działań niepożądanych wg HLGT;
 - częstość działań niepożądanych układu nerwowego wg HLGT;
- częstość innych działań niepożądanych.

³³ W publikacji przedstawiono również wyniki dla hydroksymaślanu sodu oraz solriamfetolu, które nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji. W związku z tym odstąpiono od prezentacji danych dla tych terapii.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Działania niepożądane ogółem

W rejestrze FAERS występuje siedem kategorii działań niepożądanych, uporządkowanych w kolejności od najpoważniejszych do łagodnych:

- zgon;
- zagrożenie życia;
- hospitalizacja - początkowa lub długotrwała;
- niepełnosprawność;
- wady wrodzone;
- wymagana interwencja w celu zapobieżenia trwałemu upośledzeniu;
- inne.

Na podstawie danych z rejestru FAERS wykazano, że inne zdarzenia o ciężkim nasileniu (dla MOD: 56,2% vs dla PIT: 57,3%), hospitalizacje (dla MOD: 21,2% vs dla PIT: 29,3%) były zgłaszane częściej dla chorych leczonych PIT, natomiast niepełnosprawność (dla MOD: 5,8% vs dla PIT: 4,0%) zgłaszano częściej w grupie MOD. Ponadto, wśród chorych stosujących MOD częściej niż wśród stosujących PIT zgłaszano zgon (odpowiednio 5,0% vs 1,3%) i wady wrodzone (odpowiednio 6,1% vs 0%). Dla obu terapii nie raportowano zdarzeń z kategorii „wymagana interwencja w celu zapobieżenia trwałemu upośledzeniu”.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Ogólne podsumowanie wyników dla poszczególnych kategorii działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD	PIT
			Liczba zdarzeń (%)	Liczba zdarzeń (%)
Zhou 2024	5 lat	Zgon	18 (5,0)	1 (1,3)
		Zagrożenie życia	21 (5,8)	6 (8,0)
		Hospitalizacja - początkowa lub długotrwała	77 (21,2)	22 (29,3)
		Niepełnosprawność	21 (5,8)	3 (4,0)
		Wady wrodzone	22 (6,1)	0 (0,0)
		Wymagana interwencja w celu zapobieżenia trwałemu upośledzeniu	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD	PIT
			Liczba zdarzeń (%)	Liczba zdarzeń (%)
		Inne zdarzenia o ciężkim nasileniu (istotne zdarzenia medyczne)	204 (56,2)	43 (57,3)

10.1.1. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane

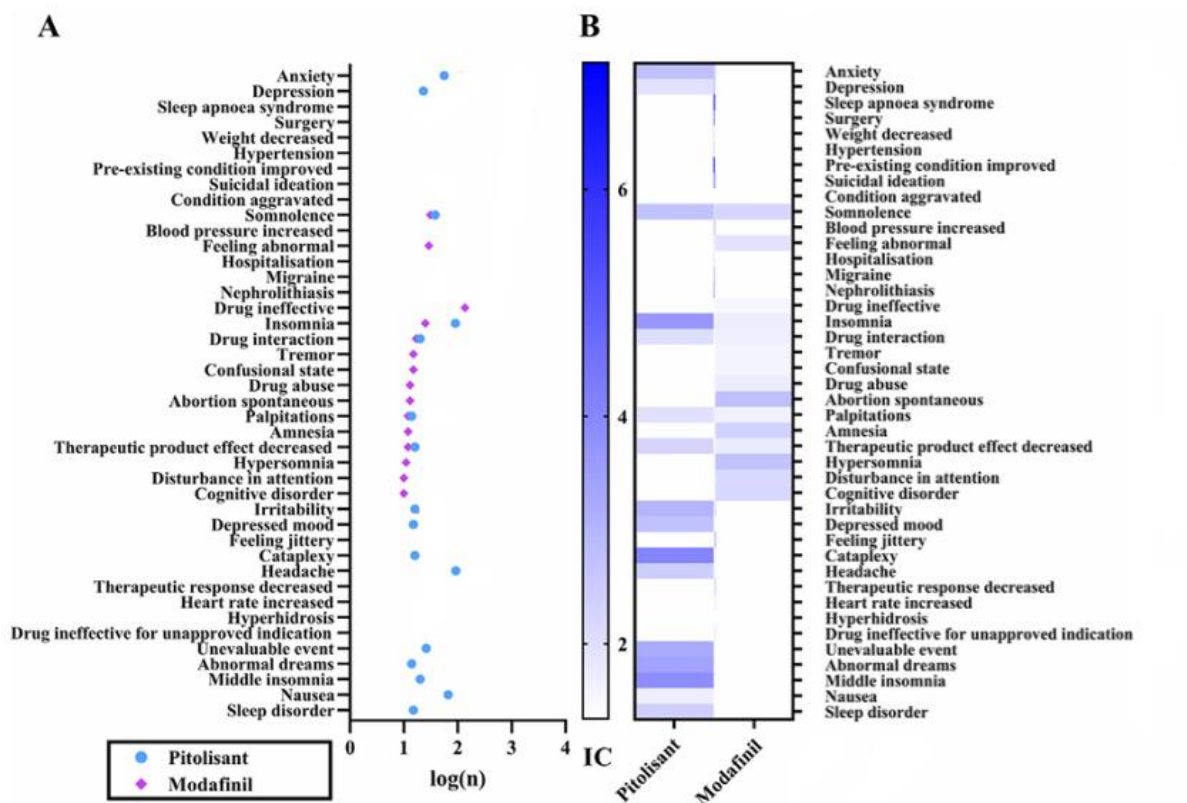
Łącznie zarejestrowano 50 sygnałów dotyczących działań niepożądanych, obejmujących skumulowaną liczbę 762 przypadków w grupie PIT oraz 72 sygnały dotyczące działań niepożądanych (632 przypadki) w grupie MOD. Porównano 15 najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych.

Wykazano przypadki związane z nieskutecznością leczenia MOD. Raportowano również wiele doniesień o bólu głowy u chorych leczonych PIT i MOD. Bezsenność występowała częściej w grupie PIT w porównaniu z MOD (Rysunek 9, A).

Powiązania między określonymi działaniami niepożądanymi i terapiami zostały zwizualizowane przy użyciu komponenty informacyjnej (IC) (Rysunek 9, B). Wyższy wynik wskazuje na silniejszą korelację pomiędzy leczeniem a działaniem niepożądanym. W przypadku PIT zgłaszano wyższe wyniki m.in. w zakresie bezsenności, senności, lęku i katapleksji. Z kolei w przypadku MOD raportowano m.in. spontaniczną aborcję, hipersomnię, zaburzenia poznawcze i nadużywanie narkotyków.

Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.

Rysunek 9.
Piętnaście najczęstszych działań niepożądanych związanych z MOD i PIT (metoda statystyczna BCPNN)



Źródło: Zhou 2024

Część A wykresu – liczba działań niepożądanych

Część B wykresu – wartość składnika informacyjnego (IC) działań niepożądanych

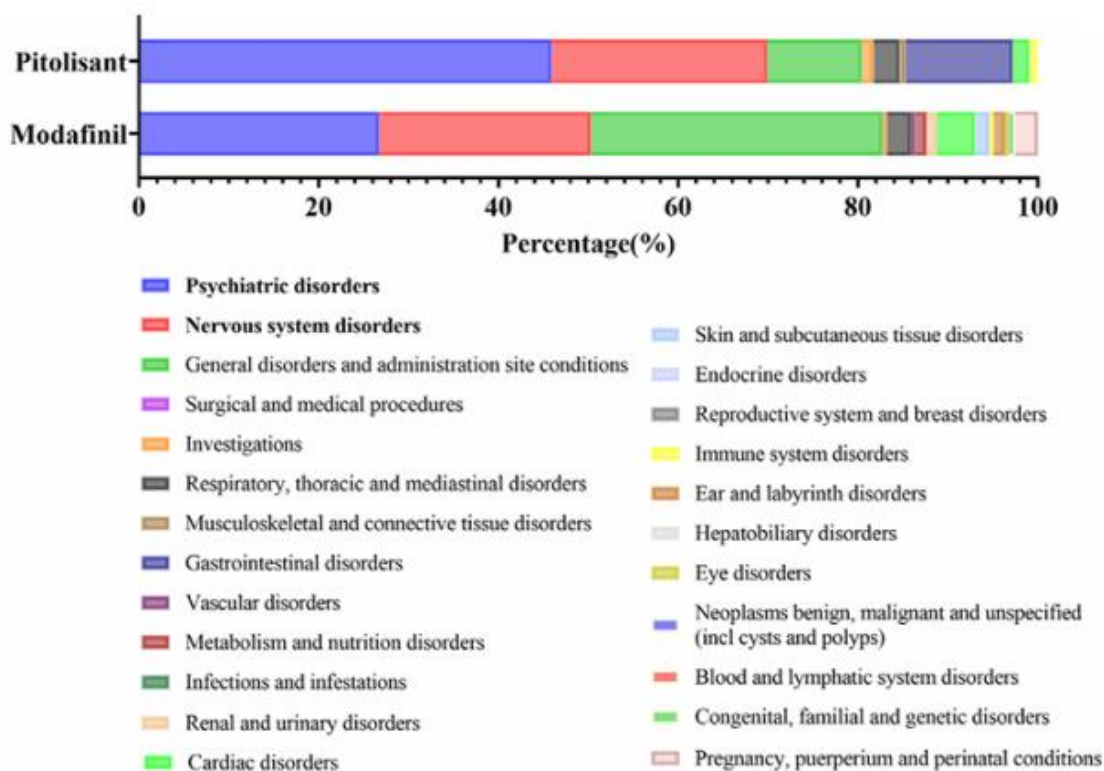
n – liczba raportowanych zdarzeń

10.2. Częstość działań niepożądanych wg SOC

Zarówno w przypadku MOD jak i PIT najczęściej zgłaszano działania niepożądane z kategorii zaburzeń psychiatrycznych oraz zaburzeń układu nerwowego. Przy czym zaburzenia psychiatryczne zgłaszano częściej w grupie PIT. Często zgłaszano również działania niepożądane z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (częściej w grupie MOD w porównaniu z grupą PIT). W grupie PIT zgłaszano również często działania dotyczące zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, a także zaburzeń kardiologicznych. Natomiast w grupie MOD wyższa była częstość raportowania działań niepożądanych w czasie ciąży i połogu oraz w okresie okołoporodowym.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 10.
Częstość działań niepożądanych wg SOC



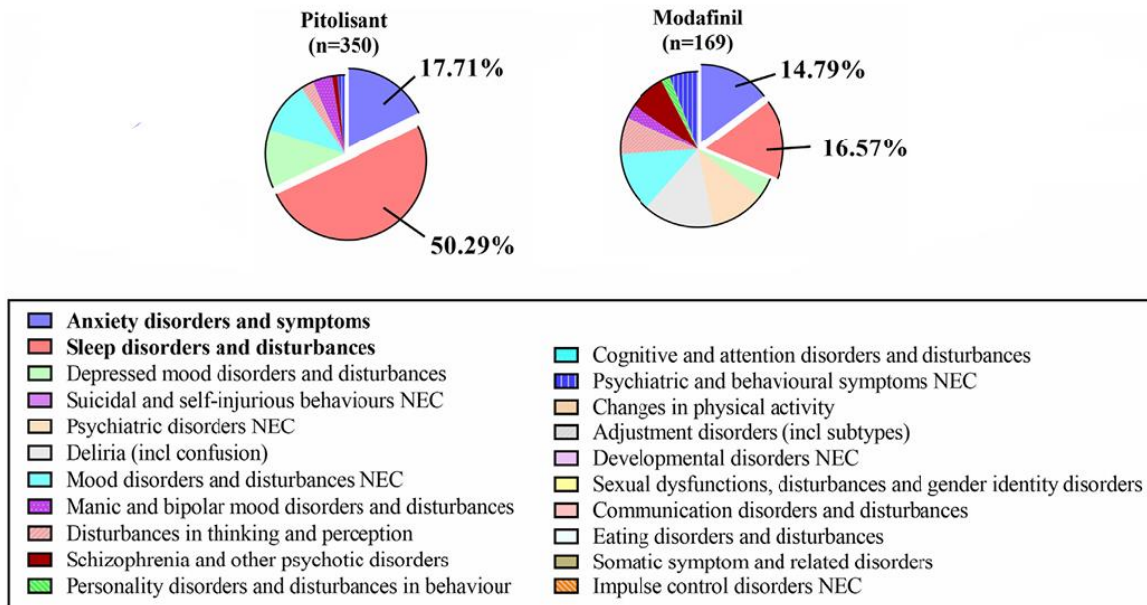
Źródło: Zhou 2024

10.2.1. Częstość psychiatrycznych działań niepożądanych wg HLGT

Szczegółowa analiza sygnałów związanych ze wszystkimi zaburzeniami psychiatrycznymi wg HLGT wykazała, że dla MOD i PIT najczęściej raportowano zaburzenia lękowe i objawy zaburzeń snu. W przypadku PIT zaburzenia snu stanowiły aż 50,3% zgłaszanych działań niepożądanych, podczas gdy u chorych poddanych terapii MOD częstość występowania tych zaburzeń wyniosła tylko ok. 17%. Częstość występowania zaburzeń lękowych dla MOD i PIT wynosiła natomiast odpowiednio 14,8% oraz 17,7%.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 11.
Częstość działań niepożądanych z kategorii zaburzeń psychiatrycznych wg HLGTT



Źródło: Zhou 2024

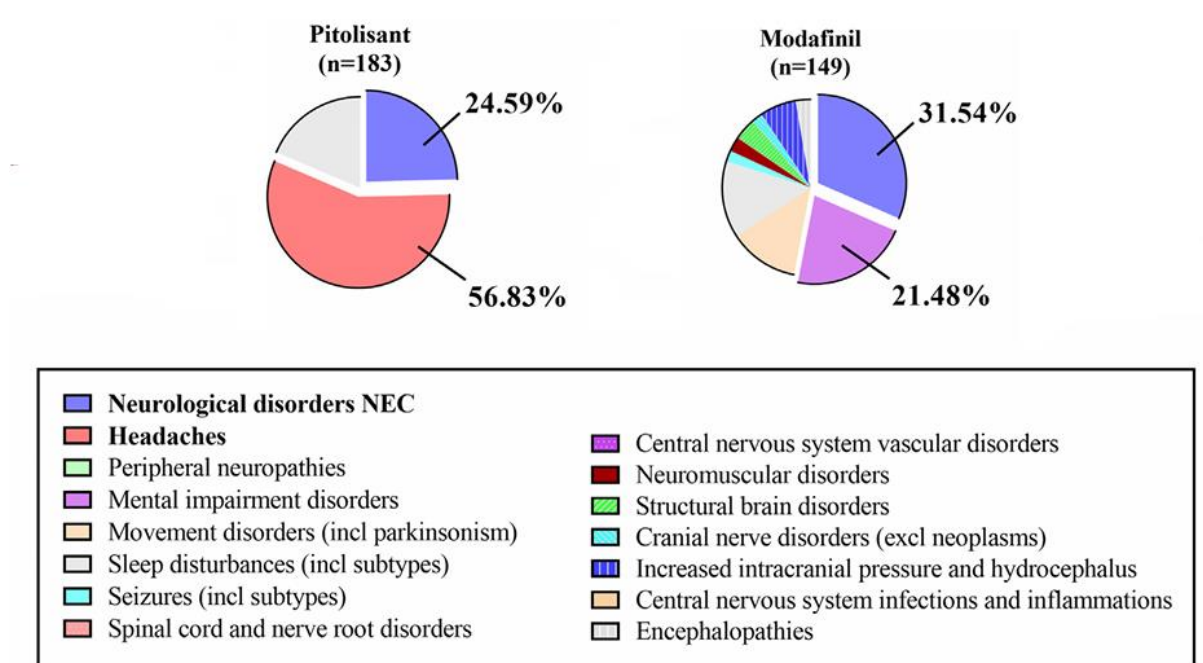
10.2.2. Częstość działań niepożądanych układu nerwowego wg HLGTT

W przypadku działań niepożądanych z kategorii zaburzeń układu nerwowego raportowano związek PIT z rozwojem zaburzeń neurologicznych nieokreślonych gdzie indziej (NEC) i bólu głowy. Ponadto wykazano silny związek PIT z występowaniem senności.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w przypadku MOD były zaburzenia neurologiczne NEC oraz zaburzenia związane z upośledzeniem umysłowym. Ponadto wykazano silny związek MOD z występowaniem zaburzeń układu nerwowego, amnezji i zaburzeń uwagi.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 12.
Częstość działań niepożądanych z kategorii zaburzeń układu nerwowego wg HLGT



Źródło: Zhou 2024

10.3. Częstość innych działań niepożądanych

Analiza danych dla podejścia do standaryzacji danych opartego na PT wskazała, że MOD wykazuje liczne, silne korelacje z występowaniem działań niepożądanych z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz z kategorii ciąży, połóg i okres okołoporodowy. Wykazano, że MOD jest szczególnie powiązany z występowaniem spontanicznej aborcji i ograniczeniem wzrostu płodu³⁴.

³⁴ Zgodnie z ChPL Actimodan® modafinil nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji

11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Actimodan® przeprowadzono na podstawie dokumentu *EMA AR 2011*.

W przypadku narkolepsji korzyści ze stosowania modafinilu zostały jednoznacznie potwierdzone wynikami podwójnie zaślepionych badań klinicznych, w których analizowano zarówno obiektywne, jak i subiektywne punkty końcowe. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu uznano za pozytywny w normalnych warunkach stosowania.

Komitet EMA wskazał, jako niezbędne wdrożenie środków minimalizacji ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania MOD. Zalecono również aktualizację *Charakterystyki Produktu Leczniczego* w celu odzwierciedlenia zaobserwowanych skórnych działań niepożądanych, nadwrażliwości, zaburzeń neuropsychiatrycznych i sercowo-naczyniowych oraz dodanie przeciwwskazania do stosowania u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub arytmia serca, aby zapobiec powikłaniom w populacji chorych z tymi chorobami współistniejącymi.

Rozwój reakcji skórnych i nadwrażliwości, a także reakcji neuropsychiatrycznych wydaje się być ściśle skorelowany z dawką modafinilu. Dlatego wskazano, aby leczenie modafinilem zawsze rozpoczynać od najniższej zalecanej dawki (200 mg) i zwiększać ją do 400 mg tylko u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie. W *Charakterystyce Produktu Leczniczego* należało również wyraźnie zaznaczyć, że modafinil nie jest zalecany do stosowania u dzieci oraz w okresie ciąży i laktacji.

Zidentyfikowane, istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa, w tym reakcje skórne i nadwrażliwości oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe wymagają dalszych badań. Należy również zebrać dalsze informacje na temat stosowania w okresie ciąży i laktacji, możliwości nadużywania/nieprawidłowego stosowania oraz stosowania poza wskazaniami. Zalecono również wdrożenie środków minimalizacji ryzyka według propozycji przedstawionej w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Podsumowanie działań zaproponowanych w planie zarządzania ryzykiem

Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Proponowane działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
Reakcje skórne o ciężkim nasileniu	<ul style="list-style-type: none"> rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii; przeprowadzenie badania farmakoepidemiologicznego w USA z wykorzystaniem dużych baz danych roszczeń medycznych w celu dalszej oceny częstości występowania zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. kontynuacja nadzoru nad reakcjami skórnymi o ciężkim nasileniu w niemieckim rejestrze <i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>.
Zaburzenia sercowo-naczyniowe Zaburzenia psychiczne Zaburzenia układu nerwowego Nadwrażliwość	<ul style="list-style-type: none"> rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
Niewłaściwe użytkowanie: nadużycie, złe użycie (ang. <i>misuse</i>) Zmiana użytkowania (ang. <i>diversion</i>)	<ul style="list-style-type: none"> rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii; podmiot odpowiedzialny uzyska dostęp do danych z badania, które zostanie przeprowadzone w celu uzyskania informacji na temat nadużywania (w tym rekreacyjnego) i zmiany użytkowania MOD wśród studentów brytyjskich uniwersytetów.
Stosowanie <i>off-label</i>	<ul style="list-style-type: none"> rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii; stosowanie <i>off-label</i> będzie dalej oceniane za pomocą badania wykorzystania leków w podstawowej opiece zdrowotnej, z danymi pobranymi i przeanalizowanymi z brytyjskiej bazy danych <i>General Practise Research Database i The Health Improvement Network</i>.
Cięża	<ul style="list-style-type: none"> rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii; podmiot odpowiedzialny wdroży rejestr ciąży w USA, aby systematycznie gromadzić dane na temat skutków ekspozycji na MOD u kobiet w wieku rozrodczym podczas ciąży, porodu i połóg.

Opracowanie na podstawie EMA AR 2011 [EMA AR 2011]

Zidentyfikowane dowody na klinicznie istotną skuteczność modafinilu we wskazaniach innych niż narkolepsja: nadmiernej senności związanej z obturacyjnymi zaburzeniami snu, zaburzeniami snu związanymi z pracą zmianową i idiopatyczną hipersomnią są bardzo ograniczone, dlatego zidentyfikowane zagrożenia przeważają nad potencjalnymi korzyściami dla chorych. Wykazano, że modafinil wiąże się z niewielkim ryzykiem, zagrażających życiu reakcji skórnych o ciężkim nasileniu. Ryzyko to wydaje się być wyższe u dzieci. W związku ze stosowaniem modafinilu zidentyfikowano również występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym i psychiatrycznych o ciężkim nasileniu, takich jak myśli samobójcze, epizody psychotyczne oraz depresja. Dodatkowo udokumentowano również występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. nadciśnienie i arytmia.

Szczególną uwagę zwrócono na niekorzystny profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego MOD w populacji chorych na obturacyjny bezdech senny, przy czym istotne jest, iż wskazanie to nie obejmuje populacji docelowej dla MOD.

12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Actimodan®;
- FDA 2015³⁵;
- danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRReports 2024];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2024].

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. zaktualizowano rozdział *Dodatkowa ocena bezpieczeństwa*.

12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

12.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Rozpoznanie zaburzeń snu

Modafinil należy stosować wyłącznie u chorych, którzy przebyli pełną ocenę nadmiernej senności i u których rozpoznanie narkolepsji postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICSD-2. Taka ocena zwykle obejmuje, oprócz zbierania wywiadów, pomiary parametrów snu w warunkach laboratoryjnych oraz wyłączenie innych możliwych przyczyn obserwowanej hipersomnii.

Ciężka wysypka, w tym w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

Zgłaszano przypadki ciężkiej wysypki wymagającej hospitalizacji i przerwania leczenia w związku ze stosowaniem modafinilu, występujące w czasie 1 do 5 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano również pojedyncze przypadki występujące po dłuższym okresie leczenia (np. po 3 miesiącach). W badaniach klinicznych nad modafinilem częstość występowania wysypki prowadzącej do odstawienia produktu leczniczego, z uwzględnieniem wysypki

³⁵ uwzględniono charakterystykę produktu leczniczego Provigil® (modafinil) w postaci podskórnej, który dostępny jest do stosowania w USA

ciężkiej, wynosiła ok. 0,8% (13 na 1 585 przypadków) u dzieci i młodzieży (w wieku <17 lat). Nie zgłaszano ciężkiej wysypki skórnej w badaniach klinicznych nad stosowaniem modafinilu u osób dorosłych (0 na 4 264 przypadki). W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki należy przerwać leczenie modafinilem i nie wznowiać go.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w skali całego świata, u dorosłych i dzieci zgłoszono rzadkie przypadki wysypki zagrażającej życiu, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Stosowanie modafinilu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego nie zostały ustalone w badaniach kontrolowanych z udziałem dzieci oraz ze względu na ryzyko ciężkiej nadwrażliwości skórnej i psychiatrycznych działań niepożądanych.

Reakcja nadwrażliwości wielonarządowej

Reakcje nadwrażliwości wielonarządowej, w tym co najmniej jeden zgon odnotowany po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, występowały w bliskim związku czasowym z chwilą rozpoczęcia leczenia modafinilem.

Choć liczba doniesień jest ograniczona, reakcje nadwrażliwości wielonarządowej mogą wymagać hospitalizacji lub być groźne dla życia. Nieznane są czynniki umożliwiające przewidywanie ryzyka wystąpienia lub ciężkości reakcji nadwrażliwości wielonarządowej związanych ze stosowaniem modafinilu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zaburzenia były różnorodne, niemniej zazwyczaj, choć nie wyłącznie, u chorych występowała gorączka i wysypka z zajęciem innego układu narządów. Innymi przejawami takich reakcji były m.in.: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wątroby, nieprawidłowości badań czynnościowych wątroby (np. eozynofilia, leukopenia, małopłytkowość), świąd i ogólne osłabienie.

Obraz nadwrażliwości wielonarządowej jest zmienny, mogą wystąpić objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony innych, nie wymienionych tutaj układów narządów.

W razie podejrzenia reakcji nadwrażliwości wielonarządowej należy przerwać leczenie modafinilem.

Zaburzenia psychiatryczne

Chorych należy monitorować, czy nie powstają u nich *de novo* lub zaostrzają się wcześniejsze zaburzenia psychiatryczne każdorazowo podczas dostosowania dawki, a następnie w regularnych odstępach w okresie leczenia. W razie wystąpienia objawów psychiatrycznych związanych ze stosowaniem modafinilu, należy przerwać leczenie modafinilem i nie wznowiać go. Modafinil należy ostrożnie stosować u chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi w wywiadzie, obejmującymi psychozę, depresję, pobudzenie maniakalne, duże zaburzenie lękowe, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność lub nadużywanie substancji psychoaktywnych.

Zaburzenia lękowe

Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem lęku. Chorzy z dużym zaburzeniem lękowym powinni być leczeni modafinilem wyłącznie w placówce specjalistycznej.

Zachowania samobójcze

U chorych leczonych modafinilem zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). Chorych leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania samobójcze. W razie wystąpienia objawów samobójczych związanych ze stosowaniem modafinilu leczenie powinno być przerwane.

Objawy psychotyczne lub maniakalne

Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem objawów psychotycznych lub maniakalnych (w tym omamów, urojeń, pobudzenia psychoruchowego lub manii). Chorych leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się objawy psychotyczne lub maniakalne. W razie wystąpienia objawów psychotycznych lub maniakalnych może być konieczne odstawienie modafinilu.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Modafinil należy ostrożnie stosować u chorych ze współistniejącym zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym ze względu na ryzyko epizodu mieszanego i (lub maniakalnego) u takich chorych.

Zachowanie agresywne lub wrogie

Leczenie modafinilem może być przyczyną wystąpienia zachowania agresywnego lub wrogiego. Chorych leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania agresywne lub wrogie. W razie wystąpienia objawów może być konieczne odstawienie modafinilu.

Zagrożenia związane z układem sercowo-naczyniowym

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia modafinilem zaleca się badanie EKG. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości, przed rozważeniem leczenia modafinilem konieczne są dalsze badania diagnostyczne i leczenie u specjalisty. U chorych otrzymujących modafinil należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. Należy odstawić modafinil u chorych, u których wystąpi niemierność serca bądź umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze, i nie rozpoczynać ponownie leczenia do chwili przeprowadzenia odpowiedniego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Modafinil nie jest wskazany u chorych z przerostem lewej komory serca lub sercem płucnym w wywiadzie, a także u chorych z wypadaniem płotka zastawki mitralnej, u których zespół wypadania płotka zastawki mitralnej występował uprzednio podczas otrzymywania stymulantów OUN. Zespół ten może objawiać się zmianami niedokrwiennymi w EKG, bólem w klatce piersiowej lub niemiernością serca.

Bezsennaść

Modafinil nasila stan czuwania, dlatego należy zwracać uwagę na objawy bezsennaści u chorych.

Zachowywanie higieny snu

Należy pouczyć chorych, że modafinil nie zastępuje snu i że należy zachowywać odpowiednią higienę snu. Jedną z czynności mających na celu zapewnienie odpowiedniej higieny snu może być analiza spożycia kofeiny.

Chore stosujące steroidowe środki antykoncepcyjne

Przed rozpoczęciem stosowania modafinilu, u kobiet w wieku rozrodczym i utrzymujących aktywność seksualną należy wdrożyć program antykoncepcji. Ponieważ skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych może się zmniejszyć podczas leczenia

modafinilem, zaleca się alternatywne lub równolegle stosowane metody antykoncepcji, również przez dwa miesiące po odstawieniu modafinilu.

Nadużywanie produktu leczniczego oraz stosowanie niezgodne z zalecanym lub użytek niedozwolony przez prawo oraz uzależnienie

Przeprowadzono badania nad modafinilem, które wykazały możliwe działanie uzależniające produktu leczniczego. Nie można w pełni wykluczyć możliwości rozwoju uzależnienia podczas długotrwałego stosowania. Modafinil należy ostrożnie stosować u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono zaburzenia psychiczne, nadużywanie alkoholu, leków lub substancji nielegalnych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Actimodan® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Ponieważ modafinil może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, konieczne jest stosowanie alternatywnych, dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Na podstawie danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie modafinilu/metabolitów do mleka. Modafinil nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chorych z sennością o nieprawidłowym nasileniu należy poinformować, że ich poziom czuwania może nie powrócić do normy. Chorzy z nadmierną sennością, włącznie z chorymi będącymi w trakcie leczenia modafinilem, powinni być często poddawani ponownym ocenom stopnia senności oraz, w odpowiednich przypadkach, informowani o konieczności

powstrzymania się od prowadzenia pojazdów i wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności. Działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie lub zawroty głowy, mogą również wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów.

12.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego był ból głowy, występujący u około 21% chorych. Ból taki ma zwykle nasilenie łagodne lub umiarkowane, zależne od dawki i ustępuje w czasie kilku dni.

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

Tabela 27.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych modafinilem

	MOD	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	eozynofilia, leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	mniej istotne reakcje alergiczne (np. objawy kataru siennego)	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości (charakteryzujące się gorączką, wysypką, powiększeniem węzłów chłonnych i oznakami jednoczesnego zajęcia innych narządów), anafilaksja	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	Często
	hipercholesterolemia, hiperglikemia, cukrzyca, wzmożenie łaknienia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	nerwowość, bezsenność, lęk, depresja, zaburzenia myślenia, splątanie, drażliwość	Często

	MOD	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	zaburzenie snu, chwiejność emocjonalna, obniżenie popędu płciowego, wrogość, depersonalizacja, zaburzenie osobowości, nietypowe sny, pobudzenie, agresja, myśli samobójcze, nadpobudliwość psychoruchowa	Niezbyt często
	omamy, mania, psychoza	Rzadko
	urojenia	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
	zawroty głowy, senność, parestezja	Często
	dyskineza, wzmożone napięcie mięśniowe, hiperkineza, niepamięć, migrena, drżenie, zawroty głowy, pobudzenie OUN, niedoczulica, brak koordynacji ruchów, zaburzenie ruchowe, zaburzenie mowy, spaczenie smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	Często
	nieprawidłowe widzenie, zespół suchego oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	częstoskurcz, kołatanie serca	Często
	skurcze dodatkowe, niemiarywość, rzadkoskurcz	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	rozszerzenie naczyń	Często
	nadciśnienie, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, wzmożony kaszel, astma, krwawienie z nosa, nieżyt nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, suchość w jamie ustnej, biegunka, niestrawność, zaparcia	Często
	wzdęcie, refluks, wymioty, dysfagia, zapalenie języka, owrzodzenia jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się, wysypka, trądzik, świąd	Niezbyt często
	ciężkie reakcje skórne obejmujące rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból szyi, ból mięśni, miastenia, skurcze łydek, bóle stawów, drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nieprawidłowy mocz, częste oddawanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ogólne osłabienie, ból w klatce piersiowej	Często
	obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia	Niezbyt często

	MOD	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	nieprawidłowości badań czynności wątroby, obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotransferazy	Często
	nieprawidłowy zapis EKG, zwiększenie masy ciała, spadek masy ciała	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Actimodan®

12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie *FDA 2015*

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem modafinilu są zgodne z opisanymi szczegółowo w ChPL i obejmują:

- ciężką wysypkę, w tym zespół Stevensa-Johnsona;
- obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne;
- wielonarządowe reakcje nadwrażliwości;
- utrzymująca się senność;
- zaburzenia psychiatryczne;
- znane zaburzenia układu sercowo-naczyniowego.

W dokumencie *FDA 2015* wskazano, że do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$) należą ból głowy, nudności, nerwowość, nieżyt nosa, biegunka, ból pleców, bezsenność, zawroty głowy oraz niestrawność.

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania modafinilu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii zaburzeń psychicznych (1 057 zdarzeń), zaburzeń układu nerwowego (984 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (971 zdarzeń), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (670 zdarzeń) oraz zaburzeń żołądka i jelit (501 zdarzeń).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2 442 zdarzeń), zaburzeń układu nerwowego (1 958 zdarzeń), zaburzeń psychicznych (1 825 zdarzeń), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (1 166 zdarzeń) oraz zaburzeń żołądka i jelit (978 zdarzeń).

Tabela 28.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych modafinilem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (dane na dzień: 03.12.2024 r., data zbierania danych: 01.12.2024 r.)	
Zaburzenia psychiczne	1 057
Zaburzenia układu nerwowego	984
Zaburzenia żołądka i jelit	501
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	971
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	670
Baza WHO (dane na dzień: 03.12.2024 r., data zbierania danych: 01.12.2024 r.)	
Zaburzenia psychiczne	1 825
Zaburzenia układu nerwowego	1 958
Zaburzenia żołądka i jelit	978
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 442
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 166

13. Ograniczenia

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

- ograniczenia analizy:
 - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów, należy jednak podkreślić, że narkolepsja jest rzadką chorobą, a więc liczba chorych jest stosunkowo niewielka. Niska częstość występowania choroby sprawia, że przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych z dużą grupą chorych, które dostarczyłyby wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność terapii jest utrudnione;
 - krótki czas trwania analizowanych badań uniemożliwił ocenę rozwoju tolerancji na leczenie oraz skutków terapii stosowanej przez dłuższy czas, jednakże jak wskazano w dokumencie *EMA AR 2015* czas ten był wystarczający, aby wykazać skuteczność terapii w przypadku badania *HARMONY I*. Ponadto w analizie przedstawiono dane długookresowe (40 tyg.) z badań *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000 (publikacja Mitler 2000)*;
 - w badaniach zastosowano subiektywne metody pomiaru (np. skala ESS), co mogło wpłynąć na ocenę skuteczności terapii. Należy jednak zauważyć, że w analizowanych badaniach wykorzystano również obiektywne metody pomiaru, takie jak test MWT. Ponadto subiektywne metody oceny stanowią cenne źródło informacji raportowanych przez chorego. Co istotne, jest to jedna z najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych skal, nie tylko w badaniach dla MOD, ale też dla innych leków ocenianych w leczeniu zaburzeń snu, np. PIT;
 - w analizowanych badaniach w celu oceny nasilenia objawów choroby zastosowano skalę CGI, która nie jest zwalidowanym narzędziem pomiarowym u chorych z narkolepsją. Jednak skala ta jest często stosowana w różnorodnych badaniach w zróżnicowanych populacjach chorych. Ponadto, w badaniu wykorzystano także inne metody pomiarowe pozwalające ocenić wpływ terapii na EDS i katapleksję;

- ograniczenia badania *HARMONY I*:
 - w badaniu *HARMONY I* brała udział stosunkowo niewielka liczba chorych, jednak zważając, iż narkolepsja jest chorobą rzadką, należy mieć na uwadze, że dostępność danych może być ograniczona, natomiast odnalezione badania stanowią najlepsze dostępne źródło wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa MOD w populacji chorych na EDS z narkolepsją;
 - w badaniu *HARMONY I* oceniano hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego w skali ESS dla porównania pitolisantu względem modafinilu. Ze względu na charakter badania odstąpiono od zmiany wnioskowania i samodzielnego obliczania hipotezy *non-inferiority* dla porównania MOD vs PIT. Również w przypadku wyników przedstawionych jako średnie geometryczne przedstawiono parametry dla porównania PIT vs MOD obliczone przez autorów publikacji. Zmiana wnioskowania nie była możliwa ze względu na złożoność obliczeń oraz charakter badania. Należy jednak podkreślić, że wartości dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych w 8 tyg. badania były porównywalne dla obu analizowanych grup, oraz że nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla żadnego z analizowanych punktów końcowych;
 - dwa spośród poddanych analizie punktów końcowych pochodzą z analizy *post-hoc* – zostały one jednak oznaczone w niniejszej analizie. Należy podkreślić, że te punkty końcowe dotyczyły wyodrębnionych subpopulacji chorych: chorych z katapleksją oraz chorych odpowiadających na leczenie zgodnie ze skalą ESS i umożliwiły dodatkową analizę skuteczności MOD w wyszczególnionych grupach chorych;
 - w badaniu istniała możliwość zmiany dawkowania modafinilu oraz pitolisantu, co mogło mieć wpływ na skuteczność leczenia, tzn. u chorych słabiej reagujących na leczenie częściej mogło dochodzić do zwiększenia dawki leku do maksymalnej;
 - chorzy musieli przerwać stosowanie leków psychostymulujących ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania, jednak dozwolone było pozostanie na stabilnych dawkach hydroksymaślanu sodu lub leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu katapleksji za wyjątkiem TLPD;
 - autorzy publikacji *Dauvilliers 2013* przedstawili rozbieżne informacje na temat oceny profilu bezpieczeństwa – dane z tabeli 3. publikacji wskazują, iż

raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast informacje w tekście wskazują, iż były to działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia, przyczyna rozbieżności nie jest znana;

- ograniczenia badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*:
 - większość uczestników badania *Fry 1998* ($\geq 85,0\%$) miała narkolepsję z katapleksją, dlatego też wnioski z badania mogą być ograniczone w odniesieniu do skuteczności modafinilu u chorych na narkolepsję z katapleksją. Ponadto do badania zostali włączeni jedynie chorzy, którzy nie wymagali leczenia przeciwkataplektycznego. Oznacza to jednak, że w badaniu przedstawiono efekt terapeutyczny modafinilu, na który wpływu nie miały inne leki stosowane dodatkowo w leczeniu katapleksji;
 - ocenę jakości życia w publikacji *Beusterien 1999* przeprowadzono łącznie dla badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*;
 - podczas fazy przedłużonej badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* oceniano wyniki z tych badań łącznie, pomimo, że w badaniach tych stosowano różne protokoły leczenia. W badaniu *US MNMSG 2000* wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do grupy MOD, otrzymywali lek w dawce 100 mg przez pierwsze 7 dni leczenia, a 8. dnia dawka zostawała zmieniona i wynosiła 200 mg. W 2. tygodniu fazy przedłużonej, w oparciu o ocenę skuteczności i tolerancji MOD, chorym przydzielono dawkowanie MOD 200 mg lub 400 mg, które stosowali do końca badania. W badaniu *Fry 1998* chorzy stosowali MOD w dawce 200 lub 400 mg, a dawkowanie MOD można było dostosowywać przez cały okres fazy przedłużonej, zwiększając dawkę o 100 mg, w zakresie 200 ± 400 mg. Ponadto przed przystąpieniem do otwartej fazy przedłużonej badań nastąpił 2-tygodniowy okres wmywania. Należy jednak zauważyć, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, chorzy byli leczeni zgodnie z zasadniczo spójnym schematem leczenia przez okres 40 tygodni. Dane z tego okresu obserwacji są kluczowe, ponieważ dostarczają informacji na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku;
- ograniczenia zestawienia wyników MOD i MET:
 - w badaniach dla MOD i MET zaobserwowano różnice w wielkości analizowanej populacji (478 chorych vs 11 chorych), długości okresu obserwacji (66,5 tyg. vs 40 tyg.), metodyce badań (badanie dla MOD stanowiło przedłużoną fazę

badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, natomiast w badaniu dla MET porównywano MET i SEL) oraz odmienne definicje punktów końcowych. Pomimo ograniczeń, zestawienie danych stanowi najlepsze źródło danych umożliwiających wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z MOD.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo modafinilu względem pitolisantu oraz metylofenidatu w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją.

Bezpośrednie porównanie MOD z PIT obejmujące okres 8 tyg. obserwacji przedstawiono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *HARMONY I* (*Dauvilliers 2013, EMA AR 2015*).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOD względem MET, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii MOD vs MET. W etapie tym zidentyfikowano tylko jedno badanie – *Reinish 1995*.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego zidentyfikowanych badań dla MOD (*HARMONY I, Fry 1998 i US MNMSG 2000*) z badaniem dla MET (*Reinish 1995*), wynikającym m.in. z różnic w okresach obserwacji, metodyce badań czy definicji punktów końcowych, wyniki porównania MOD vs PLC przedstawiono na podstawie przedłużonej fazy badań *Fry 1998 i US MNMSG 2000*, tj. publikacji *Mitler 2000* dla MOD, zwierającej długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu i te dane uwzględniono w ramach zestawienia wyników MOD vs MET. Biorąc pod uwagę, że do zestawienia danych MOD z MET wykorzystano dane z publikacji *Mitler 2000*, uzupełniająco, w załączniku przedstawiono także wyniki MOD vs PLC dla podwójnie zaślepionej fazy badań *Fry 1998 i US MNMSG 2000*.

Na podstawie badania *Reinish 1995* oraz badania *Mitler 2000* możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla MOD i MET. W celu uzupełnienia informacji na temat profilu bezpieczeństwa MET, przedstawiono dane z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla MOD zidentyfikowano również siedem opracowań wtórnych (*Keam 2007, Golicki 2010, Kallweit 2017, Lehert 2018, Lehert 2020, Chien 2022, Zhan 2023*) spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Ocena skuteczności modafinilu względem pitolisantu na podstawie badania randomizowanego

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu względem pitolisantu u chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji została przeprowadzona na podstawie randomizowanego badania *HARMONY I*.

Badanie *HARMONY I* zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem PLC oraz względem MOD. W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano hipotezę *superiority* dla porównania PIT z PLC. W przypadku jej potwierdzenia założono dwustopniowe testowanie hipotezy *non-inferiority* (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) dla porównania PIT vs MOD. Margines (delta) dla hipotezy *non-inferiority* (ang. *non-inferiority margin*) określono jako 2 punkty w skali ESS. Wartość ta stanowi połowę różnicy uzyskanej dla porównania PIT vs MOD we wcześniejszych badaniach (4,02 (95% CI: 0,14; 7,09)).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HARMONY I* stanowiła zmiana w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania. Ze względu na charakter *non-inferiority* badania *HARMONY I* dla porównania PIT vs MOD nie jest możliwa zmiana wnioskowania na porównanie MOD vs PIT. Dlatego też wyniki dot. oceny nadmiernej senności w ciągu dnia przedstawiono dla porównania PIT vs MOD.

Średnia różnica dla porównania PIT vs MOD wyniosła 0,12 (95% CI: -2,5; 2,7), co świadczy o braku istotności statystycznej i odrzuceniu hipotezy *non-inferiority*, jednakże autorzy badania odrzucenie hipotezy *non-inferiority* uzasadniają niewielką liczbą chorych uczestniczących w badaniu. Warto zaznaczyć, że mimo odrzucenia hipotezy *non-inferiority* średnia redukcja wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania była zbliżona w grupie MOD oraz PIT i wyniosła -6,9 w grupie MOD oraz -5,8 w grupie PIT.

Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w *EMA AR 2015* dodatkowa analiza z sześciu randomizowanych badań dla MOD oraz z badania *HARMONY I* wykazała, że wpływ MOD oraz PIT na leczenie EDS jest porównywalny.

Również w badaniu *HARMONY I* w przypadku pozostałych punktów końcowych oceniających wpływ PIT oraz MOD na objawy związane z EDS w obu grupach obserwowano porównywalną poprawę. W grupie MOD obserwowano większą poprawę w zakresie czujności ocenianej w teście MWT.

W obu grupach zaobserwowano także poprawę w skali CGI-C w 8. tygodniu badania. Odsetek chorych z poprawą wyniku w skali CGI-C dla domeny oceniającej katapleksję był porównywalny w obu grupach, natomiast dla domeny oceniającej EDS był wyższy w grupie MOD niż w grupie PIT, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Poprawę wyniku wg skali PGO odnotowano u tego samego odsetka chorych (85,7%) w obu grupach.

W badaniu *HARMONY I* również jakość życia w 8. tyg. badania uległa poprawie względem wartości początkowych oraz była porównywalna w obu grupach.

Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem pitolisantu na podstawie badania randomizowanego

Na podstawie badania *HARMONY I* stwierdzono, że profil bezpieczeństwa MOD i PIT jest łagodny, w badaniu odnotowano niewielką liczbę działań niepożądanych w obu grupach. Odnotowano 5 (15,2%) przypadków w grupie MOD i 1 (3,2%) przypadek³⁶ w grupie PIT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach, a różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W obu grupach najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. Różnicę istotną statystycznie na korzyść MOD odnotowano w przypadku nieprawidłowego poziomu eozynofiliów. Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy odnotowano jedynie u 3 (9,1%) chorych w grupie MOD.

Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem pitolisantu na podstawie badania Zhou 2024

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. analiza została uzupełniona o dane pochodzące z retrospektywnego badania *Zhou 2024*, zidentyfikowanego w wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego.

³⁶ W tekście publikacji *Dauvilliers 2013* odnotowano rozbieżności względem danych zamieszczonych w Tabeli 3., które wskazują, iż odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, natomiast w tekście informacje wskazują, iż były to działania niepożądane (ang. *treatment-related*) o ciężkim stopniu nasilenia; przyczyna rozbieżności nie jest znana

Większość zaobserwowanych w badaniu działań niepożądanych była zgodna z tymi wymienionymi w *Charakterystykach Produktów Leczniczych*.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia psychiatryczne i zaburzenia układu nerwowego. Ponadto zaobserwowano związek między stosowaniem MOD a ograniczonym wzrostem płodu, spontaniczną aborcją, zaburzeniami poznawczymi. Zaleca się zwiększone monitorowanie kobiet chorych na narkolepsję podczas stosowania PIT i MOD.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu względem metylofenidatu – zestawienie wyników

Na podstawie badania *Reinish 1995* przeprowadzono zestawienie wyników, umożliwiające wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa MOD względem MET. Dodatkowo, uzupełniając wykorzystano także dane pochodzące z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label* w celu przedstawienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa MET. Wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze rozbieżności w długości okresu obserwacji, liczbie chorych, definicji punktów końcowych czy sposobie ich raportowania. Warto jednak podkreślić, że pomimo ograniczeń zestawienie to stanowi najlepsze źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MOD w porównaniu z MET.

Badanie *Mittler 2000* wykazało, że leczenie MOD znacząco redukuje nadmierną senność w ciągu dnia mierzoną skalą ESS. W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali ESS w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia, jednak zaprezentowano wyniki dla zmiany względem wartości początkowych dla parametrów snu, m.in. poszczególnych stadiów snu na godzinę, latencji snu, ogólnym czasie trwania snu czy wydajności snu. Terapia MET nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian względem wartości początkowych dla parametrów snu. Na tej podstawie wydaje się zasadne wnioskowanie o korzystnym wpływie MOD w porównaniu do MET na parametry związane z nadmierną sennością.

Udowodniono, że w przypadku terapii MOD u większości chorych raportowano znaczną redukcję nasilenia objawów narkolepsji ocenianych w skali CGI-C. Odsetek chorych z bardzo dużą lub dużą poprawą w 40. tygodniu badania wyniósł 58,0%. W badaniu *Reinish 1995* autorzy publikacji nie zastosowali skali CGI-C, możliwe było jednak przedstawienie stopnia nasilenia objawów choroby, w tym EDS, analizowanych na podstawie subiektywnej oceny chorych. Wyniki badania wskazują, że u 4 (57,1%) chorych odnotowano poprawę stopnia

nasilenia objawów narkolepsji, natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS.

Dodatkowo, w badaniu *Reinish 1995* analizowano wpływ terapii MET na wybrane objawy narkolepsji (subiektywna ocena przez chorych), takie jak epizody katapleksji, halucynacje, paraliż przysenny, nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia, a także ocenę czujności chorych, czego nie wykonano w badaniu dla MOD, przez co niemożliwe było zestawienie wyników umożliwiających porównanie obu terapii. Przedstawiono wyniki dla MET w porównaniu z wynikami dla selegiliny. Chorzy stosujący MET wykazywali znamienne statystycznie większą czujność w porównaniu z chorymi otrzymującymi selegilinę. W przypadku halucynacji, poprawę odnotowano u 1 (33,3%) chorego stosującego MET, natomiast pogorszenie/brak zmian u 2 (66,7%) chorych. W porównaniu z terapią SEL, w grupie MET odnotowano niższy odsetek chorych stwierdzających poprawę w odniesieniu do katapleksji, ocenie halucynacji hipnagogicznych, ocenie nocnych przebudzeń, czy nastroju, natomiast jedynie w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia zaobserwowano wyższy odsetek chorych, którzy określili swój stan jako poprawę w grupie MET w porównaniu z chorymi stosującymi SEL.

Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia MOD były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, a najczęstszym raportowanym AE oraz TEAE był ból głowy. Stosowanie MET wiąże się natomiast z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W badaniu *Reinish 1995* nie przedstawiono szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa MET. Jednakże na podstawie publikacji *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label* wykazano, że terapia MET związana jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzeń psychicznych. Często rozwija się także tolerancja na lek. Możliwość nadużywania leku i rozwoju uzależnienia ma szczególnie ważne znaczenie, gdyż nadużywanie MET może skutkować jego przedawkowaniem, a nawet zakończyć się zgonem. Ponadto, możliwość rozwoju tolerancji na lek ogranicza przewlekłe stosowanie MET.

Ocena skuteczności modafinilu względem PLC na podstawie otwartego przedłużenia *Mitler 2000*

Przedstawiono wyniki dla 40. tygodniowej przedłużonej fazy podwójnie zaślepionych badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, w których okres obserwacji w fazie zaślepionej wynosił 9 tygodni. Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 40 tygodni posłużyły do przeprowadzenia zestawienia danych dla MOD i MET, jak również na ich podstawie możliwe było wnioskowanie

o długookresowej skuteczności MOD. Wyniki badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* z fazy zaślepionej zostały przedstawione uzupełniająco i umieszczono je w załączniku (rozdział 16.1 i 16.2).

Do fazy przedłużonej badania włączano chorych, którzy ukończyli etap podwójnie zaślepiony jednego z dwóch badań macierzystych, tj. badania *Fry 1998* lub *US MNMSG 2000*.

Do fazy przedłużonej badania mogli zostać włączeni również chorzy, którzy zostali utraceni z badań macierzystych z powodów innych niż działania niepożądane lub brak przestrzegania zaleceń a dla których dostępne były ≥ 2 oceny skuteczności leczenia po ocenie początkowej.

Po rozpoczęciu leczenia MOD w ramach fazy przedłużonej, obserwowano istotną statystycznie redukcję wyniku ESS względem wartości początkowych w 2., 8., 24. i 40. tygodniu obserwacji, co świadczy o długotrwałej skuteczności modafinilu. W 40 tyg. obserwowano również znaczną redukcję nasilenia objawów choroby u większości chorych, przy czym efekty leczenia były widoczne już w 2. tygodniu fazy przedłużonej.

Podczas fazy przedłużonej badania odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa w zakresie nasilenia objawów narkolepsji utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres 40-tygodniowej fazy przedłużonej.

W 40. tygodniu fazy przedłużonej obserwowano poprawę w jakości życia chorych. Wyniki w skali SF-36 były wyższe względem wartości początkowej (tj. końca fazy podstawowej) we wszystkich domenach kwestionariusza SF-36, z wyjątkiem zmiany w ocenie bólu ciała, co wskazuje na znaczącą poprawę jakości życia u chorych stosujących MOD w perspektywie długookresowej. Obserwowano również poprawę w sumarycznej ocenie zdrowia fizycznego i psychicznego.

Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem PLC na podstawie otwartego przedłużenia *Mitler 2000*

Przedstawiono wyniki dla 40. tygodniowej przedłużonej fazy podwójnie zaślepionych badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*, w których okres obserwacji w fazie zaślepionej wynosił 9 tygodni. Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 40 tygodni posłużyły do przeprowadzenia zestawienia danych dla MOD i MET, jak również na ich podstawie możliwe było wnioskowanie

o długookresowym bezpieczeństwie MOD. Wyniki badań *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* zostały przedstawione uzupełniająco i umieszczono je w załączniku (rozdział 16.1 i 16.2).

Jak wskazali autorzy publikacji, w większości przypadków w 40. tyg. obserwacji częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od przyczyny i związanych z leczeniem) nie wydawała się znacząco różnić między chorymi, którzy otrzymywali PLC i MOD w okresie 9 tyg.

W grupie chorych otrzymujących MOD 200 mg najczęściej raportowano: ból głowy (34,7% chorych), zakażenie (15,0% chorych) oraz nerwowość i lęk (po 10,2% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (36,6% chorych), zakażenie (22,2% chorych), nieżyt nosa (12,6% chorych), niestrawność (11,6% chorych) oraz ból (11,3% chorych).

W grupie MOD 200 mg najczęściej zgłaszanymi TEAE były: ból głowy (12,2% chorych), oraz nerwowość (9,5% chorych). Natomiast w grupie stosującej MOD 400 mg najczęściej zgłaszano: ból głowy (10,3% chorych), a pozostałe TEAE występowały z częstością nie wyższą niż 4,1%.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i stosunek korzyści do ryzyka

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

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w *ChPL Actimodan®* oraz w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia modafinilem związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii zaburzeń psychicznych, układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Zgodnie z dokumentem FDA wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wymieniono m.in. ciężką wysypkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne, wielonarządowe reakcje nadwrażliwości, utrzymującą się senność, zaburzenia psychiatryczne oraz zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. Natomiast zgodnie z *ChPL Actimodan®* wśród potencjalnych zagrożeń wymieniono m.in.: zaburzenia snu, ciężką wysypkę, wielonarządowe reakcje

nadwrażliwości, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia lękowe, objawy psychotyczne oraz bezsenność.

W przypadku oceny stosunku korzyści do ryzyka, zgodnie z dokumentem *EMA AR 2011* **w przypadku narkolepsji korzyści ze stosowania modafinilu zostały jednoznacznie potwierdzone wynikami podwójnie zaślepionych badań klinicznych, w których analizowano zarówno obiektywne, jak i subiektywne punkty końcowe. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu uznano za pozytywny w normalnych warunkach stosowania.**

Komitet EMA wskazał, jako niezbędne wdrożenie środków minimalizacji ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania MOD. Zalecono również aktualizację *Charakterystyki Produktu Leczniczego* w celu odzwierciedlenia zaobserwowanych skórnych działań niepożądanych, nadwrażliwości, zaburzeń neuropsychiatrycznych i sercowo-naczyniowych oraz dodanie przeciwwskazania do stosowania u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub arytmia serca, aby zapobiec powikłaniom w populacji chorych z tymi chorobami współistniejącymi.

14.1. Wnioski końcowe

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania modafinilu w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji w porównaniu z pitolisantem oceniono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *HARMONY I*. Dodatkowo w analizie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa MOD i PIT w praktyce klinicznej na podstawie publikacji *Zhou 2024*. W celu porównania MOD i MET wykonano zestawienie wyników na podstawie publikacji *Reinish 1995* i uzupełniono o dane dot. bezpieczeństwa z publikacji *Kallweit 2017* oraz *FDA Ritalin® label* oraz publikacji dla MOD - *Mitler 2000*, zawierającej wyniki w dłuższym okresie obserwacji.

Głównym celem leczenia chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji jest redukcja nadmiernej senności w czasie dnia oraz epizodów katapleksji, u chorych z tymi zaburzeniami. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania modafinilu we wnioskowanej populacji chorych, tj. poprawę jakości życia chorych, zwiększenie opóźnienia snu oraz polepszenie czujności i uwagi chorych. Wykazano również akceptowalny profil bezpieczeństwa MOD, a większość

obserwowanych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, dodatkowo nie raportowano nowych, niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych również wskazują na potwierdzoną skuteczność MOD w leczeniu EDS związanej z narkolepsją, znaczącą poprawę jakości życia chorych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (zbliżony do obserwowanego dla PIT i korzystniejszy w porównaniu z metylofenidatem). Również EMA wskazuje, że w przypadku narkolepsji korzyści ze stosowania modafinilu zostały jednoznacznie potwierdzone wynikami podwójnie zaślepionych badań klinicznych, w których analizowano zarówno obiektywne, jak i subiektywne punkty końcowe.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Actimodan® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją, bez katapleksji lub z katapleksją. Zgromadzone w niniejszej analizie dane potwierdzają, że objęcie modafinilu finansowaniem ze środków publicznych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych, jak również umożliwi lekarzom prowadzenie skutecznej i bezpiecznej terapii zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, w których modafinil jest wskazany w I linii leczenia.

15. Dyskusja

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu w leczeniu chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją. Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Actimodan® (modafinil) w ramach listy aptecznej.

Narkolepsja jest chorobą znacznie wpływającą na jakość życia chorych [Zawilska 2012]. Mimo, iż osoby z narkolepsją są z reguły fizycznie zdrowe, często ich codzienne funkcjonowanie jest znacznie upośledzone. Z uwagi na szczyt zachorowania w wieku młodzieńczym, chorzy muszą zmagać się z objawami narkolepsji prawie przez całe życie [Pacjent i lekarz 2022].

Mimo, iż narkolepsja należy do chorób rzadkich, liczba zmagających się z nią osób w Polsce jest na tyle duża, że stanowi istotny problem zdrowotny. W przeciwieństwie do wielu innych chorób charakteryzujących się nadmierną sennością, chorzy z narkolepsją wymagają leczenia farmakologicznego, z uwagi na przyczynę objawów, która leży w biologicznej dysfunkcji mechanizmów regulujących sen [MP 2022].

Leczenie narkolepsji, stanowi duże wyzwanie, z uwagi na zróżnicowany charakter choroby. Terapia chorych z narkolepsją uzależniona jest od prezentowanych objawów: nadmiernej senności, obecności katapleksji i zaburzeń snu nocnego. Obecnie w Polsce nie są dostępne leki, które działałyby na wszystkie objawy narkolepsji jednocześnie, a większość ze stosowanych u chorych terapii nie jest zarejestrowana w leczeniu narkolepsji i nie jest finansowana w Polsce [Pacjent i lekarz 2022].

Warto zaznaczyć, że obecnie w Polsce, w ramach wykazu A w leczeniu narkolepsji refundowany jest jedynie pitolisant, natomiast nie są refundowane żadne produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu, tj. nadmiernej senności związanej z narkolepsją. Chorzy mają możliwość leczenia hydroksymaślanem sodu, jednak dostęp do tego leczenia jest bardzo ograniczony, gdyż lek ten sprowadzany jest jedynie w ramach importu docelowego.

Zgodnie z Raportem AOTMiT z 2019 roku Minister Zdrowia w latach 2016-2019 wydał 101 zgód dla 43 indywidualnych chorych w wieku od 16 do 65 lat na sprowadzanie produktów leczniczych zawierających modafinil w ramach importu docelowego, łącznie sprowadzono 951 opakowań. Kluczowe jest więc rozszerzenie dostępu do terapii modafinilem, która przyniesie poprawę jakości życia chorych [Obwieszczenie MZ, Raport AOTMiT 2019, Wierzbicka 2014].

[REDACTED]

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce oraz wyboru odpowiedniego komparatora dla analizowanej interwencji, przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, za komparatory dla modafinilu stosowanego u chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją uznano pitolisant, jako główny komparator refundowany w leczeniu narkolepsji oraz metylofenidat, jako opcję terapeutyczną powszechnie stosowaną w Polsce w leczeniu EDS i narkolepsji.

Dane na temat stosowania pitolisantu w polskiej praktyce klinicznej są ograniczone uwzględniając fakt, że lek ten został objęty finansowaniem ze środków publicznych od lipca 2024 r. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] umieszczonymi w dokumencie *FDA Ritalin® label*, a także informacjami zawartymi w ChPL Concerta® oraz ChPL Medikinet®. Zgodnie z nimi, metylofenidat nie powinien być stosowany u chorych z zaburzeniami psychicznymi, ponieważ lek ten może nasilać stopień ich nasilenia, powodować obniżenie nastroju prowadzące do myśli samobójczych oraz zwiększać ryzyko wystąpienia psychoz. Jest również przeciwwskazany u chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponieważ wpływa na wzrost ciśnienia tętniczego i może powodować zaburzenia rytmu serca, w tym tachykardię. Do przeciwwskazań należą również m.in. ciężka depresja, skłonności samobójcze, objawy psychiatryczne, ciężkie zaburzenia nastroju, czy mania występujące w momencie oceny lub

w wywiadzie. Nadużywanie metylofenidatu może prowadzić do jego przedawkowania, a nawet zgonu [ChPL Concerta®, ChPL Medikinet®, FDA Ritalin® label]. Należy także zauważyć, że narkolepsja często rozpoczyna się w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości, które są kluczowymi etapami rozwoju społecznego. W okresach tych nawiązywane są relacje społeczne, w tym partnerskie czy małżeńskie. Pomimo tego, że stosowane interwencje medyczne mogą pomóc w złagodzeniu niektórych objawów choroby, wiele osób z narkolepsją nadal zgłasza, że choroba ta w sposób istotny upośledza wiele aspektów ich codziennego życia, szczególnie relacje z bliskimi i życie społeczne [Davidson 2022]. Dlatego też tak ważne jest zapewnienie chorym leczenia umożliwiającego prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie.


W ramach niniejszego opracowania przeprowadzona została ocena skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu w populacji chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją. Porównanie z pitolisantem zostało przeprowadzone na podstawie badania *HARMONY I*. W związku z tym, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOD względem MET, przeprowadzono kolejny etap przeglądu, w którym odnaleziono jedno badanie *Reinish 1995*, na podstawie którego możliwe było wykonanie zestawienia wyników dla MOD i MET. Dodatkowo, w celu uzupełnienia informacji na temat profilu bezpieczeństwa MET, przedstawiono dane z przeglądu systematycznego *Kallweit 2017* oraz dokumentu *FDA Ritalin® label*.

Badanie *HARMONY I* zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIT względem PLC oraz względem MOD. W ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego zastosowano hipotezę *superiority* dla porównania PIT z PLC. W przypadku jej potwierdzenia założono stopniowe testowanie hipotezy *non-inferiority* dla porównania PIT vs MOD. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HARMONY I* stanowiła zmiana w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania. Ze względu na charakter *non-inferiority* badania *HARMONY I* dla porównania PIT vs MOD nie jest możliwa zmiana wnioskowania na porównanie MOD vs PIT. Dlatego też wyniki dot. oceny nadmiernej senności w ciągu dnia przedstawiono dla porównania PIT vs MOD.

W badaniu *HARMONY I* odrzucono hipotezę *non-inferiority*, jednak wpływ modafinilu oraz pitolisantu na pierwszorzędowy punkt końcowy był porównywalny. Autorzy badania odrzucenie hipotezy *non-inferiority* uzasadniają niewielką liczbą chorych uczestniczących w badaniu. Należy podkreślić, że zgodnie z informacjami przedstawionymi w *EMA AR 2015* dodatkowa analiza z sześciu randomizowanych badań dla MOD oraz z badania *HARMONY I* wykazała,

że wpływ MOD oraz PIT na leczenie EDS jest porównywalny. Również w przypadku pozostałych punktów końcowych oceniających wpływ PIT oraz MOD na objawy związane z EDS w badaniu *HARMONY I* w obu grupach obserwowano porównywalną poprawę.

Należy również podkreślić, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie wtórne *Lehert 2020*, którego celem była ocena równoważności pitolisantu w porównaniu z modafinilem, tj. testowanie hipotezy *non-inferiority*. W ramach badania została przeprowadzona metaanaliza sieciowa, do której włączono 10 badań RCT, m.in. badania *HARMONY I*, *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*) obejmujących dużą grupę chorych z narkolepsją. **Na podstawie wyników metaanalizy stwierdzono, że w odniesieniu do nadmiernej senności wg skali ESS oraz oceny czujności wg MWT, modafinil oraz pitolisant są terapiami o podobnej skuteczności.** Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że w poprzednich badaniach dla porównania PIT vs MOD nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*. Podkreślono jednak, że metaanaliza obejmuje znacznie większą grupę chorych i w jej ramach nie odrzucono hipotezy *non-inferiority*. Również w przypadku oceny bezpieczeństwa w ramach metaanalizy, ocenionej przy użyciu współczynnika ryzyka dla $TEAE_{PIT}/TEAE_{MOD}$, potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla porównania PIT vs MOD.

Co istotne, pomimo braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo modafinilu i metylofenidatu, na podstawie publikacji odnalezionych w przeglądach systematycznych wykonano zestawienie danych dla obydwu interwencji. Wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze rozbieżności w liczebności chorych (przy czym wielkość populacji dla metylofenidatu była ponad 40-krotnie mniejsza niż dla modafinilu), okresie obserwacji, metodyce czy definicji punktów końcowych. Wskazują one jednak, że skuteczność modafinilu jest wysoka, a w odniesieniu do możliwych do zestawienia z metylofenidatem punktów końcowych – lepsza lub porównywalna. Należy jednak określić, że zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie terapii MOD były w większości łagodne lub umiarkowane, natomiast stosowanie MET związane jest z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa MOD należy więc określić jako wysoce korzystniejszy niż profil bezpieczeństwa MET. Co więcej, wniosek ten jest spójny z wynikami pozostałych analiz przedstawionych w niniejszym dokumencie 

Pomimo tego, że PLC nie stanowi zdefiniowanego komparatora w niniejszej analizie, dzięki przedstawieniu wyników z otwartego przedłużenia badań (publikacja *Mitler 2000*) możliwe było

zaprezentowanie długoterminowych danych dotyczących MOD, które potwierdzają wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

W ramach analizy włączono 7 przeglądów systematycznych *Keam 2007, Golicki 2010, Kallweit 2017, Lehert 2018, Lehert 2020, Chien 2022, Zhan 2023*). Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych na narkolepsję, w tym ocena miejsca MOD w obecnie stosowanych schematach terapeutycznych. Przeglądy *Chien 2022, Lehert 2018, Lehert 2020, Golicki 2010* i *Zhan 2023* spełniły 5 z 5 kryteriów systematyczności Cook, natomiast przeglądy *Keam 2007* i *Kallweit 2017* spełniły 4 z 5 kryteriów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy. W odnalezionych publikacjach wtórnych wykazano skuteczność MOD w leczeniu EDS i narkolepsji, znaczącą poprawę jakości życia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa wskazujący na to, iż terapia MOD jest dobrze tolerowana przez chorych. Ponadto w przeglądzie *Lehert 2020* potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla porównania PIT vs MOD.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędów systematycznych, oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych ze zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka. Uznano więc, iż badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration*. W przypadku badania *HARMONY I* ryzyko błędów systematycznych oceniono jako niskie w związku z zastosowanym zaślepieniem, losowym przydziałem do grup oraz oceną analizowanych punktów końcowych.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako umiarkowaną, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne, natomiast nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, które dostarczyłyby danych na temat skuteczności praktycznej modafinilu, co wynika z faktu, iż narkolepsja jest chorobą rzadką. Należy jednak podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta jest na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronie EMA, FDA oraz zgłoszeniach z baz ADRReports i WHO, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Badana w analizie populacja może więc zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W trakcie przeszukania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 5 badań, które zostały zakończone, ale do tej pory nie zostały opublikowane, cztery z tych badań zostały zakończone do 2012 roku, a więc prawdopodobnie nie zostaną opublikowane ze względu na długi czas, który minął od ich zakończenia. Natomiast jedno badanie zostało zakończone w 2023 roku i dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa MOD z pochodnymi amfetaminy, które nie stanowią komparatora w niniejszej analizie. Tym samym można uznać, że ryzyko wystąpienia *publication bias* związanego z nieopublikowanymi badaniami jest na poziomie bardzo niskim.

W Raporcie AOTMiT opracowanym w 2019 roku podkreślono, że dostępne są liczne dowody skuteczności modafinilu u chorych z narkolepsją, w tym badania RCT, które obejmują dużą grupę chorych oraz badania z aktywnym komparatorem, w tym z pitolisantem.

Modafinil stanowi ważną opcję terapeutyczną dla chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją, ponieważ jest lekiem o udowodnionej skuteczności w redukowaniu EDS oraz liczby drzemek w ciągu dnia. Modafinil zmniejsza nasilenie senności, ułatwia utrzymanie stanu czuwania oraz poprawia jakość życia chorych z narkolepsją. Ponadto wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez chorych.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, modafinil w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru, u chorych dorosłych z narkolepsją, u których nadmierna senność w ciągu dnia jest dominującym objawem. Ponadto, jak wskazano w dokumencie *FDA 2014*, w przypadku chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją modafinil może być jedynym skutecznym lekiem w łagodzeniu objawów. Brak refundacji skutkuje ograniczonym dostępem do tego leku, co negatywnie wpływa na zdrowie i jakość życia chorych. Co więcej, narkolepsja może znacząco ograniczać zdolność do pracy i codziennego funkcjonowania społecznego, co generuje koszty związane z niezdolnością do pracy chorych, a także wynikające z konieczności opieki nad chorymi. Refundacja modafinilu może przyczynić się do zmniejszenia tych kosztów poprzez poprawę zdolności chorych do samodzielnego funkcjonowania. Aktualnie w Polsce chorzy najczęściej poddawani są terapii z wykorzystaniem metylofenidatu. Wynika to z braku dostępu do leczenia modafinilem zgodnie z wytycznymi, a więc w I linii leczenia i skutkuje tym, że chorzy nie są leczeni optymalnie. Dodatkowo metylofenidatu jest lekiem o działaniu psychotycznym, w związku z czym nawet jeśli jest w jakimś stopniu skuteczny to negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie chorych w innych aspektach klinicznych, jak również jest lekiem o gorszym profilu bezpieczeństwa niż modafinil.

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy wskazują jednoznacznie, że modafinil stanowi skuteczną metodę terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i wskazaną jako jedyną spośród opcji dostępnych do leczenia chorych na narklepsję do zastosowania u dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z tą chorobą.

16. Załączniki

16.1. Ocena skuteczności modafinilu względem placebo na podstawie badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*

Ocenę skuteczności MOD 200 mg i MOD 400 mg względem PLC przedstawiono na podstawie badania *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000*.

Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla dwóch okresów obserwacji: obejmujących 9. tygodniową fazę podwójnie zaślepioną (publikacje *Fry 1998*, *US MNMSG 2000*).

Dodatkowo przedstawiono ocenę jakości życia z badań *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000* na podstawie publikacji *Beusterien 1999*.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- nadmierna senność w ciągu dnia;
- latencja i opóźnienie snu;
- ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji;
- ocena czasu snu;
- jakość życia.

Ocenę skuteczności zarówno w badaniu *Fry 1998*, jak i *US MNMSG 2000* przeprowadzono w populacji chorych, u których wykonano co najmniej jeden pomiar MWT i CGI-C po rozpoczęciu badania.

Podczas 9 tyg. fazy podwójnie zaślepionej chorzy w badaniach *Fry 1998* oraz w *US MNMSG 2000* zostali zrandomizowani do stosowania MOD w dawkach 200 mg, 400 mg lub PLC³⁷.

³⁷ W badaniu *US MNMSG* wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do grupy MOD, otrzymywali lek w dawce 100 mg przez pierwsze 7 dni leczenia, a 8. dnia dawka zostawała zmieniona i wynosiła 200 mg

Po 9 tyg. fazy podwójnie zaślepionej wszyscy chorzy przeszli 2 tygodniowy okres wymywania podczas którego w sposób zaślepiony otrzymywali PLC. Następnie wszyscy chorzy otrzymywali MOD w dawce 200 mg.

Dawkowanie MOD u chorych uczestniczących w badaniu *Fry 1998* można było dostosowywać przez cały okres fazy przedłużonej, zwiększając dawkę o 100 mg, w zakresie 200 ± 400 mg. Natomiast w przypadku chorych uczestniczących w badaniu *US MNMSG 2000* w 2. tygodniu fazy przedłużonej, w oparciu o ocenę skuteczności i tolerancji MOD, chorym przydzielono dawkowanie MOD 200 mg lub 400 mg, które stosowali do końca badania.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

16.1.1. Nadmierna senność w ciągu dnia – etap podwójnie zaślepiony

16.1.1.1. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia

W badaniach *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* oceniano zmianę w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia mierzonej za pomocą skali ESS.

Istotną statystycznie poprawę wyniku wg ESS względem wartości początkowych obserwowano w każdej z badanych grup w obu badaniach.

W grupach leczonych MOD zaobserwowano większą redukcję subiektywnej senności w 9. tygodniu badania względem wartości początkowych ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą PLC. Najwyższą poprawę wyniku w obu badaniach odnotowano u chorych stosujących MOD w dawce 400 mg.

Poprawa wyniku była **istotna klinicznie** (zmiana o ≥ 3 pkt) we wszystkich grupach stosujących MOD w badaniach *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	MOD		
				Średnia (SE)	N	IS zmiany**
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS (punkty)	MOD 200 mg	-3,5 (b/d)*	95	TAK, p<0,001
			MOD 400 mg	-4,1 (b/d)*	86	TAK, p<0,001
			PLC	-1,2 (b/d)*	92	TAK, p<0,001
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.		MOD 200 mg	-4,4 (b/d)*	79	TAK, p<0,001
			MOD 400 mg	-5,7 (b/d)*	82	TAK, p<0,001
			PLC	-1,8 (b/d)*	85	TAK, p<0,001

*obliczono na podstawie średniej wartości w 9 tyg. i średniej wartości na początku badania na podstawie obliczeń dla grup zależnych

**p-wartości podane przez autorów publikacji

Ponadto średni wynik ESS był znacząco niższy dla grup stosujących MOD (MOD 200 mg i MOD 400 mg) w porównaniu z grupą PLC w każdym analizowanym okresie obserwacji (różnica między grupami była statystycznie znamiennej na korzyść MOD) w badaniu *Fry 1998* i w 9. tyg. obserwacji w badaniu *US MNMSG 2000*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30.
Średnia nadmierna senność w ciągu dnia dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) (pkt)	N	Średnia (SD) (pkt)	N		
Ocena nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS (punkty)							
<i>Fry 1998</i>	3 tyg.	14,0 (5,4)	95	16,8 (4,7)	92	-2,80 (-4,25; -1,35)	TAK, p<0,001
	6 tyg.	13,9 (6,0)	95	16,8 (4,8)	92	-2,90 (-4,45; -1,35)	TAK, p<0,001

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) (pkt)	N	Średnia (SD) (pkt)	N		
	9 tyg.	14,4 (5,7)	95	17,1 (5,0)	92	-2,70 (-4,24; -1,16)	TAK, p<0,001
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	13,0 (5,1)	79	15,8 (4,8)	85	-2,80 (-4,32; -1,28)	TAK, p<0,001

*p-wartości podane przez autorów publikacji

Tabela 31.

Średnia nadmierna senność w ciągu dnia dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) (pkt)	N	Średnia (SD) (pkt)	N		
Ocena nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie skali ESS (punkty)							
<i>Fry 1998</i>	3 tyg.	12,6 (5,6)	86	16,8 (4,7)	92	-4,20 (-5,72; -2,68)	TAK, p<0,001
	6 tyg.	12,6 (5,6)	86	16,8 (4,8)	92	-4,20 (-5,74; -2,66)	TAK, p<0,001
	9 tyg.	13,0 (5,7)	86	17,1 (5,0)	92	-4,10 (-5,68; -2,52)	TAK, p<0,001
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	12,3 (5,1)	82	15,8 (4,8)	85	-3,50 (-5,00; -2,00)	TAK, p<0,001

*p-wartości podane przez autorów publikacji

16.1.1.2. Ocena latencji snu

W badaniach *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* oceniano średnie opóźnienie snu, które mierzono za pomocą obiektywnego 20-minutowego testu MSLT.

W 9 tyg. w obu badaniach obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w średniej latencji snu w grupach stosujących MOD w obu dawkach ($p < 0,001$).

Tabela 32.

Zmiana w ocenie latencji snu na podstawie badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	MOD		
				Średnia (SE)	N	IS zmiany**
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Zmiana w ocenie latencji snu na podstawie skali MSLT (minuty)	MOD 200 mg	1,8 (b/d)*	95	TAK, $p < 0,001$
			MOD 400 mg	1,9 (b/d)*	86	TAK, $p < 0,001$
			PLC	0,5 (b/d)*	92	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.		MOD 200 mg	1,9 (b/d)*	77	TAK, $p < 0,001$
			MOD 400 mg	2,4 (b/d)*	84	TAK, $p < 0,001$
			PLC	1,3 (b/d)*	82	TAK, $p < 0,001$

*obliczono na podstawie średniej wartości w 9 tyg. i średniej wartości na początku badania na podstawie obliczeń dla grup zależnych

**p-wartości podane przez autorów publikacji

Średnia latencja snu w 9 tygodniu badania była istotnie statystycznie większa w grupach MOD 200 mg (4,7 min) w badaniu *Fry 1998* i MOD 400 mg (5,2 min) w obu badaniach w porównaniu z PLC (3,3 min), co świadczy o wysokiej skuteczności MOD.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badania, wyniki uzyskane w skali MSLT można traktować jako reprezentatywne i świadczące o uzyskaniu efektu terapeutycznego podobnego do obserwowanego w przypadku oceny w skali ESS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 33.
Średnia latencja snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) [min]	N	Średnia (SD) [min]	N		
Ocena latencji snu na podstawie skali MSLT [minuty]							
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	4,7 (4,4)	95	3,3 (3,2)	92	1,40 (0,30; 2,50)	TAK, p<0,001
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	4,9 (4,3)	77	3,5 (3,4)	82	1,40 (0,19; 2,61)	NIE**

*p-wartości podane przez autorów publikacji

**brak istotności statystycznej zgodnie z informacją podaną przez autorów badania

Tabela 34.
Średnia latencja snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) [min]	N	Średnia (SD) [min]	N		
Ocena latencji snu na podstawie skali MSLT [minuty]							
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	5,2 (4,5)	86	3,3 (3,2)	92	1,90 (0,75; 3,05)	TAK, p<0,001
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	5,1 (4,0)	84	3,5 (3,4)	82	1,60 (0,47; 2,73)	TAK, p<0,001

*p-wartości podane przez autorów publikacji

16.1.1.3. Ocena średniego opóźnienia snu

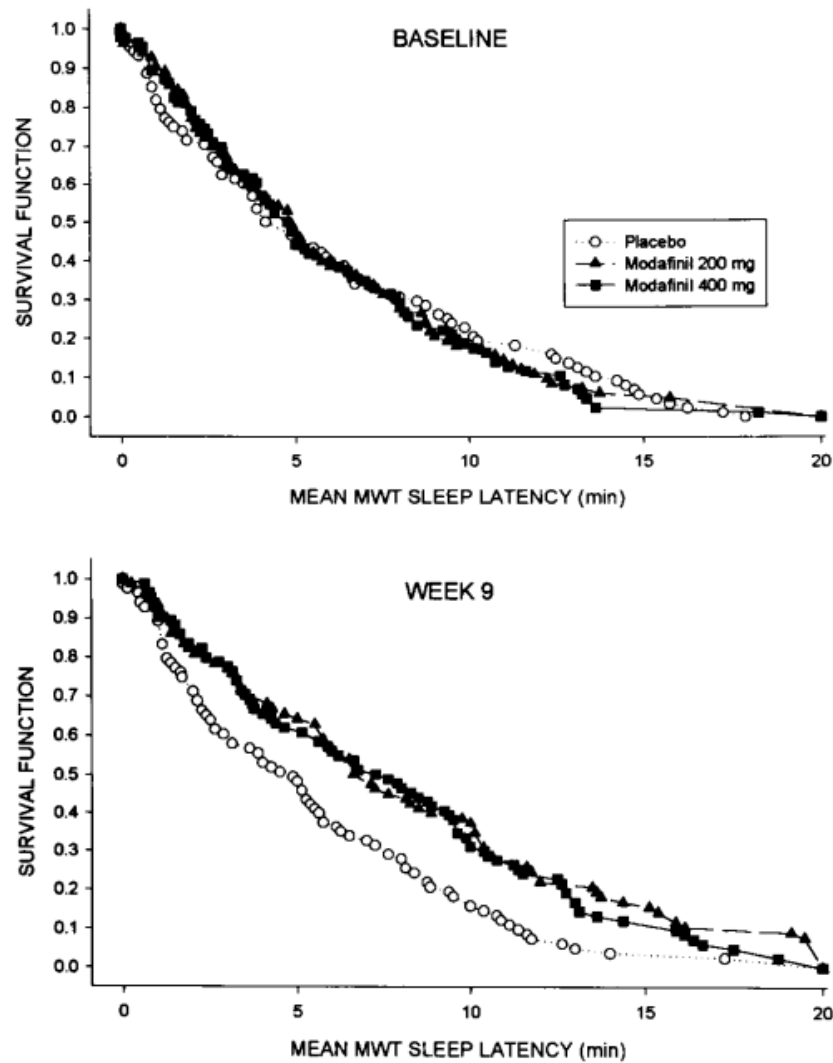
Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach stanowiło średnie opóźnienie snu, które mierzono za pomocą 20-minutowego testu MWT. W obu badaniach w 9. tyg. obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych średniego opóźnienia snu w grupach stosujących MOD w obu dawkach ($p < 0,001$), natomiast w obu badaniach zmiana wyniku w grupie PLC względem wartości początkowych nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że w grupach PLC obu badań obserwowano redukcję wyniku w 9. tyg. względem wartości początkowych, a tym samym pogorszenie w opóźnieniu snu.

Jak widać na poniższym wykresie, na początku badania prawdopodobieństwo pozostania w stanie czuwania było podobne w każdej grupie, a mediana czasu zasypiania wynosiła ok. 5 minut. W 9. tygodniu badania w grupach MOD obserwowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo pozostania w stanie czuwania w porównaniu z grupą PLC ($p < 0,05$), tj. mediana czasu zasypiania wynosiła ok. 7 min.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Rysunek 13.
Średnie opóźnienie snu na podstawie badania *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiony



Źródło: *US MNMSG 2000*

Tabela 35.
Zmiana w opóźnieniu snu na podstawie badania *Fry 1998 i US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	MOD		
				Średnia (SE)	N	IS zmiany**
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Zmiana w opóźnieniu snu na podstawie skali MWT (minuty)	MOD 200 mg	2,3 (b/d)*	95	TAK, p<0,001
			MOD 400 mg	2,3 (b/d)*	86	TAK, p<0,001
			PLC	-0,7 (b/d)*	92	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.		MOD 200 mg	2,1 (b/d)*	78	TAK, p<0,001
			MOD 400 mg	1,9 (b/d)*	84	TAK, p<0,001
			PLC	-0,5 (b/d)*	83	NIE

*obliczono na podstawie średniej wartości w 9 tyg. i średniej wartości na początku badania na podstawie obliczeń dla grup zależnych

**p-wartości podane przez autorów publikacji

W 3., 6. oraz 9. tygodniu badania średnie opóźnienie snu było istotnie statystycznie większe w obu grupach stosujących MOD w porównaniu do grupy stosującej PLC (p<0,001).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 36.
Średnie opóźnienie snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania *Fry 1998 i US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) [min]	N	Średnia (SD) [min]	N		
Ocena opóźnienia snu na podstawie skali MWT [minuty]							
<i>Fry 1998</i>	3 tyg.	8,1 (6,2)	95	5,6 (4,5)	92	2,50 (0,95; 4,05)	TAK, p<0,001
	6 tyg.	8,4 (6,4)	95	5,4 (5,0)	92	3,00 (1,36; 4,64)	TAK, p<0,001
	9 tyg.	8,1 (6,1)	95	5,1 (4,7)	92	3,00 (1,44; 4,56)	TAK, p<0,001
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	8,2 (5,9)	78	5,5 (4,5)	83	2,70 (1,07; 4,33)	TAK, p<0,001

*p-wartości podane przez autorów publikacji

Tabela 37.

Średnie opóźnienie snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD) [min]	N	Średnia (SD) [min]	N		
Ocena opóźnienia snu na podstawie skali MWT [minuty]							
Fry 1998	3 tyg.	9,2 (5,7)	86	5,6 (4,5)	92	3,60 (2,08; 5,12)	TAK, p<0,001
	6 tyg.	9,0 (5,8)	86	5,4 (5,0)	92	3,60 (2,00; 5,20)	TAK, p<0,001
	9 tyg.	8,9 (6,2)	86	5,1 (4,7)	92	3,80 (2,18; 5,42)	TAK, p<0,001
US MNMSG 2000	9 tyg.	7,8 (5,3)	84	5,5 (4,5)	83	2,30 (0,81; 3,79)	TAK, p<0,001

*p-wartości podane przez autorów publikacji

Ponadto w grupach MOD 200 mg i MOD 300 mg częściej obserwowano brak zaśnięcia podczas 20-minutowego testu w przypadku jednego do czterech testów w ciągu dnia w porównaniu z PLC. W 9. tygodniu odsetek chorych, którzy nie zasnęli przez co najmniej trzy testy, znacząco wzrósł względem wartości początkowych, osiągając 20,0% w grupie MOD 400 mg i 14,0% w grupie MOD 200 mg. W grupie PLC nie obserwowano zmian względem wartości początkowych.

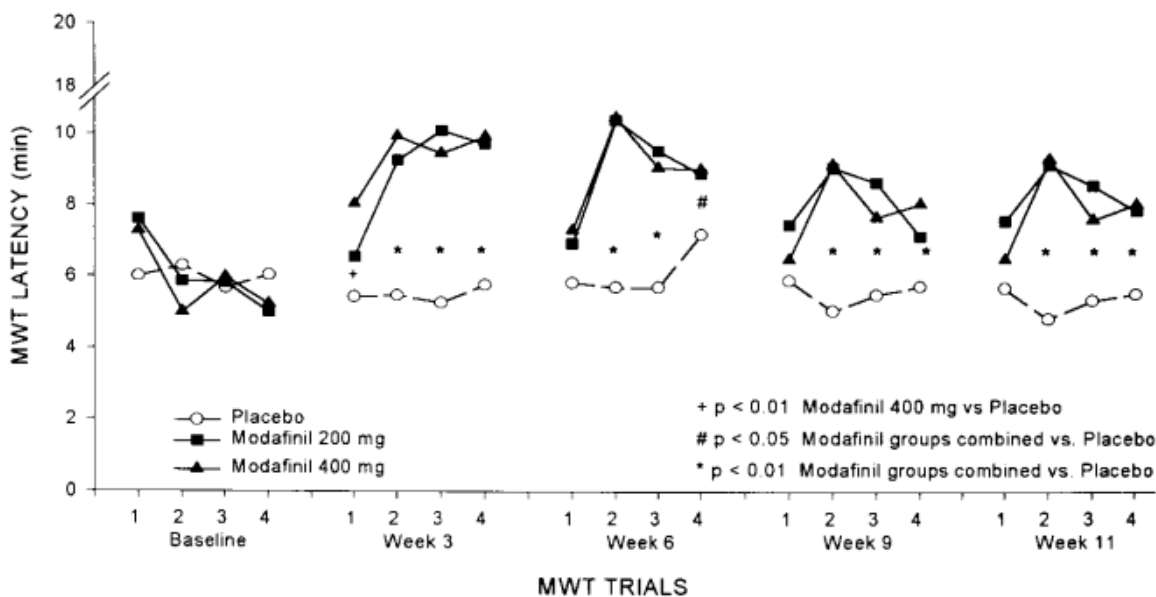
Dodatkowo w badaniu US MNMSG 2000 przeprowadzono porównanie poszczególnych prób MWT na początku badania, w 3., 6., 9. i 11. tygodniu. W 3. tygodniu badania w grupie MOD 400 mg obserwowano istotną statystycznie poprawę zdolności do pozostania w stanie czuwania podczas pierwszej próby MWT w porównaniu z grupą PLC. Znaczną poprawę w 3. tygodniu obserwowano również podczas 2., 3. i 4. próby dla obu grup MOD w porównaniu z grupą PLC.

W 6., 9. i 11. tygodniu obserwowano istotną statystycznie poprawę w przypadku 2., 3. i 4. próby MWT w grupach MOD w porównaniu z grupą PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 14.

Średnie opóźnienie snu dla każdej z czterech 20-minutowych prób MWT dla porównania MOD 200 mg, MOD 400 mg i PLC na podstawie badania *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony



Źródło: *US MNMSG 2000*

16.1.2. Ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji – etap podwójnie zaślepiiony

W badaniu *Fry 1998* oceniano również nasilenie objawów narkolepsji na podstawie oceny w skali CGI. Ocena CGI stanowiła drugi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Fry 1998*.

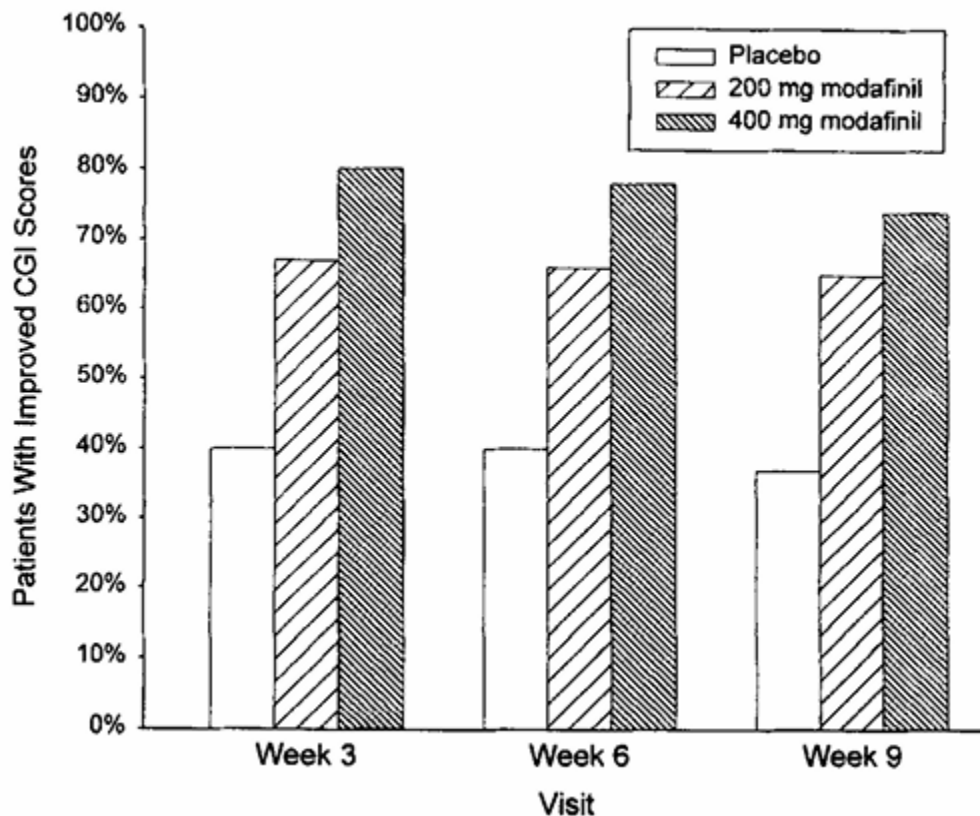
W grupach MOD 200 mg i MOD 400 mg obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia narkolepsji w 9. tyg. względem wartości początkowych.

Odsetek chorych, u których uzyskano redukcję nasilenia objawów choroby w skali CGI-C był istotnie statystycznie większy w grupach otrzymujących modafinil w porównaniu z placebo w 3., 6. i 9. tygodniu badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 15.

Częstość występowania poprawy w nasileniu objawów narkolepsji dla porównania MOD vs PLC na podstawie badania *Fry 1998* – etap podwójnie zaślepiiony



W badaniu *US MNMSG 2000* odsetek chorych z poprawą ogółem w 9 tyg. w skali CGI-C był istotnie statystycznie większy w obu grupach stosujących MOD niż w grupie PLC i wyniósł odpowiednio: w grupie MOD 200 mg ok. 58%, w grupie MOD 400 mg ok. 61% i w grupie PLC ok. 38%.

Warto podkreślić, że w badaniu *US MNMSG 2000* odsetek chorych, u których odnotowano redukcję nasilenia objawów narkolepsji był większy w obu grupach stosujących MOD niż w grupie PLC zarówno w 3., jak i 6. tygodniu badania, co świadczy o szybkim początku działania modafinilu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa ogółem na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	46 (57,5)	80	32 (38,1)	84	2,20 (1,18; 4,11)	0,19 (0,04; 0,34)	6 (4; 25)	TAK, p<0,03
Bardzo duża poprawa na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	7 (8,8)	80	0 (0,0)	84	8,40 (1,86; 38,03)	0,09 (0,02; 0,15)	12 (7; 50)	TAK
Duża poprawa na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	21 (26,3)	80	12 (14,3)	84	2,14 (0,97; 4,70)	0,12 (-0,002; 0,24)	n/d	NIE
Minimalna poprawa na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	18 (22,5)	80	20 (23,8)	84	0,93 (0,45; 1,92)	-0,01 (-0,14; 0,1)	n/d	NIE
Brak zmiany na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	26 (32,5)	80	40 (47,6)	84	0,53 (0,28; 1,00)	-0,15 (-0,30; -0,003)	n/d	NIE
Minimalne pogorszenie na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	7 (8,8)	80	9 (10,7)	84	0,80 (0,28; 2,26)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
Znaczne pogorszenie na podstawie skali CGI-C									
US MNMSG 2000	9 tyg.	1 (1,3)	80	3 (3,6)	84	0,34 (0,03; 3,36)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE

*p-wartości podane przez autorów publikacji

Tabela 39.

Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa ogółem na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	51 (61,4)	83	32 (38,1)	84	2,59 (1,39; 4,83)	0,23 (0,09; 0,38)	NNT=5 (3; 12)	TAK, p<0,03
Bardzo duża poprawa na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	5 (6,0)	83	0 (0,0)	84	7,86 (1,33; 46,35)	0,06 (0,005; 0,12)	NNH=17 (9; 2000)	TAK
Duża poprawa na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	23 (27,7)	83	12 (14,3)	84	2,30 (1,06; 5,00)	0,13 (0,01; 0,26)	NNT=8 (4; 100)	TAK
Minimalna poprawa na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	23 (27,7)	83	20 (23,8)	84	1,23 (0,61; 2,46)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
Brak zmiany na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	24 (28,9)	83	40 (47,6)	84	0,45 (0,24; 0,85)	-0,19 (-0,33; -0,04)	NNH=5 (3; 25)	TAK
Minimalne pogorszenie na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	5 (6,0)	83	9 (10,7)	84	0,53 (0,17; 1,67)	-0,05 (-0,13; 0,04)	n/d	NIE
Znaczne pogorszenie na podstawie skali CGI-C									
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	3 (3,6)	83	3 (3,6)	84	1,01 (0,20; 5,17)	0,0004 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

*p-wartości podane przez autorów publikacji

16.1.3. Ocena czasu snu – etap podwójnie zaślepiiony

W badaniu *US MNMSG 2000* przeprowadzono badanie snu za pomocą metody PSG. Oceniano m.in. długość całkowitą i faktyczną snu oraz poszczególnych faz snu. Oceniono również występowanie PLMS.

W obu grupach stosujących MOD obserwowano dłuższy czas faktycznego snu w porównaniu z grupą PLC, dla porównania MOD 200 mg i PLC różnica była istotna statystycznie na korzyść MOD.

Wartość wskaźnika PLMS była porównywalna grupie MOD 200 mg / MOD 400 mg i PLC, a różnice między grupami nie były statystycznie znamienne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 40.

Średni czas snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [min]	N	Średnia (SD) [min]	N		
Całkowity czas snu [minuty]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	397,1 (64,6)	77	381,7 (69,6)	82	15,40 (-5,46; 36,26)	NIE
Całkowity czas trwania latencji snu [minuty]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	4,6 (5,8)	77	5,6 (11,4)	82	-1,00 (-3,79; 1,79)	NIE
Całkowity czas trwania fazy REM [minuty]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	44,5 (44,9)	77	44,5 (45,1)	82	0,00 (-14,00; 14,00)	NIE

Tabela 41.

Średni czas faktycznego snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS**
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Skuteczność snu [%]*							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	89,5 (7,7)	77	86,4 (11,2)	82	3,10 (0,13; 6,07)	TAK p<0,05
Skuteczność I fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	13,2 (9,7)	77	14,9 (10,0)	82	-1,70(-4,76; 1,36)	NIE
Skuteczność II fazy snu [%]							

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS**
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	48,6 (9,4)	77	47,9 (11,5)	82	0,70 (-2,56; 3,96)	NIE
Skuteczność III fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	7,0 (4,9)	77	6,3 (4,7)	82	0,70 (-0,79; 2,19)	NIE
Skuteczność IV fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	8,3 (7,4)	77	8,6 (9,1)	82	-0,30 (-2,87; 2,27)	NIE
Skuteczność fazy REM [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	23,1 (6,7)	77	22,4 (6,5)	82	0,70 (-1,35; 2,75)	NIE

* czas spędzony w łóżku podzielony przez czas snu

**p-wartości podane przez autorów publikacji

Tabela 42.

Wartość wskaźnika PLMS dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania *US MNMSG 2000* – etap podwójnie zaślepiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Wskaźnik [n]	N	Wskaźnik [n]	N		
Wartość wskaźnika PLMS							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	97,1 (127,3)	77	85,0 (118,3)	82	12,10 (-26,16; 50,36)	NIE

Tabela 43.

Średni czas snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania *US MNMSG 2000* – faza podstawowa

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [min]	N	Średnia (SD) [min]	N		
Całkowity czas snu [minuty]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	393,7 (59,3)	84	381,7 (69,6)	82	12,00 (-7,69; 31,69)	NIE
Całkowity czas trwania latencji snu [minuty]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	5,2 (7,1)	84	5,6 (11,4)	82	-0,40 (-3,30; 2,50)	NIE
Całkowity czas trwania fazy REM [minuty]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	34,0 (32,4)	84	44,5 (45,1)	82	-10,50 (-22,47; 1,47)	NIE

Tabela 44.

Średni czas faktycznego snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania US MNMSG 2000– etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Skuteczność snu [%]*							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	88,9 (9,7)	84	86,4 (11,2)	82	2,50 (-0,69; 5,69)	NIE
Skuteczność I fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	12,4 (9,3)	84	14,9 (10,0)	82	-2,50 (-5,44; 0,44)	NIE
Skuteczność II fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	48,8 (11,2)	84	47,9 (11,5)	82	0,90 (-2,55; 4,35)	NIE
Skuteczność III fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	7,9 (7,0)	84	6,3 (4,7)	82	1,60 (-0,21; 3,41)	NIE
Skuteczność IV fazy snu [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	7,2 (7,5)	84	8,6 (9,1)	82	-1,40 (-3,94; 1,14)	NIE
Skuteczność fazy REM [%]							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	23,8 (5,8)	84	22,4 (6,5)	82	1,40 (-0,48; 3,28)	NIE

* czas spędzony w łóżku podzielony przez czas snu

Tabela 45.

Wartość wskaźnika PLMS dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Wskaźnik [n]	N	Wskaźnik [n]	N		
Wartość wskaźnika PLMS							
<i>US MNMSG 2000</i>	9 tyg.	63,2 (85,3)	84	85,0 (118,3)	82	-21,80 (-53,24; 9,64)	NIE

16.1.4. Jakość życia – etap podwójnie zaślepiiony

Jakość życia z badań *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000* przedstawiono na podstawie publikacji *Beusterien 1999*.

Wyniki dla jakości życia przedstawiono łącznie dla chorych biorących udział w badaniach *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000*.

Jak można zaobserwować na wykresie, największą poprawę w grupach leczonych MOD w 9. tyg. w ocenie jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych obserwowano w zakresie ograniczeń w pełnieniu ról z powodu problemów

fizycznych oraz w ocenie witalności ($p < 0,05$). W grupach leczonych MOD zaobserwowano również istotną statystycznie poprawę w sumarycznej ocenie zdrowia psychicznego w porównaniu z grupą PLC ($p < 0,05$). Ponadto poprawa uwagi i czujności, produktywności i poczucia własnej wartości była istotnie statystycznie większa w grupach MOD niż w grupach PLC ($p < 0,05$) przez cały okres badania. Warto również podkreślić, że żaden z wyników oceniających jakość życia nie uległ istotnemu pogorszeniu podczas leczenia MOD.

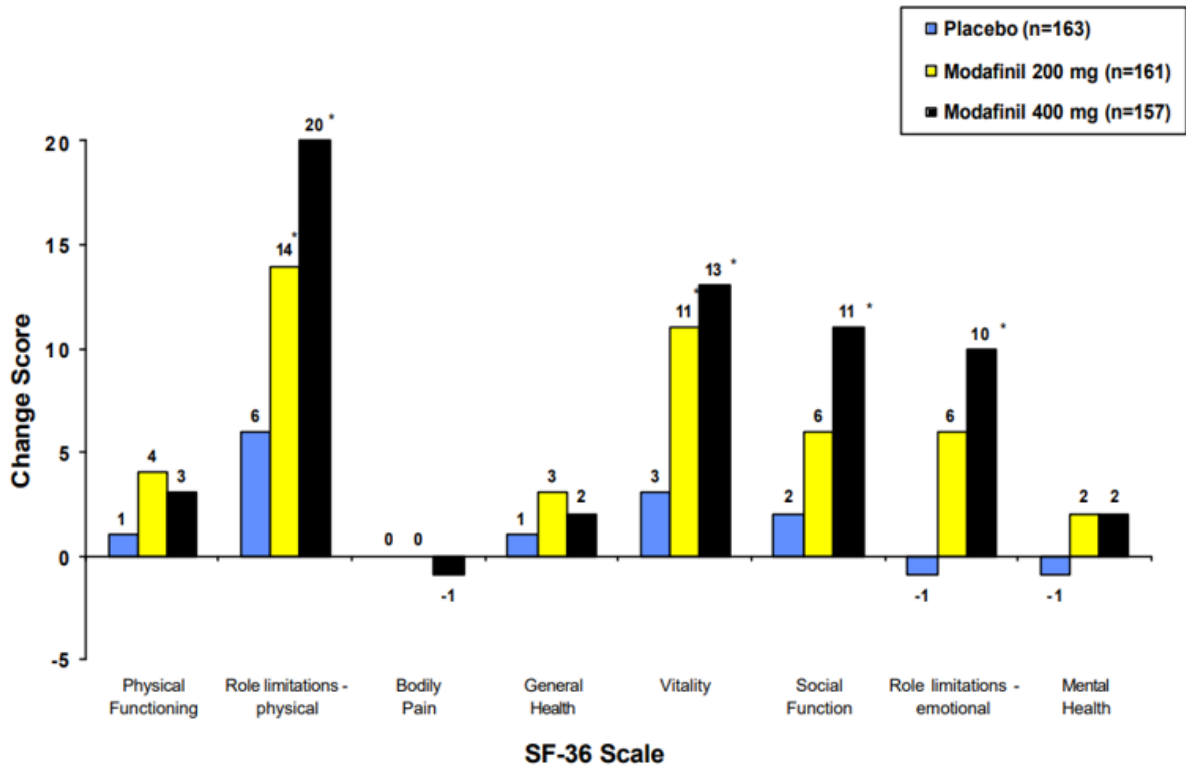
W 9. tygodniu badania istotnie statystycznie poprawę jakości życia w grupach MOD 200 mg i MOD 400 mg w porównaniu z grupą PLC obserwowano odpowiednio w przypadku 9 i 10 spośród 17 ocenianych skal.

W obu grupach stosujących MOD obserwowano poprawę w ocenie jakości życia w zakresie wszystkich analizowanych domen. Ponadto w obu grupach stosujących MOD w porównaniu z grupą PLC obserwowano istotnie statystycznie mniej ograniczeń fizycznych w pełnieniu ról społecznych oraz w witalności.

W tabelach i na wykresach poniżej przedstawiono szczegółowe wartości.

Rysunek 16.

Zmiana w ocenie kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych dla porównania MOD 200 mg i MOD 400 mg vs PLC na podstawie publikacji *Beusterien 1999* – etap podwójnie zaślepiony

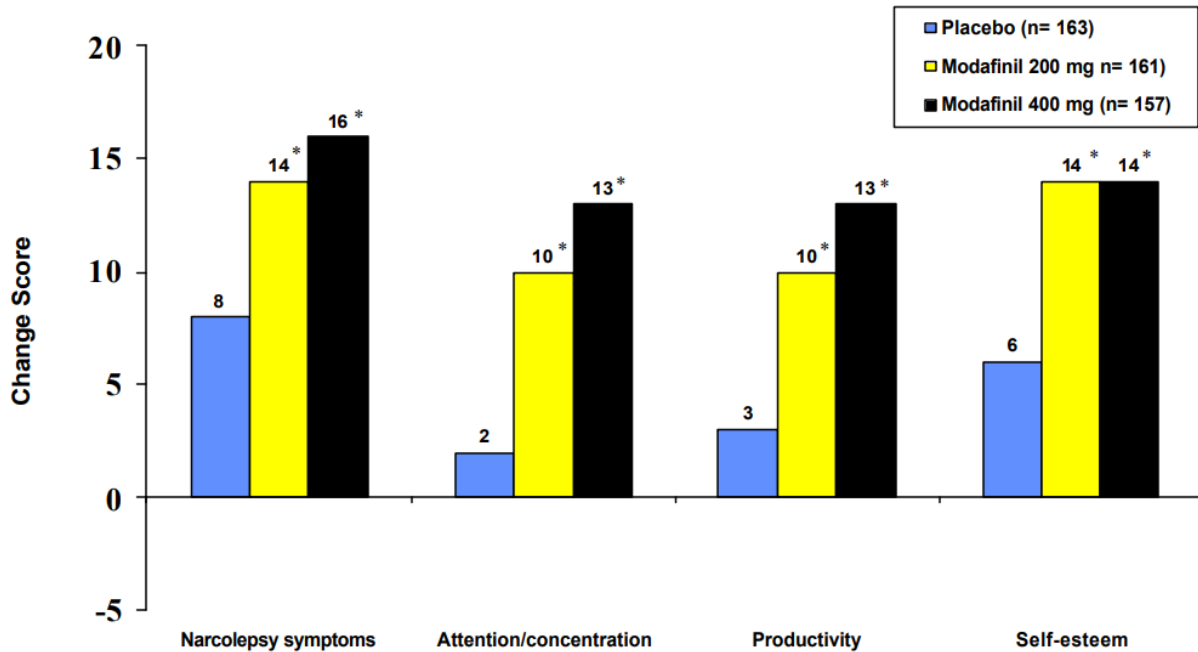


* $p < 0,05$ dla różnicy pomiędzy grupą MOD a PLC

Źródło: *Beusterien 1999*

Rysunek 17.

Zmiana w ocenie w specyficznych dla narkolepsji skal względem wartości początkowych dla porównania MOD 200 mg i MOD 400 mg vs PLC na podstawie publikacji *Beusterien 1999* – etap podwójnie zaślepiony



*p<0,05 dla różnicy pomiędzy grupą MOD a PLC

Źródło: *Beusterien 1999*

Tabela 46.

Średnia ocena kwestionariusza SF-36 dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie publikacji *Beusterien 1999* – etap podwójnie zaślepiony

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Funkcjonowanie fizyczne							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	82 (12,9)	161	79 (16,3)	163	3,00 (-0,20; 6,20)	TAK p<0,05*
Ograniczenie pełnienia ról z powodu problemów fizycznych							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	53 (35,7)	161	45 (35,8)	163	8,00 (0,21; 15,79)	TAK p<0,05*
Ocena bólu ciała							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	73 (22,7)	161	73 (22,8)	163	0,00 (-4,95; 4,95)	NIE
Ogólna ocena zdrowia							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	69 (16,2)	161	67 (13,0)	163	2,00 (-1,20; 5,20)	NIE
Witalność							

Badanie	OBS	MOD 200 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	43 (19,4)	161	35 (19,5)	163	8,00 (3,76; 12,24)	TAK p<0,05*
Funkcjonowanie społeczne							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	66 (22,7)	161	62 (22,8)	163	4,00 (-0,95; 8,95)	NIE
Ograniczenie pełnienia ról społecznych z powodu problemów emocjonalnych							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	66 (35,7)	161	59 (35,8)	163	7,00 (-0,79; 14,79)	NIE
Ocena zdrowia psychicznego							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	69 (12,9)	161	66 (16,3)	163	3,00 (-0,20; 6,20)	NIE
Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	48 (9,8)	161	47 (9,8)	163	1,00 (-1,13; 3,13)	NIE
Sumaryczna ocena zdrowia psychicznego							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	44 (9,8)	161	41 (9,8)	163	3,00 (0,87; 5,13)	TAK p<0,05*
Ocena objawów narkolepsji na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	62 (19,4)	161	56 (19,5)	163	6,00 (1,76; 10,24)	TAK p<0,05*
Ocena czujności i uwagi na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	66 (22,7)	161	59 (22,8)	163	7,00 (2,05; 11,95)	TAK p<0,05*
Ocena produktywności na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	56 (22,7)	161	49 (22,8)	163	7,00 (2,05; 11,95)	TAK p<0,05*
Ocena pewności siebie na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	61 (22,7)	161	53 (22,8)	163	8,00 (3,05; 12,95)	TAK p<0,05*
Ocena ogólnego postrzegania zdrowia na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	56 (22,7)	161	51 (22,8)	163	5,00 (0,05; 9,95)	NIE
Ocena ograniczenia w prowadzeniu samochodu na podstawie skali uzupełniającej**							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	73 (9,7)	161	70 (6,5)	163	3,00 (1,20; 4,80)	TAK p<0,05*
Ocena wsparcia społecznego na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	71 (13,0)	161	69 (13,0)	163	2,00 (-0,83; 4,83)	NIE

**p-wartości podane przez autorów publikacji

**oceniało jedynie u chorych z możliwością prowadzenia samochodu (N=395)

Tabela 47.

Średnia ocena w kwestionariusza SF-36 dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 – etap podwójnie zaślepiiony

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Funkcjonowanie fizyczne							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	80 (16,0)	157	79 (16,3)	163	1,00 (-2,54; 4,54)	NIE
Ograniczenie pełnienia ról z powodu problemów fizycznych							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	59 (35,2)	157	45 (35,8)	163	14,00 (6,22; 21,78)	TAK p<0,05*
Ocena bólu ciała							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	72 (19,2)	157	73 (22,8)	163	-1,00 (-5,61; 3,61)	NIE
Ogólna ocena zdrowia							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	68 (12,8)	157	67 (13,0)	163	1,00 (-1,83; 3,83)	NIE
Witalność							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	45 (19,2)	157	35 (19,5)	163	10,00 (5,76; 14,24)	TAK p<0,05*
Funkcjonowanie społeczne							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	71 (22,4)	157	62 (22,8)	163	9,00 (4,05; 13,95)	TAK p<0,05*
Ograniczenie pełnienia ról społecznych z powodu problemów emocjonalnych							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	69 (35,2)	157	59 (35,8)	163	10,00 (2,22; 17,78)	TAK p<0,05*
Ocena zdrowia psychicznego							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	70 (16,0)	157	66 (16,3)	163	4,00 (0,46; 7,54)	NIE
Sumaryczna ocena zdrowia fizycznego							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	47 (6,4)	157	47 (9,8)	163	0,00 (-1,81; 1,81)	NIE
Sumaryczna ocena zdrowia psychicznego							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	45 (6,4)	157	41 (9,8)	163	4,00 (2,19; 5,81)	TAK p<0,05*
Ocena objawów narkolepsji na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	64 (19,2)	157	56 (19,5)	163	8,00 (3,76; 12,24)	TAK p<0,05*
Ocena czujności i uwagi na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	70 (19,2)	157	59 (22,8)	163	11,00 (6,39; 15,61)	TAK p<0,05*
Ocena produktywności na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	60 (22,4)	157	49 (22,8)	163	11,00 (6,05; 15,95)	TAK p<0,05*
Ocena pewności siebie na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	61 (22,4)	157	53 (22,8)	163	8,00 (3,05; 12,95)	TAK p<0,05*

Badanie	OBS	MOD 400 mg		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ocena ogólnego postrzegania zdrowia na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	57 (22,4)	157	51 (22,8)	163	6,00 (1,05; 10,95)	TAK p<0,05*
Ocena ograniczenia w prowadzeniu samochodu na podstawie skali uzupełniającej**							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	71 (9,6)	157	70 (6,5)	163	1,00 (-0,80; 2,80)	NIE
Ocena wsparcia socjalnego na podstawie skali uzupełniającej							
<i>Beusterien 1999</i>	9 tyg.	71 (12,8)	157	69 (13,0)	163	2,00 (-0,83; 4,83)	NIE

**p-wartości podane przez autorów publikacji

**oceniało jedynie u chorych z możliwością prowadzenia samochodu (N=395)

16.2. Ocena bezpieczeństwa modafinilu względem placebo na podstawie badania *Fry 1998* i *US MNMSG 2000*

Ocenę bezpieczeństwa MOD 200 mg i MOD 400 mg względem PLC u chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją przedstawiono na podstawie badania *Fry 1998* oraz *US MNMSG 2000*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla dwóch okresów obserwacji: obejmujących 9. tygodniową fazę podwójnie zaślepioną (publikacje *Fry 1998*, *US MNMSG 2000*) oraz 40. tygodniową otwartą fazę przedłużoną (publikacja *Mitler 2000*) względem następującego punktu końcowego:

- AE (AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ w badaniu *Fry 1998* i u $\geq 4\%$ w badaniu *US MNMSG 2000*);

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali MOD / PLC.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

16.2.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – etap podwójnie zaślepiony

W badaniu *Fry 1998* łącznie we wszystkich grupach terapeutycznych u 86% chorych raportowano zdarzenia niepożądane. Spośród nich 94% zdarzeń niepożądanych oceniono jako zdarzenia o stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego.

W badaniu *Fry 1998* w 9. tygodniu obserwacji najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie MOD 200 mg i w grupie PLC były ból głowy i zakażenia (odpowiednio 52,1% i 35,9% oraz 13,5% i 19,6%). Jednakże, różnica między grupami była istotna statystycznie jedynie w przypadku bólu głowy. Znamienne statystycznie wyniki porównań między badanymi grupami wykazano również dla suchości jamy ustnej, choroby zębów i wysypki. Suchość jamy ustnej raportowano częściej w grupie MOD 200 mg, a choroby zębów i wysypkę w grupie PLC.

W badaniu *US MNMSG 2000* w 9. tygodniu obserwacji najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie MOD 200 mg, jak i w grupie PLC były ból głowy i hipotermia (odpowiednio 41,6% i 44,1% oraz 14,6% i 16,1%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Znamienne statystycznie różnice między badanymi grupami wykazano dla nieżyty nosa i nudności, które raportowano częściej w grupie MOD 200 mg w porównaniu z PLC. Większość zdarzeń niepożądanych oceniono jako zdarzenia o stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Częstość występowania AE dla porównania MOD 200 mg vs PLC które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych na podstawie badania Fry 1998 oraz które wystąpiły u $\geq 4\%$ chorych na podstawie badania US MNMSG 2000

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Zakażenie	13 (13,5)*	96	18 (19,6)*	92	0,64 (0,30; 1,40)	-0,06 (-0,17; 0,05)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			10 (11,2)	89	11 (11,8)	93	0,94 (0,38; 2,35)	-0,01 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Grypa	5 (5,2)*	96	4 (4,3)*	92	1,21 (0,31; 4,65)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Zapalenie gardła	4 (4,2)*	96	3 (3,3)*	92	1,29 (0,28; 5,93)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Nerwowość	9 (9,4)*	96	5 (5,4)*	92	1,80 (0,58; 5,59)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			8 (9,0)	89	7 (7,5)	93	1,21 (0,42; 3,50)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Depresja	3 (3,1)*	96	5 (5,4)*	92	0,56 (0,13; 2,42)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		Bezsенność	2 (2,1)*	96	1 (1,1)*	92	1,94 (0,17; 21,72)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Ból głowy	50 (52,1)*	96	33 (35,9)*	92	1,94 (1,08; 3,49)	0,16 (0,02; 0,30)	NNH= 6 (3; 50)	TAK
<i>US MNMSG 2000</i>			37 (41,6)	89	41 (44,1)	93	0,90 (0,50; 1,62)	-0,03 (-0,17; 0,12)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Katapleksja	3 (3,1)*	96	1 (1,1)*	92	2,94 (0,30; 28,74)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Nieżyt nosa	10 (10,4)*	96	11 (12,0)*	92	0,86 (0,35; 2,12)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			10 (11,2)	89	3 (3,2)	93	3,80 (1,01; 14,29)	0,08 (0,01; 0,15)	NNH= 12 (6; 100)	TAK, p<0,05**
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Nudności	12 (12,5)*	96	5 (5,4)*	92	2,49 (0,84; 7,36)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			12 (13,5)	89	2 (2,2)	93	7,09 (1,54; 32,66)	0,11 (0,04; 0,19)	NNH= 9 (5; 25)	TAK, p<0,05**
<i>Fry 1998</i>		Biegunka	7 (7,3)*	96	4 (4,3)*	92	1,73 (0,49; 6,12)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			7 (7,9)	89	4 (4,3)	93	1,90 (0,54; 6,73)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Niestrawność	8 (8,3)*	96	8 (8,7)*	92	0,95 (0,34; 2,66)	-0,0036 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>US MNMSG 2000</i>			8 (9,0)	89	6 (6,5)	93	1,43 (0,48; 4,31)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Suchość jamy ustnej	8 (8,3)*	96	0 (0,0)*	92	7,65 (1,86; 31,42)	0,08 (0,03; 0,14)	NNH= 12 (7; 33)	TAK
<i>Fry 1998</i>		Choroba zębów	1 (1,0)*	96	6 (6,5)*	92	0,15 (0,02; 1,28)	-0,05 (-0,11; -0,0004)	NNT= 20 (10; 2500)	TAK
<i>Fry 1998</i>		Anoreksja	6 (6,3)*	96	1 (1,1)*	92	6,07 (0,72; 51,41)	0,05 (-0,0012; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Wysypka	1 (1,0)*	96	6 (6,5)*	92	0,15 (0,02; 1,28)	-0,05 (-0,11; -0,0004)	NNT= 20 (10; 2500)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Ból pleców	8 (8,3)*	96	3 (3,3)*	92	2,70 (0,69; 10,50)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			9 (10,1)	89	13 (14,0)	93	0,69 (0,28; 1,71)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Ból mięśni	2 (2,1)*	96	3 (3,3)*	92	0,63 (0,10; 3,87)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Bolesne miesiączkowanie	3 (3,1)*	96	6 (6,5)*	92	0,46 (0,11; 1,91)	-0,03 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Ból	12 (12,5)*	96	12 (13,0)*	92	0,95 (0,40; 2,24)	-0,01 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>US MNMSG 2000</i>			9 (10,1)	89	10 (10,8)	93	0,93 (0,36; 2,42)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Przypadkowy uraz	2 (2,1)*	96	6 (6,5)*	92	0,30 (0,06; 1,55)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>		Hipotermia	13 (14,6)	89	15 (16,1)	93	0,89 (0,40; 1,99)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE

*wartości n (%) obliczono samodzielnie na podstawie wartości % i N podanych w publikacji

**p-wartości podane przez autorów badania

W obu badaniach analogiczne wyniki zaobserwowano w przypadku porównania MOD 400 mg z PLC, gdzie w do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu *Fry 1998* również należały ból głowy i zakażenia (odpowiednio: 50,5% i 35,9% oraz 14,7% i 19,6%), a w badaniu *US MNMSG 2000* ból głowy i hipotermia (odpowiednio: 53,9% i 44,1% oraz 14,6% i 16,1%). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W badaniu *Fry 1998* istotne statystycznie różnice między badanymi grupami odnotowano dla niestrawności i przypadkowego urazu. W obu przypadkach raportowano zdarzenia częściej w grupie PLC niż w grupie MOD 400 mg.

W badaniu *US MNMSG 2000* istotne statystycznie różnice między badanymi grupami odnotowano dla nudności. Zdarzenia raportowano częściej w grupie MOD 400 mg niż w grupie PLC.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania AE porównania MOD 400 mg vs PLC, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych na podstawie badania *Fry 1998* oraz które wystąpiły u $\geq 4\%$ chorych na podstawie badania *US MNMSG 2000*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 400 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Zakażenie	14 (14,7)*	95	18 (19,6)*	92	0,71 (0,33; 1,53)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			14 (15,7)	89	11 (11,8)	93	1,39 (0,60; 3,25)	0,04 (-0,06; 0,14)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Grypa	3 (3,2)*	95	4 (4,3)*	92	0,72 (0,16; 3,30)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Zapalenie gardła	3 (3,2)*	95	3 (3,3)*	92	0,97 (0,19; 4,92)	-0,0010 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Nerwowość	9 (9,5)*	95	5 (5,4)*	92	1,82 (0,59; 5,65)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			4 (4,5)	89	7 (7,5)	93	0,58 (0,16; 2,05)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Depresja	5 (5,3)*	95	5 (5,4)*	92	0,97 (0,27; 3,46)	-0,0017 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
		Bezsenność	1 (1,1)*	95	1 (1,1)*	92	0,97 (0,06; 15,71)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 400 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Ból głowy	48 (50,5)*	95	33 (35,9)*	92	1,83 (1,02; 3,28)	0,15 (0,01; 0,29)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			48 (53,9)	89	41 (44,1)	93	1,48 (0,83; 2,66)	0,10 (-0,05; 0,24)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Katapleksja	1 (1,1)*	95	1 (1,1)*	92	0,97 (0,06; 15,71)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Nieżyt nosa	11 (11,6)*	95	11 (12,0)*	92	0,96 (0,40; 2,35)	-0,0038 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			8 (9,0)	89	3 (3,2)	93	2,96 (0,76; 11,55)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Nudności	12 (12,6)*	95	5 (5,4)*	92	2,52 (0,85; 7,45)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			11 (12,4)	89	2 (2,2)	93	6,42 (1,38; 29,83)	0,10 (0,03; 0,18)	NNH= 10 (5; 33)	TAK p<0,05**
<i>Fry 1998</i>		Biegunka	7 (7,4)*	95	4 (4,3)*	92	1,75 (0,49; 6,19)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			9 (10,1)	89	4 (4,3)	93	2,50 (0,74; 8,44)	0,06 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Niestrawność	2 (2,1)*	95	8 (8,7)*	92	0,23 (0,05; 1,09)	-0,07 (-0,13; -0,0015)	NNT= 15 (8; 667)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 400 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>US MNMSG 2000</i>			8 (9,0)	89	6 (6,5)	93	1,43 (0,48; 4,31)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Suchość jamy ustnej	4 (4,2)*	95	0 (0,0)*	92	7,39 (1,02; 53,35)	0,04 (-0,0027; 0,09)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Choroba zębów	5 (5,3)*	95	6 (6,5)*	92	0,80 (0,23; 2,71)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Anoreksja	3 (3,2)*	95	1 (1,1)*	92	2,97 (0,30; 29,06)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Wysypka	4 (4,2)*	95	6 (6,5)*	92	0,63 (0,17; 2,31)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Ból pleców	8 (8,4)*	95	3 (3,3)*	92	2,73 (0,70; 10,62)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
		Ból mięśni	5 (5,3)*	95	3 (3,3)*	92	1,65 (0,38; 7,10)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Bolesne miesiączkowanie	7 (7,4)*	95	6 (6,5)*	92	1,14 (0,37; 3,53)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Fry 1998</i>	9 tyg.	Ból	6 (6,3)*	95	12 (13,0)*	92	0,45 (0,16; 1,25)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
<i>US MNMSG 2000</i>			5 (5,6)	89	10 (10,8)	93	0,49 (0,16; 1,51)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
<i>Fry 1998</i>		Przypadkowy uraz	1 (1,1)*	95	6 (6,5)*	92	0,15 (0,02; 1,29)	-0,05 (-0,11; -0,0002)	NNT= 20 (10; 5000)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD 400 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>US MNMSG 2000</i>		Hipotermia	13 (14,6)	89	15 (16,1)	93	0,89 (0,40; 1,99)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE

*wartości n (%) obliczono samodzielnie na podstawie wartości % i N podanych w publikacji

**p-wartości podane przez autorów badania

W otwartej fazie badania *Fry 1998*, po 40. tygodniu leczenia modafinil był dobrze tolerowany. Dwudziestu pięciu (11%) chorych wycofało się z badania powodu zdarzeń niepożądanych. Jednakże zdarzenia niepożądane były w większości łagodne lub umiarkowane.

Warto podkreślić, że podczas 9.-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej w badaniu US MNMSG 2000 nie obserwowano różnic profilu bezpieczeństwa MOD w dawce 200 mg oraz w dawce 400 mg.

Autorzy badania dodatkowo podali informację, że w 9. tygodniu nie raportowano istotnych różnic między grupami w zakresie wyników badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, w tym masy ciała, EKG oraz w zakresie badań fizykalnych.

16.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tabela 50.
Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla modafinilu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Informing Treatment Decisions in the Central Disorders of Hypersomnolence: A Pragmatic Clinical Trial of Modafinil Versus Amphetamines</i>	NCT03772314	Badanie zakończone	Emory University	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MOD w porównaniu z pochodnymi amfetaminy u chorych z narkolepsją typu 2 oraz hipersomnią idiopatyczną	kwiecień 2019	kwiecień 2023
<i>HARMONY II: Prospective, Randomized, Double-blind Study, Parallel-group, Multi-center Trial Assessing the Effects of Escalating Doses of BF2.649 and BF2.649 Add on Modafinil on Cataplexy in Patients With Narcolepsy</i>	NCT01067235 EudraCT Number: 2008-007845-29	Badanie zakończone	Bioprojet	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wzrastających dawek PIT+MOD względem PIT+PLC u chorych na narkolepsję z katapleksją.	Październik 2009	Lipiec 2010
<i>A Placebo Control, Double Blind, Cross Over Study of Modafinil in Patients With Narcolepsy</i>	NCT00174174	Badanie zakończone	National Taiwan University Hospital	Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, w układzie krzyżowym cross-over	Głównym celem badania jest ocena skuteczności modafinilu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia związanej z narkolepsją.	wrzesień 2003	wrzesień 2005

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>HARMONY 1BIS Randomized, Double-blind, Placebo and Comparator-controlled, Parallel-group, Multi-center Trial Assessing the Effects of BF2.649 in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy</i>	NCT01638403 EudraCT: 2010-019687-36	Badanie zakończone	Bioprojet	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wzrastających dawek PIT względem MOD oraz PLC u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.	Listopad 2010	lipiec 2012
<i>A Phase II Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo and Comparator-controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Investigate the Safety and Efficacy of a Single Dose of JNJ-17216498 Administered to Subjects With Narcolepsy.</i>	NCT00424931	Badanie zakończone	Alza Corporation, DE, USA	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, potrójnie zaślepione	Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo JNJ-17216498 w porównaniu z MOD u chorych na narkolepsję.	styczeń 2007	grudzień 2007

Data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2024 r.

16.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

16.4.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 51.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	excessive OR daytime OR day-time OR "excessive daytime" OR "excessive day-time" OR diurnal	458 351	38 007	334 809
#2	sleepiness OR hypersomnolence OR somnolence OR somnolences OR sleepiness OR sleepinesses OR drowsiness OR hypersomnia OR hypersomnias	40 515	18 068	60 995
#3	EDS OR DOES OR DOESs	35 009	444 492	1 218 114
#4	narcolepsy OR "paroxysmal sleep" OR "narcoleptic syndrome" OR "narcoleptic syndromes" OR "gelineau disease" OR "gelineau syndrome" OR "gelineau syndromes" OR "gelineaus disease" OR "gelineaus syndrome" OR "gelineaus syndromes" OR narcolepsis OR neurolepsy OR "sleep epilepsy" OR "narcolepsy-cataplexy syndrome" OR "narcolepsy-cataplexy syndromes" OR "narcolepsy cataplexy syndrome" OR "narcolepsy cataplexy syndromes"	7 047	826	9 623
#5	#1 AND #2 OR #3	49 506	447 931	1 572 148
#6	#4 AND #5	2 192	540	4 889
#7	modafinil OR sparlon OR CRL40476 OR CRL-40476 OR "CRL 40476" OR nuvigil OR armodafinil OR provigil OR modiodal OR alerterc OR actimodan OR AFT801 OR "AFT 801" OR attenace OR "cep 1538" OR cep1538 OR "cn 80" OR cn801 OR "crl 40983" OR crl40983 OR modasomil OR vigicer OR "Vigil"	4 453	4 532	4 248 [^]
#8	#6 AND #7	316	149	666
#9	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	367

[^] publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (134), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 11, Cochrane Protocols 4

^{^^} dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 25.11.2024 r.

16.4.2. Porównanie pośrednie

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	Methylphenidate [MeSH Terms]	8 030	2 020	26 867 ^{^^}
#2	(methylphenidate OR Metadate OR Equasym OR Methylin OR Concerta OR Phenidylate OR Ritalin OR Ritaline OR Tsentedrin OR Centedrin OR Daytrana OR aptensio OR attenta OR "c 4311-b" OR "c4311-b" OR "c4311b" OR cotempla OR difumenil OR jorjay OR medanef OR medicebran OR medikinet OR mefinad OR "methyl phenidate" OR methylfenidaat OR methylfenidate OR methylphenidylacetate OR methypatch OR methylphenindate OR methylphenydate OR penid OR "phenidyl hydrochloride" OR quasym OR quillichew OR quillivant OR rilatine OR ritalina OR ritaphen OR rubifen OR tranquilyn OR "sr 20")	10 723	3 476	14 846 [^]
#3	#1 OR #2	10 723	3 491	27 080
#4	Narcolepsy [MeSH Terms]	4 545	246	13 073 ^{^^}
#5	(narcolepsy OR "paroxysmal sleep" OR "narcoleptic syndrome" OR "narcoleptic syndromes" OR "gelineau disease" OR "gelineau syndrome" OR "gelineau syndromes" OR "gelineaus disease" OR "gelineaus syndrome" OR "gelineaus syndromes" OR narcolepsis OR neurolepsy OR "sleep epilepsy" OR "narcolepsy-cataplexy syndrome" OR "narcolepsy-cataplexy syndromes" OR "narcolepsy cataplexy syndrome" OR "narcolepsy cataplexy syndromes")	7 055	831	9 624
#6	#4 OR #5	7 055	833	13 179
#7	#3 AND #6	282	35 ^{^^}	1 363
#8	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	21 157 957	n/d	22 417 726 [#]
#9	#7 AND #8	168	n/d	643
#10	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	233

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}w tym 26 trafień w bazie CENTRAL, 7 Cochrane Reviews oraz 2 Cochrane Protocols

^^nie zastosowano deskryptorów

#dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 2.12.2024 r.

16.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. zaktualizowano wyszukiwanie w bazach dodatkowych.

Tabela 53.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	modafinil	6
	Actimodan	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	modafinil	1
	Actimodan	0
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Actimodan	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	modafinil	39
	Actimodan	0
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	modafinil OR Actimodan	211
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	modafinil OR Actimodan	37
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl/	modafinil	0
	Actimodan	0

Data wyszukiwania: 03.12.2024 r.

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

16.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 54.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Keam 2007</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o bardzo niskiej jakości	Medline (data wyszukiwania: 1997 – lipiec 2007); Embase (data wyszukiwania: 1997 – lipiec 2007); the Cochrane Library; baza danych Odyssey. Data przeszukania baz: do lipca 2007 r.	Ocena skuteczności farmakologicznych i/lub niefarmakologicznych metod leczenia senności/nadmiernej senności w trakcie dnia lub katapleksji u chorych z narkolepsją.	Do przeglądu systematycznego włączono m.in. badania <i>Fry 1998, US MNMSG 2000.</i> W ramach opracowania analizowano skuteczność modafinilu / armodafinilu i hydroksymaślanu sodu. Autorzy przeglądu podkreślili, że modafinil ma udowodnioną skuteczność w odniesieniu do leczenia EDS. W zakresie zapobiegania epizodom katapleksji większą skuteczność wykazuje hydroksymaślan sodu. Zwrócono jednak uwagę, że dla modafinilu dostępne są dane obejmujące 40 tygodni obserwacji, na podstawie których wykazano między innymi znaczące wydłużenie latencji snu czy statystycznie istotną poprawę jakości życia. Modafinil jest terapią dobrze tolerowaną, a większość zdarzeń niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono ból głowy.
<i>Golicki 2010</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o umiarkowanej jakości	Medline przez PubMed; Embase przez ovid; The Cochrane Central Register of Controlled Trials; The Cochrane Database of Systematic Reviews; BioMed Central.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa modafinilu w porównaniu z brakiem leczenia lub innym aktywnym lekiem w leczeniu narkolepsji.	Do przeglądu systematycznego włączono m.in. badania <i>Fry 1998, US MNMSG 2000.</i> Stwierdzono, że u chorych z narkolepsją leczenie modafinilem było znacząco bardziej skuteczne w porównaniu z placebo w odniesieniu do redukcji nadmiernej senności w trakcie dnia, ocenianej za pomocą badań laboratoryjnych czy obiektywnych skal (np. w skali MWT, ESS). Nie odnotowano statystycznie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Dodatkowo przeszukano strony internetowe organizacji HTA oraz bazy DARE, NHS EED i HTA, EMEA, FDA</p> <p>controlled-trials.com, clinicaltrials.gov;</p> <p>Przeszukano także materiały opublikowane na konferencjach <i>SLEEP 2007 – 21st Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies</i> oraz <i>18th Congress of the European Sleep Research Society</i>.</p> <p>Data przeszukania baz: do stycznia 2009 r.</p>		<p>istotnych różnic między MOD a PLC w zakresie eliminacji ataków katapleksji.</p> <p>Podkreślono ponadto, że w grupach chorych otrzymujących MOD raportowano poprawę jakości życia mierzonej w kategoriach ogólnych oraz specyficznych dla narkolepsji.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali, że skuteczność MOD i hydroksymaślanu sodu w odniesieniu do oceny średniego opóźnienia snu mierzonego testem MWT pozostaje porównywalna (w badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic). Redukcja wyniku ESS w grupie hydroksymaślanu sodu wynosiła 3 punkty, natomiast w przypadku modafinilu był to wzrost o 1 punkt.</p>
Kallweit 2017	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed (do 31.01.2017 r.);</p> <p>Dodatkowo przeszukano publikacje dot. leczenia narkolepsji, w tym m.in. wytyczne EFNS, AASM, wytyczne pozostałych europejskich organizacji zajmujących się terapią chorych na narkolepsję, publikacja dot. pomiaru jakości leczenia chorych na narkolepsję (Krahn 2015).</p>	<p>Ocena opcji terapeutycznych stosowanych u chorych w leczeniu narkolepsji.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono m.in. badania <i>HARMONY I, US MNMSG 2000</i>.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, iż dostępne opcje terapeutyczne dla chorych z narkolepsją obejmują: modafinil/armodafinil (w terapii EDS), hydroksymaślan sodu (terapia EDS z/bez katapleksji), PIT (terapia EDS i katapleksji) oraz wenlafaksynę (w terapii katapleksji (<i>off-label</i>) i współistniejącej depresji).</p> <p>Wykazano, że MOD jest skuteczny w redukcji EDS, zarówno w odniesieniu do subiektywnej oceny chorych w skali CGI, jak i mierzonej za pomocą skali ESS, wyniku MWT czy MSLT. Skuteczność terapeutyczna w postaci zmniejszenia stopnia nasilenia nadmiernej senności osiągnięta jest zazwyczaj w pierwszych dniach terapii MOD, a skuteczność utrzymywana jest ponad 40 tygodni (tj. cały okres obserwacji w badaniu). Terapia MOD skorelowana jest także z poprawą stopnia nasilenia łagodnej katapleksji, co związane jest z poprawą EDS.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>MOD jest ogólnie dobrze tolerowany. Często występujące zdarzenia niepożądane obejmują bóle głowy (często ustępujące po kilku tygodniach), nudności, nerwowość/niepokój i bezsenność.</p>
<i>Chien 2022</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o wysokiej jakości</p>	<p>Pubmed; Web of Science; Embase; Cochrane Central Register of Controlled Trials; ClinicalTrials.gov; Przeszukano Chińską Narodową Infrastrukturę Wiedzy, kolekcję Psychologii i Nauk Behawioralnych; Data przeszukania baz: do 01.01.2022r.</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u chorych na narkolepsję na podstawie metaanalizy.</p>	<p>Do metaanalizy sieciowej włączono m.in. badania <i>HARMONY I</i>, <i>Fry 1998</i>, <i>US MNMSG 2000</i>.</p> <p>Dla porównania MOD vs PIT oraz MOD vs hydroksymaślan sodu obserwowano brak istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia ocenianej na podstawie skali ESS oraz zmiany w czujności na podstawie testu MWT. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, tj. wskaźnika katapleksji oraz ogólnej oceny stanu zdrowia wg CGI-S różnica między grupami (MOD vs PIT, MOD vs hydroksymaślan sodu) również nie była znamienne statystycznie.</p> <p>Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit była wyższa w grupach MOD, PIT i hydroksymaślan sodu w porównaniu z PLC. W przypadku porównania MOD vs hydroksymaślan sodu różnica między grupami była istotna statystycznie – RR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,62).</p> <p>Dla pozostałych zdarzeń różnica między grupami MOD vs PIT oraz hydroksymaślan sodu vs MOD nie była istotna statystycznie, z wyjątkiem innych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>other adverse events</i>) – RR dla porównania MOD vs hydroksymaślan sodu wynosił 0,10 (95% CI: 0,01; 0,85), różnica na korzyść modafinilu oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania MOD vs hydroksymaślan sodu (RR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,61)), różnica na korzyść hydroksymaślanu sodu.</p>
<i>Lehert 2018</i>	<p>Cook: 5/5</p>	<p>PubMed (Medline); Cochrane Central, DARE, CDSR;</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u chorych na</p>	<p>Do metaanalizy włączono m.in. badania <i>HARMONY I</i>, <i>Fry 1998</i>, <i>US MNMSG 2000</i>.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o wysokiej jakości	WHO International Trials Registry Platform search portal; ClinicalTrials.gov; strona internetowa FDA; strona internetowa EMA; Przeszukiwano artykuły, książki i abstrakty oraz informacje publiczne dot. hydroksymaślanu sodu ze strony EMA (dyskusja naukowa, marzec 2017 r.)	narkolepsję na podstawie metaanalizy.	W wyniku metaanalizy 14 RCT porównującej skuteczność, bezpieczeństwo oraz stosunek korzyści do ryzyka trzech terapii (modafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant) u dorosłych chorych na narkolepsję wykazano, że MOD w dawce 200-400 mg/dobę, hydroksymaślan sodu w dawce 9 g/dobę i PIT w dawce 40 mg/dobę charakteryzują się podobną skutecznością oraz istotną statystycznie wyższą skutecznością niż placebo w redukcji EDS. Profil bezpieczeństwa MOD, PIT i hydroksymaślanu sodu także określono jako zbliżony.
Lehert 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o wysokiej jakości	MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews ClinicalTrials.gov, WHO International Trials Registry Platform search portal; strona internetowa FDA; strona internetowa EMA;	Ocena równoważności modafinilu w porównaniu z pitolisantem (testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i>).	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 10 badań RCT, w tym badania <i>HARMONY I</i> , <i>Fry 1998</i> , <i>US MNMSG 2000</i> . Na podstawie metaanalizy należy stwierdzić, że w odniesieniu do nadmiernej senności wg skali ESS oraz oceny czujności wg MWT, MOD i PIT są technologiami o podobnej skuteczności – wykazano przewagę PIT, ale nie była ona istotna statystycznie. Jedynie w przypadku katapleksji stwierdzono statystycznie wyższą skuteczność PIT. W przypadku oceny bezpieczeństwa, ocenionej przy użyciu współczynnika ryzyka (RR) dla TEAE _{PIT} /TEAE _{MOD} , potwierdzono hipotezę <i>non-inferiority</i> dla PIT w porównaniu do MOD.
Zhan 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o wysokiej jakości	Pubmed; Embase; Cochrane Central Register of Controlled Trials; World Health Organization International Trials Registry Platform,	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii pobudzających stosowanych w leczeniu EDS u chorych na narkolepsję na podstawie metaanalizy.	Analiza obejmowała 17 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo 5 terapii: modafinil, armodafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant, solriamfetol i hydroksymaślan sodu o niższej zawartości sodu (LXB). Włączono 9 badań dla modafinilu, m.in. badanie <i>HARMONY I</i> i <i>Fry 1998</i> . Wszystkie oceniane interwencje były skuteczne i miały akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>EMA; FDA; ClinicalTrials.gov;</p> <p>Przeszukiwano listy referencyjne wcześniej opublikowanych przeglądów związanych z leczeniem narkolepsji pod kątem kwalifikujących się badań klinicznych.</p> <p>Data przeszukania baz: do maja 2022r.</p>		<p>Modafinil, hydroksymaślan sodu, pitolisant, solriamfetol i LXB wykazały znaczną skuteczność w porównaniu z placebo w zakresie poprawy w skalach MWT i ESS. Wykazano, że analizowane terapie pobudzające mogą skutecznie łagodzić senność i podtrzymywać stan czuwania. Bezpieczeństwo modafinilu, pitolisantu i hydroksymaślanu sodu w leczeniu EDS związanego z narkolepsją określono jako korzystne, biorąc pod uwagę przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (tzn. nie tylko z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych).</p>

16.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 55.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		<i>Keam 2007</i>	<i>Golicki 2010</i>	<i>Kallweit 2017</i>	<i>Lehert 2018</i>	<i>Lehert 2020</i>	<i>Chien 2022</i>	<i>Zhan 2023</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie ³⁸	Tak	Tak	Tak	Tak ³⁹	Tak	TAK

³⁸ nie można stwierdzić, czy dany punkt został spełniony – w opracowaniu nie podano informacji na ten temat

³⁹ określono, że przegląd publikacji został przeprowadzony niezależnie przez autorów badania

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		Keam 2007	Golicki 2010	Kallweit 2017	Lehert 2018	Lehert 2020	Chien 2022	Zhan 2023
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie ⁴⁰	Tak	Nie	Tak	Tak ⁴¹	Tak	TAK
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	Tak	n/d	Tak	Tak	Tak	TAK

⁴⁰ nie można stwierdzić, czy dany punkt został spełniony – w opracowaniu nie podano informacji na ten temat

⁴¹określono, że przegląd publikacji została przeprowadzony niezależnie przez autorów badania, a wszystkie dane z każdej były analizowane w sposób systematyczny, dlatego przyjęto, że ekstrakcja była przeprowadzona przez co najmniej 2 niezależnych analityków

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE						
		Keam 2007	Golicki 2010	Kallweit 2017	Lehert 2018	Lehert 2020	Chien 2022	Zhan 2023
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	Tak	n/d	Tak	Tak	Tak	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Umiarkowana	Bardzo niska	Wysoka	Umiarkowana	<u>Wysoka</u>	Wysoka

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeгляdu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

16.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

16.8.1. HARMONY I

<i>HARMONY I (Dauvilliers 2013)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie z maskowaniem</p> <p>Identyfikator badania: NCT01067222;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących pitolisant, modafinil albo placebo. Lista randomizacyjna została wygenerowana komputerowo przez Creapharm (Bordeaux, Francja) i przekazana do Lambda Plus (Gembloux, Belgia) przy użyciu IWRS. Żadna z dwóch firm CRO nie miała udziału w dalszych etapach badania.</p> <p><u>W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla porównania MOD i PIT;</u></p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: w każdym z ośrodków badacze brali udział w poufnej alokacji danej dawki leku za pomocą IWRS. W celu zaślepienia chorych leki podawano w zapieczętowanych kapsułkach o podobnym wyglądzie i smaku, zawierających pół tabletki PIT (20 mg), całą tabletkę PIT (20 mg), całą tabletkę MOD (100 mg) lub tylko laktozę w przypadku kapsułek PLC. Tabletki zawierające substancje aktywne były uzupełniane laktozą, aby uniknąć możliwości odróżnienia od placebo. Dodatkowo zastosowano metodę maskowania (ang. <i>double dummy</i>). Niezależnie od stosowanego leku oraz dawki wszyscy chorzy dostawali 4 kapsułki na dzień: 2 kapsułki przed śniadaniem i 2 przed lunchem, nie później niż o 14.30, aby umożliwić sen w nocy. Chorzy, którzy stosowali PIT lub MOD w dawce 100 mg przyjmowali całą dawkę leku rano oraz 2 kapsułki z placebo (ang. <i>dummy capsules</i>) przed lunchem;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród wszystkich 95 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 16 (16,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy PIT utracono łącznie 6 (18,8%) spośród 32 chorych, w tym 1 (3,1%) chorego podczas wizyty 3. z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Następnie spośród 31 chorych z populacji ITT utracono łącznie 5 (16,1%) chorych, w tym 3 (9,7%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 1 (3,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (3,2%) z przyczyn administracyjnych (relokacja); • z grupy MOD utracono łącznie 5 (15,2%) spośród 33 chorych (populacja ITT), w tym 4 (12,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (3,0%) chorego z powodu zaprzestania udziału w badaniu; • z grupy PLC utracono łącznie 5 (16,7%) spośród 30 chorych (populacja ITT), w tym 2 (6,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (3,3%) chorym z powodu braku skuteczności terapii, wystąpienia zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności terapii oraz z powodu ciąży⁴²; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Ocena RoB-2: niskie ryzyko;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza została przeprowadzona dla populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku oraz dla których dostępne były wyniki dla co najmniej jednego pomiaru badanego parametru dokonanego po rozpoczęciu badania (N=31 chorych z grupy PIT; N=30 chorych z grupy PLC; N=33 chorych z grupy MOD); • analiza wrażliwości została przeprowadzona dla wszystkich zrandomizowanych chorych oraz dla populacji PP[#] (chorzy uczestniczący w każdej wizycie w badaniu aż do co najmniej 8. wizyty, bez

⁴² utratę chorych w grupie PLC przedstawiono w celach poglądowych, placebo nie stanowiło komparatora w niniejszej analizie

HARMONY I (Dauvilliers 2013)

poważnych uchybień względem protokołu badawczego; N=26 chorych z grupy PIT; N=25 chorych z grupy PLC; N=28 chorych z grupy MOD)⁴³;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Bioprojet, Francja;

Liczba ośrodków: 32 (Francja, Niemcy, Holandia, Węgry, Szwajcaria);

Okres obserwacji: 8 tygodni⁴⁴;

Analiza statystyczna: w celu oceny pierwszorzędowego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania PIT względem MOD. Margines (delta) dla hipotezy *non-inferiority* określono jako 2 punkty w skali ESS. Zmiany względem wartości początkowych dla MWT i SART zostały przedstawione w postaci średnich geometrycznych.

Podejście do testowania hipotezy: dla pierwszorzędowego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania PIT względem MOD – delta równa 2 punkty w skali ESS.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- rozpoznana narkolepsja z/bez katapleksji na podstawie kryteriów ICSD-2 (EDS (samodzielna ocena chorego) trwająca >3 miesiące, rozpoznanie narkolepsji potwierdzone badaniem PSG i w teście MSLT wykonanym w czasie ostatnich 5 miesięcy, w którym wykazano średnią latencje snu wynoszącą ≤ 8 min. oraz ≥ 2 SOREMP);
- wynik w skali ESS ≥ 14 punktów;
- niestosowanie leków psychostymulujących w czasie ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania (dozwolone było kontynuowanie stosowania leków przeciwkataplektycznych takich jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania; niedozwolone było stosowanie TLPD, spośród których większość wykazuje działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1);
- kobiety w wieku rozrodczym zobligowane były do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie leków podawanych w ramach badań klinicznych w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
- inna choroba niż narkolepsja mogąca być główną przyczyną występowania EDS u chorych bez katapleksji (np. zaburzenia oddychania podczas snu, ze wskaźnikiem bezdechów wynoszącym ≥ 10 na godzinę, wskaźnikiem bezdechów i słyconych oddechów wynoszącym ≥ 15 na godzinę; okresowe zaburzenia ruchów kończyn ze wskaźnikiem wzbudzeń wynoszącym ≥ 10);
- stwierdzone w wywiadzie nadużywanie substancji, ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe, nieprawidłowości nerek lub wątroby lub zaburzenia psychiczne.

Dane demograficzne

Parametr	Modafinil	Pitolisant	Placebo
Liczba chorych	33	31	30
Mężczyźni, n (%)	18 (54,5)	20 (64,5)	13 (43,3)
Rasa biała, n (%)	32 (97,0)	29 (93,5)	27 (90,0)

⁴³ część danych z publikacji *EMA AR 2015* przedstawiono także dla populacji EIT, do której zaliczono wszystkich zrandomizowanych chorych, niezależnie od tego, czy rozpoczęto u nich leczenie i niezależnie od uzyskanych wyników (N=32 chorych z grupy PIT; N=30 chorych z grupy PLC; N=33 chorych z grupy MOD)

⁴⁴ w okresie trwającym 2 tygodnie, od dnia 21. (wizyta 1.) do 7. (wizyta 2.) przed randomizacją chorzy zaprzestawali stosowania leków psychostymulujących – zostali poddani wymyciu leków (ang. *washout*), okres początkowy (ang. *baseline*) określono jako czas od dnia 7. przed randomizacją do dnia 0. (wizyta 3.), czyli randomizacji, następnie następował 8-tygodniowy okres leczenia (od dnia 0. do 56. (wizyta 7.)), a po nim 1-tygodniowy okres zaprzestania leczenia, w którym wszystkim chorym podawano placebo (od dnia 56. do 63. (wizyta 8.))

HARMONY I (Dauvilliers 2013)				
Wiek, mediana (zakres) [lata]	40,0 (25; 48)	33,0 (21; 49)	39,5 (30; 52)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	81,0 (16,3)	90,9 (21,0)	81,0 (20,7)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	171,0 (8,5)	173,9 (9,8)	168,0 (10,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,7 (5,3)	30,4 (8,3)	28,2 (6,0)	
Czas trwania narkolepsji, mediana (zakres) [lata]	11,7 (5,3; 19,8)	10,6 (7,8; 17,9)	14,9 (8,8; 24,8)	
Wynik w teście MSLT, średnia (SD) [min.]	4,9 (2,4) / N=20	3,7 (2,6) / N=20	5,4 (2) / N=18	
Katapleksja w wywiadzie, n (%)	27 (81,8)	25 (80,6)	24 (80,0)	
Inne objawy w wywiadzie, n (%)	Porażenie przysenne	22 (66,7)	15 (48,4)	15 (50,0)
	Halucynacje hipnagogiczne	24 (72,7)*	18 (58,1)	19 (63,3)
	Automatyczne zachowania	16 (48,5)	15 (48,4)	9 (30,0)
	Zaburzenia snu nocnego	20 (60,6)	18 (58,1)	14 (46,7)
≥1 długookresowe leczenie w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, n (%)	16 (48,5)**	14 (45,2)	13 (43,3)	
Stosowanie MOD/MET [^] przez rozpoczęciem badania, n (%)	11 (33,3)	13 (41,9)	13 (43,3)	
Kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi, n (%)	Hydroksymaślan sodu	2 (6,1)	2 (6,5)	4 (13,3)
	Leki przeciwdepresyjne	25 (26,6)		
Wynik w skali ESS***, średnia (SD) [punkty]	18,5 (2,7)	17,8 (2,5)	18,9 (2,5)	
Wynik w teście SART-NO-GO, średnia (SD) [liczba błędów]	8,5 (1,6)	9,2 (1,8) / N=29	8,0 (1,8)	
Wynik ogółem w teście SART, średnia (SD) [liczba błędów]	13,8 (13,7)	13,6 (7,7) / N=30	13,6 (11,7)	
Wynik w teście MWT, średnia (SD) [min.]	11,6 (2,0)	12,5 (1,9)	11,5 (2,0)	
Chorzy, u których wystąpił co najmniej 1 epizod katapleksji w trakcie badania, n (%)	23 (69,7)	20 (64,5)	14 (46,7)	
Epizody katapleksji, średnia (SD) [liczba epizodów/dobę]	1,1 (1,9) / N=23 ^{^^}	1,2 (1,8) / N=20 ^{^^}	0,92 (0,87) / N=14 ^{^^}	
Epizody porażenia przysennego, średnia (SD) [dobowy wskaźnik]	0,27 (0,27) / N=14	0,29 (0,42) / N=8	0,33 (0,35) / N=9	
Epizody halucynacji, średnia (SD) [dobowy wskaźnik]	0,32 (0,50) / N=15	0,15 (0,22) / N=11	0,73 (1,73) / N=13	
INTERWENCJA				
<p>Po 3 tygodniach etapu selekcji (okres wymycia leków psychostymulujących, okres początkowy badania), chorzy spełniający wszystkie kryteria włączenia zostali losowo przydzieleni do badanych grup i poinstruowani, aby zażyć dany lek następnego dnia rano. Niezależnie od stosowanego leku oraz dawki wszyscy chorzy dostawali 4 kapsułki na dzień.</p> <p>Interwencja badana: <u>modafinil</u> stosowany przez 8 tygodni:</p> <p>3 tygodnie zmiennego dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. tydzień badania: 100 mg MOD; 				

HARMONY I (Dauvilliers 2013)

- 2. tydzień badania: 200 mg MOD, w 14. dniu badania (wizyta 4.^{^^^}) dawka została dostosowana indywidualnie dla każdego chorego na podstawie skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa dokonanej przez badacza dla danego chorego (badaczowi nie zostały udzielone szczegółowe wytyczne dot. wykonania tej oceny);
- 3. tydzień badania: 100, 200 lub 400 mg MOD, w 21. dniu badania (wizyta 5.^{^^^}) badacz mógł zmniejszyć dawkę tylko w przypadku braku wykazania wystarczającej tolerancji chorego na lek.

5 tygodni stabilnego leczenia MOD w dawce 100/200/400 mg/dobę.

W dniu 49. badania przeprowadzono wizytę kontrolną, natomiast w dniu 56. zakończono leczenie. Następnie chorzy otrzymywali PLC przez 1 tydzień.

Interwencja kontrolna:

pitolisant stosowany przez 8 tygodni:

3 tygodnie zmiennego dawkowania:

- 1. tydzień badania: 10 mg PIT;
- 2. tydzień badania: 20 mg PIT (w 14. dniu badania (wizyta 4.^{^^^}) dawka została dostosowana indywidualnie dla każdego chorego na podstawie skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa dokonanej przez badacza dla danego chorego (badaczowi nie zostały udzielone szczegółowe wytyczne dot. wykonania tej oceny));
- 3. tydzień badania: 10, 20 lub 40 mg PIT (w 21. dniu badania (wizyta 5.^{^^^}), badacz mógł zmniejszyć dawkę tylko w przypadku braku wykazania wystarczającej tolerancji chorego na lek).

5 tygodni stabilnego leczenia PIT w dawce 10/20/40 mg/dobę.

W dniu 49. badania przeprowadzono wizytę kontrolną, natomiast w dniu 56. zakończono leczenie. Następnie chorzy otrzymywali PLC przez 1 tydzień.

placebo stosowane przez 8 tygodni (schemat analogiczny jak dla PIT i dla MOD^{^^^}), w każdym tyg. chorzy przyjmowali 4 kapsułki PLC Chorzy kontynuowali stosowanie PLC do dnia 63 (wizyta 8.).

Odsetki chorych, którzy otrzymywali stabilną dawkę leku (tj. którzy otrzymali taką samą dawkę leku od wizyty, w której dostosowywano dawkę leku aż do ostatniej wizyty (w czasie ostatnich 5 tygodni leczenia)), n (%):

PIT (N=31):

- 10 mg: 2 (6,5);
- 20 mg: 8 (25,8);
- 40 mg: 19 (61,3);
- chorzy, którzy nie otrzymali stabilnej dawki leku: 2 (6,5).

PLC (N=30):

- niskie dawki: 0 (0,0);
- średnie dawki: 6 (20,0);
- wysokie dawki: 23 (76,7);
- chorzy, którzy nie otrzymali stabilnej dawki leku: 1 (3,3).

MOD (N=33):

- 100 mg: 2 (6,1);
- 200 mg: 4 (12,1);
- 400 mg: 24 (72,7);
- chorzy, którzy nie otrzymali stabilnej dawki leku: 3 (9,1).

Leczenie wspomagające:

Kontynuacja terapii lekami przeciukataplektycznymi takimi jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne było dozwolone pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. przed randomizacją i w trakcie badania.

Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących, czy TLPD (w większości mających właściwości antyhistaminowe względem receptora H1).

HARMONY I (Dauvilliers 2013)

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (oceniane dla okresu obserwacji równego 8 tygodni):

- nadmierna senność w ciągu dnia;
- epizody katapleksji;
- czujność i uwaga;
- ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla porównania MOD względem PLC – nie był to komparator zdefiniowany w niniejszej analizie oraz wyniki dla porównania PIT względem PLC – nie były to interwencja oraz komparator zdefiniowane w niniejszej analizie;
- punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji krótszym niż maksymalny (8 tygodni) – wyjątek stanowiła ocena objawów odstawienia, którą oceniano w czasie 1 tygodnia (w 9. tyg. badania) oraz masa ciała, którą oceniano także podczas wizyty w 9. tygodniu badania, czyli po jego zakończeniu;
- wyniki przedstawione jako wartości końcowe, w przypadku gdy możliwa była także analiza zmian względem wartości z początku badania (np. DCR);

*według autorów badania odsetek wynosił 64%, co najprawdopodobniej można uznać za błąd

**według autorów badania odsetek wynosił 50%, co najprawdopodobniej można uznać za błąd

***obliczona jako suma wyniku z wizyt 2. i 3. podzielona przez 2

^według informacji zawartych w tabeli 1. – chodziło o stosowanie modafinilu, natomiast według informacji przedstawionych tekście – o modafinil lub metylofenidat

^^dotyczy chorych, u których wystąpił co najmniej 1 epizod katapleksji w trakcie badania

^^^redukcja dawki podczas wizyty 4. lub 5. w badaniu nie nastąpiła u żadnego z chorych z grupy PLC, u 2 (6,5%) chorych z grupy PIT oraz 2 (6,1%) chorych z grupy MOD

#populacja PP obejmowała 79 chorych, którzy ukończyli badanie: 25 chorych w grupie PLC, 26 w grupie PIT oraz 28 chorych w grupie MOD

16.8.2. Badania Fry 1998, US MNMSG 2000 i Mitler 2000

Tabela 56.
Charakterystyka badań Fry 1998 i US MNMSG 2000

Badanie	Fry 1998 ⁴⁵	US MNMSG 2000 ⁴⁶	Mitler 2000
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi. Dodatkowo z publikacji <i>Beusterien 1999</i> ekstrahowano wyniki dot. jakości życia.	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi. Dodatkowo z publikacji <i>Beusterien 1999</i> ekstrahowano wyniki dot. jakości życia.	Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, przedłużenie badań Fry 1998 i US MNMSG 2000 Dodatkowo z publikacji <i>Beusterien 1999</i> ekstrahowano wyniki dot. jakości życia.
Przydział chorych do grup	Każdy chory był indywidualnie randomizowany do otrzymywania MOD 200 mg, MOD 400 mg lub PLC przy użyciu komputerowego schematu randomizacji. Badanie było zaślepienie dla chorych, badaczy i osoby odpowiedzialnej za wygenerowanie przydziału randomizacyjnego.	Każdy chory był indywidualnie randomizowany do otrzymywania MOD 200 mg, MOD 400 mg lub PLC przy użyciu komputerowego schematu randomizacji. Badanie było zaślepienie dla chorych, badaczy i osoby odpowiedzialnej za wygenerowanie przydziału randomizacyjnego. W zaślepieniej fazie przerwania leczenia 80% chorych początkowo zrandomizowanych do grup leczonych MOD zostało losowo przeniesionych do grupy PLC. Wszyscy pozostali chorzy nadal przyjmowali MOD w poprzednio stosowanej dawce. Chorzy, którzy otrzymywali PLC w czasie pierwszych 9 tyg. badania, kontynuowali	Do badania włączano chorych z badań macierzystych oraz tych, których utracono z badania, z powodów innych niż działania niepożądane lub brak przestrzegania zaleceń a dla których dostępne były ≥ 2 oceny po ocenie początkowej. W ramach badania chorzy mogli stosować MOD w dawce 200 mg, 300 mg oraz 400 mg.

⁴⁵ Z publikacji *Beusterien 1999* ekstrahowano wyniki dot. jakości życia

⁴⁶ Z publikacji *Beusterien 1999* ekstrahowano wyniki dot. jakości życia

Badanie	Fry 1998 ⁴⁵	US MNMSG 2000 ⁴⁶	Mitler 2000
		stosowanie PLC podczas fazy przerwania leczenia ⁴⁷ .	
Utrata chorych z badania	<p>Z badania utracono łącznie 22 (7,8%) z 283 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy MOD 200 mg: 3 (3,1%) z 96 chorych; z grupy MOD 400 mg: 14 (14,7%) z 95 chorych; z grupy PLC: 5 (5,4%) z 92 chorych. 	<p>Z badania utracono łącznie 34 z (12,5%) z 271 zrandomizowanych chorych.</p> <p>W fazie randomizowanej, podwójnie zaślepionej utracono łącznie 28 (10,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 (13,5%) z 89 chorych z grupy MOD 200 mg; 5 (5,6%) z 89 chorych z grupy MOD 400 mg; 11 (11,8%) z 93 chorych z grupy PLC. <p>W fazie przerwania leczenia utracono łącznie 6 (2,5%) z 240 włączonych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> żadnego chorego z 9 chorych z grupy MOD 200 mg; 1 (1,4%) z 69 chorych z grupy MOD 200 mg → PLC; 1 (10,0%) z 10 chorych z grupy MOD 400 mg; 3 (4,2%) z 71 chorych z grupy MOD 400 mg → PLC; 1 (1,2%) z 81 chorych z grupy PLC. 	<p>Z badania utracono łącznie 137 (28,7%) z 478 zrandomizowanych chorych.</p>
Skala Jadad	5/5	5/5	n/d
Ocena RoB-2	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	n/d
Skala NICE	n/d	n/d	7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)
Klasyfikacja AOTMIT	IIA	IIA	IID

⁴⁷ w fazie przerwania leczenia wyodrębniono 5 grup (grupę MOD 200 mg, MOD 200 mg → PLC, MOD 400 mg, MOD 400 mg → PLC oraz grupę PLC)

Badanie	<i>Fry 1998</i> ⁴⁵	<i>US MNMSG 2000</i> ⁴⁶	<i>Mitler 2000</i>
Sponsor	Cephalon, Inc.	Cephalon, Inc.	Cephalon, Inc.
Okres obserwacji	Faza randomizowana, podwójnie zaślepiena: 9 tyg.	Faza randomizowana, podwójnie zaślepiena: 9 tyg.	40 tyg. (data odcięcia danych)
Liczba ośrodków	18	21	39
Podejście do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	n/d
Populacja			
Kryteria włączenia ⁴⁸	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku od 18 do 68 lat; aktualne rozpoznanie narkolepsji oparte na Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu i wymóg bardziej rygorystycznych kryteriów dot. poziomu i dokumentacji EDS; nawracające drzemki w czasie dnia lub przerwy w śnie występujące prawie codziennie przez co najmniej 3 mies.; nagła obustronna utrata napięcia mięśni posturalnych w związku z intensywnymi emocjami (katapleksja); mniej niż 8 min opóźnienia snu w teście MSLT; dwa lub więcej okresów szybkich ruchów gałek ocznych; brak zaburzeń medycznych lub psychiatrycznych, które mogłyby być przyczyną objawów narkolepsji; 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku od 17 do 67 lat; aktualne rozpoznanie narkolepsji oparte na Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu; obiektywna dokumentacja senności za pomocą testu MSLT (średnia latencja ≤ 8 min); ≥ 2 okresy REM. 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku od 18 do 65 lat na początku badań macierzystych; rozpoznanie narkolepsji oparte na Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu; ukończenie jednego z dwóch badań macierzystych; chorzy utraceni z badań macierzystych z powodów innych niż działania niepożądane lub brak przestrzegania zaleceń a dla których dostępne były ≥2 oceny po ocenie początkowej; nawracające drzemki w czasie dnia lub przerwy w śnie występujące prawie codziennie przez co najmniej 3 mies.; nagła obustronna utrata napięcia mięśni posturalnych w związku z intensywnymi emocjami (katapleksja); mniej niż 8 min opóźnienia snu w teście MSLT;

⁴⁸ do alternatywnych kryteriów włączenia należały: nadmierna senność lub nagłe osłabienie mięśni oraz powiązane cechy (paraliż senny, halucynacje hipnagogiczne, automatyczne zachowania, zakłócony główny epizod snu), a także opóźnienie snu MSLT poniżej 5 min.

Badanie	Fry 1998 ⁴⁵			US MNMSG 2000 ⁴⁶			Mitler 2000
	<ul style="list-style-type: none"> brak stosowania leków lub substancji o działaniu psychotropowym (w tym stymulantów) przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania. 						<ul style="list-style-type: none"> brak stosowania leków lub substancji o działaniu psychotropowym (w tym stymulantów) przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania⁴⁹.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> w wywiadzie niepożądane reakcje na leki pobudzające OUN; aktywne, istotne klinicznie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, sercowo-naczyniowe, wątrobowe, nerkowe, hematologiczne, nowotworowe, endokrynologiczne, neurologiczne (inne niż narkolepsja/katapleksja), oddechowe lub psychiatryczne; brak możliwości lub woli tymczasowego odstawienia leków przeciwkataplektycznych w początkowej fazie badania z podwójnie ślełą próbą. 			<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie MOD; zaburzenia medyczne lub psychiatryczne, które mogłyby odpowiadać za objawy narkolepsji; niezdolność do bezpiecznego kontynuowania codziennych czynności bez stosowania leków przeciwkataplektycznych; wcześniejsza niepożądana reakcja na stymulanty OUN; jakiegokolwiek inne aktywne, niekontrolowane zaburzenia medyczne; stosowanie leków o właściwościach pobudzających lub uspokajających oraz stosowanie środków psychoaktywnych (np. marihuany) w czasie 3 tyg. przed przystąpieniem do badania. 			<ul style="list-style-type: none"> w wywiadzie niepożądane reakcje na leki pobudzające OUN; aktywne, istotne klinicznie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, sercowo-naczyniowe, wątrobowe, nerkowe, hematologiczne, nowotworowe, endokrynologiczne, neurologiczne (inne niż narkolepsja/katapleksja), oddechowe lub psychiatryczne; chorzy z katapleksją, z brakiem możliwości lub woli tymczasowego odstawienia leków przeciwkataplektycznych zostali wykluczeni z badań macierzystych.
Dane demograficzne							
Grupa	MOD 200 mg	MOD 400 mg	PLC	MOD 200 mg	MOD 400 mg	PLC	MOD
Liczba chorych	96	95	92	89	89	93	478

⁴⁹ do alternatywnych kryteriów włączenia należały: nadmierna senność lub nagłe osłabienie mięśni oraz powiązane cechy (paraliż senny, halucynacje hipnagogiczne, automatyczne zachowania, zakłócony główny epizod snu), średni wynik MSLT ≤5 min., a także nieprawidłowe wyniki badania snu wykryte za pomocą polisomnografii, definiowane jako udokumentowanie co najmniej 1: opóźnienie zaśnięcia <10 min., opóźnienie fazy REM <20 min., średnie opóźnienie snu MSLT <5 min. i ≥2 okresów REM podczas snu

Badanie		Fry 1998 ⁴⁵			US MNMSG 2000 ⁴⁶			Mitler 2000
Liczba mężczyzn, n (%)		44 (45,8)	43 (45,3)	42 (45,7)	37 (41,6)	44 (49,4)	43 (46,2)	220 (46,0)
Wiek, średnia (zakres) [lata]		40 (18; 67)	44 (19; 67)	42 (18; 68)	42 (18; 67)	42 (18; 66)	41 (17; 66)	42 (18; 68) ⁵⁰
Rasa, n (%)	Kaukaska	70 (72,9)	77 (81,1)	73 (79,3)	79 (88,8)	75 (84,3)	81 (87,1)	396 (82,8)
	Afroamerykańska	23 (24,0)	16 (16,8)	17 (18,5)	9 (10,1)	6 (6,7)	9 (9,7)	65 (13,6)
	Hiszpańska	2 (2,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	7 (7,9)	3 (3,2)	13 (2,7)
	Inna	1 (1,0)	1 (1,1)	2 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	4 (0,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		89 (20)	86 (20)	85 (21)	79,2 (20,1)	82,5 (17,8)	81,2 (17,4)	b/d
Wzrost, średnia (SD) [cm]		172 (10)	172 (10)	172 (10)	171,3 (10,8)	172,6 (11,0)	172,6 (9,2)	b/d
Czas od wystąpienia pierwszych objawów narkolepsji, średnia (SD) [lata]		21,0 (14,6)	23,2 (15,4)	22,0 (12,2)	b/d	b/d	b/d	b/d
Czas od pierwszego rozpoznania narkolepsji, średnia (SD) [lata]		8,8 (9,5)	9,7 (11,5)	7,3 (9,6)	b/d	b/d	b/d	b/d
Objawy narkolepsji, n (%)	Ataki snu w czasie dnia	92 (95,8)	90 (94,7)	87 (94,6)	b/d	b/d	b/d	455 (95,2)
	Katapleksja	86 (89,6)	81 (85,3)	83 (90,2)	b/d	b/d	b/d	384 (80,3)
	Przerwany sen nocny	70 (72,9)	66 (69,5)	66 (71,7)	b/d	b/d	b/d	348 (72,8)
	Halucynacje hipnagogiczne	64 (66,7)	69 (72,6)	62 (67,4)	b/d	b/d	b/d	310 (64,9)
	Paraliż senny	62 (64,6)	59 (62,1)	60 (65,2)	b/d	b/d	b/d	285 (59,6)
	Nadmierna senność w czasie dnia	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	474 (99,2)

⁵⁰ Wiek, średnia (SD): 42 (13) lata

Badanie		Fry 1998 ⁴⁵			US MNMSG 2000 ⁴⁶			Mitler 2000
Wynik w skali ESS, średnia (SD)		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	16,5 (4,6)
Kliniczne nasilenie choroby, n (%)	Granicznie chorzy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	16 (3,4)/N=464
	Nieznacznie chorzy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	73 (15,7)/N=464
	Umiarkowanie chorzy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	197 (42,5)/N=464
	Wyraźnie chorzy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	152 (32,8)/N=464
	Skrajnie chorzy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	26 (5,6)/N=464
Zgłoszone leczenie w wywiadzie, n (%)	Przerwy w stosowaniu leków	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	174 (36,4)
	Brak skuteczności leczenia	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	98 (20,5*)
	Częste zmiany leków	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	26 (5,4)
Interwencja								
Interwencja badana		MOD 200 mg lub 400 mg			MOD 200 mg lub 400 mg raz dziennie, ok. 1 godzinę po przebudzeniu ⁵¹ Wszyscy chorzy randomizowani do leczenia MOD otrzymywali go w dawce 100 mg przez pierwsze 7 dni terapii i 200 mg w 8. dniu. Począwszy od 9. dnia, chorzy otrzymywali MOD w dawce 400 mg/dobę lub MOD w dawce 200 mg/dobę przez kolejne 8 tyg.			MOD 200 mg, 300 mg lub 400 mg Wszyscy chorzy przeszli 2 tygodniowy okres wymywania podczas którego w sposób zaślepiiony otrzymywali PLC. Dawka MOD mogła zostać zmieniona w czasie badania. Na początku badania większość chorych przyjmowała MOD 200 mg, natomiast na końcu badania większość chorych przyjmowała MOD 400 mg

⁵¹ badany lek w fazie podwójnie zaślepionej był dostarczany w blisterach składających się z dziennej dawki 4 tabletek 100 mg zawierających MOD lub PLC. Badany lek podawano raz dziennie rano, około 30 do 45 min po porannym posiłku

Badanie	<i>Fry 1998⁴⁵</i>	<i>US MNMSG 2000⁴⁶</i>	<i>Mitler 2000</i>
Interwencja kontrolna	PLC	PLC raz dziennie, ok. 1 godzinę po przebudzeniu. Chorzy, którzy otrzymywali PLC w czasie pierwszych 9 tyg. badania, kontynuowali stosowanie PLC podczas fazy przerwania leczenia.	n/d
Leczenie wspomagające	Chorzy mogli ponownie rozpocząć przyjmowanie leków przeciwnarkoleptycznych podczas fazy otwartej, ponieważ dostępne były dalsze informacje dot. względnego bezpieczeństwa tej terapii skojarzonej.	b/d	b/d
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> • nadmierna senność w ciągu dnia; • latencja i opóźnienie snu; • napady snu; • ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji; • ocena czasu snu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> • nadmierna senność w ciągu dnia; • latencja i opóźnienie snu; • napady snu; • ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji; • ocena czasu snu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> • nadmierna senność w ciągu dnia; • ogólna ocena nasilenia objawów narkolepsji; • ocena czasu snu; • jakość życia.
Nieuwzględnione w analizie	n/d	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki uzyskane podczas 2. tygodniowego okresu wymywania 	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki uzyskane w 4. tygodniu badania; • wyniki uzyskane podczas 2. tygodniowego okresu wymywania; • ocena bezpieczeństwa dla MOD w dawce 300 mg oraz dla wszystkich chorych łącznie.

*w publikacji podano wartość 24,6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

16.8.3. Reinish 1995

Reinish 1995		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, z grupą kontrolną, jednośrodkowe</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Przydział chorych do grupy: Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania. Do grupy SEL dopasowano grupę MET na podstawie wieku chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, do badania włączono 22 chorych (po 11 chorych w grupie). Brak informacji o utracie chorych. Z uwagi na metodykę badania (badanie retrospektywne) uznano, że z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</p> <p>Dobór próby:***,</p> <p>Porównywalność: *,</p> <p>Punkt końcowy: **</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1;</p> <p>Okres obserwacji: Średni czas trwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa MET: 66,5 (zakres: 4; 300; SD: 28,1) tygodni; • Grupa SEL: 32,7 (zakres: 8; 84; SD: 8,3) tygodni; <p>Analiza statystyczna: wyniki przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe). Porównań statystycznych dokonano za pomocą testu t-Studenta. Ze względu na możliwość niezgodności danych z założeniami testu t, testy statystyczne powtórzono przy użyciu testów nieparametrycznych (test U Manna-Whitneya, test Friedmana). Wyniki uznawano za istotne, jeśli zarówno testy parametryczne, jak i nieparametryczne były zgodne;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznana narkolepsja z/ bez katapleksji (nie podano szczegółowych kryteriów rozpoznania); <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Metylofenidat	Selegilina
Liczba chorych	11	11
Mężczyźni, n (%)	7 (63,6)	5 (45,5);
Wiek, średnia (zakres) [lata]	39* (19; 70)	40 (17; 63)**
Obecność katapleksji, n (%)	8 (72,7);	10 (90,9);
Obecność halucynacji hipnagogicznych, n (%)	7 (63,6)	9 (81,8)
Obecność porażenia przysennego, n (%)	6 (54,5)	8 (72,7)
Wynik w teście MSLT, średnia (zakres; SD) [min.]	3,2 (0,5; 7,5; 2,1***)	2,9 (0,6; 5,4; 1,5)
Liczba SOREMP, średnia (zakres; SD)	2,5 (0; 5; 1,1)	3,5 (2; 5; 1,1)
Chory wcześniej leczeni MET, n (%)	n/d	5 (45,5)
INTERWENCJA		
<p>Grupa badana: metylofenidat w średniej dawce 43 (zakres: 10; 70; SD: 6,3) mg/dobę. 2/3 dawki dobowej metylofenidatu podawano rano, a 1/3 w połowie dnia;</p>		

Reinish 1995

Grupa kontrolna: selegilina w średniej dawce 24 (zakres: 10; 30; SD: 2,2) mg/dobę. Połowę dawki dobowej selegiliny podawano rano, a resztę w połowie dnia. Selegilinę podawano 30 minut po posiłku.
Dawkowanie leków było dostosowywane indywidualnie w celu osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- nadmierna senność w ciągu dnia;
- epizody katapleksji;
- czujność;
- halucynacje i paraliż przysenny;
- nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla pojedynczych chorych z tabeli 2.; dane te przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych stosujących MET lub SEL.

*obliczenia własne

**w badaniu uczestniczył 1 chory w grupie SEL <18. roku życia

***brak danych dla 1 chorego

16.8.4. Zhou 2024

FAERS (Zhou 2024)

METODYKA

Badanie retrospektywne, rejestrowe

Przydział chorych do grup: dane pochodzące z bazy FAERS dotyczące działań niepożądanych u chorych z narkolepsją stosujących modafinil, pitolisant, hydroksymaślan sodu oraz solriamfetol;

Skala NOS:

Dobór próby: ****;

Porównywalność: n/d;

Punkt końcowy: *;

Opis utraty chorych z badania: brak;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o;

Sponsor: brak, badanie niesponsorowane;

Liczba ośrodków: b/d (m.in. Stany Zjednoczone, Francja, Wielka Brytania, Izrael, Kanada, Japonia, Niemcy);

Okres obserwacji: 5 lat (dane zbierano od 2019 do 2023 roku);

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: brak porównania między grupami.

Do analizy sygnałów dot. działań niepożądanych zastosowano metody nieproporcjonalności. Są to: współczynnik szans raportowania (ROR), proporcjonalny współczynnik raportowania (PRR), bayesowska analiza sieci neuronowej propagacji zaufania (BCPNN) i wieloelementowy gamma Poisson *shrinker* (MGPS).

Sygnał odnotowywano, gdy statystyka spełniała następujące warunki: dolna granica 95% CI >1, a ≥3 (ROR); PRR ≥2, $\chi^2 \geq 4$, a ≥3 (PRR); a ≥3, IC-2SD >0 (BCPNN); i dolna granica 95% CI >2 (MGPS).

Gdy prawdopodobieństwo powiązania leku docelowego z docelowym zdarzeniem niepożądanym jest większe niż w przypadku wszystkich innych leków, zazwyczaj uzyskuje się wyższy wynik ze względu na większą nieproporcjonalność.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- zgłoszone działanie niepożądane dla analizowanych interwencji;

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

FAERS (Zhou 2024)		
Dane demograficzne ⁵²		
Parametr	MOD	PIT
Liczba chorych	656	580
Wiek, mediana (Q1; Q3) [lata]	43 (30; 58)	41 (30; 50)
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	0-18	17 (2,6)
	18-60	241 (36,7)
	60-100	85 (13,0)
	Nieznana	313 (47,7)
Mężczyźni, n (%)	203 (30,9)	149 (25,7)
Podmiot zgłaszający, n (%)	Konsument	382 (58,2)
	Pracownik służby zdrowia	68 (10,4)
	Prawnik	0 (0,0)
	Lekarz	122 (18,6)
	Inni pracownicy służby zdrowia	25 (3,8)
	Farmaceuta	42 (6,4)
	Nieznany	17 (2,5)
Rok zgłoszenia, n (%)	2019	205 (31,3)
	2020	135 (20,6)
	2021	95 (14,5)
	2022	105 (16,0)
	2023	116 (17,7)
Pojedyncza dawka, mediana (Q1; Q3) [mg]	200 (100; 200)	9 (8,9; 35,6)
Dawka skumulowana, mediana (Q1; Q3) [mg]	73 078,1 (2 272,414; 782 664,8)	62,3 (44,5; 64,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: modafinil w pojedynczej dawce 200 mg; Leczenie wspomagające: b/d; Interwencja kontrolna: pitolisant w pojedynczej dawce 9 mg. W badaniu przedstawiono również wyniki dla hydroksymaślanu sodu oraz solriamfetolu</p>		

⁵² Przedstawiono dane dla analizowanej interwencji oraz wskazanego komparatora

FAERS (Zhou 2024)
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ogółem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ najczęściej zgłaszane działania niepożądane; • częstość działań niepożądanych wg SOC; <ul style="list-style-type: none"> ○ częstość psychiatrycznych działań niepożądanych wg HLGTT; ○ częstość działań niepożądanych układu nerwowego wg HLGTT; • częstość innych działań niepożądanych. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono danych pochodzących z suplementów do publikacji, zawierających opracowania statystyczne dla przyjętych modeli określenia korelacji leczenia z występowaniem działań niepożądanych.

16.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 57.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 58.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie		
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 59.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 60.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 61.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
3.4	<p><i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?</p>							
Ocena RoB								
<p style="text-align: center;">Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)</p>								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<p><i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i></p> <p>Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?</p>							
4.4	<p><i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?</p>							
4.5	<p><i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i></p> <p>Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?</p>							
Ocena RoB								
<p style="text-align: center;">Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)</p>								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 62.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

16.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 65.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1 oraz 16.6 i 16.7.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4-9 oraz 16 i 16.2.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 16.4 oraz 16.5.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.4, 3.6 oraz 19.2.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 16.8.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 16.8.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 16.8.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 16.8.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 16.8.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 16.8.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 16.8.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 16.8.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4-9 oraz 16 i 16.2.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, rozdział 12.

17. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	29
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	40
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy	46
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Fry 1998, US MNMSG 2000, HARMONY I</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i>	58
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	63
Tabela 7. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania PIT vs MOD na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	72
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi w skali ESS dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	73
Tabela 9. Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji dla porównania PIT vs MOD na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	74
Tabela 10. Zmiana w czujności i uwadze dla porównania PIT vs MOD na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	75
Tabela 11. Częstość występowania poprawy w nasileniu objawów narkolepsji dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	76
Tabela 12. Ocena jakości życia dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	77
Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	79

Tabela 14. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>.....	80
Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>.....	81
Tabela 16. Ocena masy ciała dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>.....	82
Tabela 17. Wyniki całonocnego badania snu z badania <i>Reinish 1995</i>.....	85
Tabela 18. Częstość występowania poprawy w subiektywnej ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badania <i>Reinish 1995</i>.....	87
Tabela 19. Zmiana w czujności na podstawie badania <i>Reinish 1995</i>.....	88
Tabela 20. Częstość występowania poprawy w wybranych objawach narkolepsji tj.: epizodów katapleksji, halucynacji, paraliżu przysennego, nocnych przebudzeń, nastroju, ogólnej oceny stanu zdrowia na podstawie badania <i>Reinish 1995</i>.....	90
Tabela 21. Działania niepożądane występujące u chorych leczonych metylofenidatem na podstawie dokumentu <i>FDA Ritalin® label</i> – dane przedstawione dla produktu leczniczego Ritalin® oraz innych produktów zawierających metylofenidat.....	94
Tabela 22. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową dla MOD na podstawie na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – faza przedłużona.....	100
Tabela 23. Częstość występowania AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych podczas fazy przedłużonej badań <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i>.....	103
Tabela 24. Częstość występowania TEAE, które wystąpiły u $\geq 2,5\%$ chorych podczas fazy przedłużonej badań <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i>.....	104
Tabela 25. Ogólne podsumowanie wyników dla poszczególnych kategorii działań niepożądanych.....	106

Tabela 26. Podsumowanie działań zaproponowanych w planie zarządzania ryzykiem	113
Tabela 27. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych modafinilem	119
Tabela 28. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych modafinilem	122
Tabela 29. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	145
Tabela 30. Średnia nadmierna senność w ciągu dnia dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	145
Tabela 31. Średnia nadmierna senność w ciągu dnia dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	146
Tabela 32. Zmiana w ocenie latencji snu na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	147
Tabela 33. Średnia latencja snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	148
Tabela 34. Średnia latencja snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	148
Tabela 35. Zmiana w opóźnieniu snu na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	151
Tabela 36. Średnie opóźnienie snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	151
Tabela 37. Średnie opóźnienie snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	152

Tabela 38. Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	155
Tabela 39. Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	156
Tabela 40. Średni czas snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	157
Tabela 41. Średni czas faktycznego snu dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	157
Tabela 42. Wartość wskaźnika PLMS dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	158
Tabela 43. Średni czas snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – faza podstawowa	158
Tabela 44. Średni czas faktycznego snu dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	159
Tabela 45. Wartość wskaźnika PLMS dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	159
Tabela 46. Średnia ocena kwestionariusza SF-36 dla porównania MOD 200 mg vs PLC na podstawie publikacji <i>Beusterien 1999</i> – etap podwójnie zaślepiiony	162
Tabela 47. Średnia ocena w kwestionariusza SF-36 dla porównania MOD 400 mg vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiiony	164
Tabela 48. Częstość występowania AE dla porównania MOD 200 mg vs PLC które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych na podstawie badania <i>Fry 1998</i> oraz które wystąpiły u $\geq 4\%$ chorych na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i>	167

Tabela 49. Częstość występowania AE porównania MOD 400 mg vs PLC, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych na podstawie badania <i>Fry 1998</i> oraz które wystąpiły u $\geq 4\%$ chorych na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i>.....	172
Tabela 50. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla modafinilu w populacji docelowej.....	177
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie.....	179
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie	180
Tabela 53. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	181
Tabela 54. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	182
Tabela 55. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	187
Tabela 56. Charakterystyka badań <i>Fry 1998</i> i <i>US MNMSG 2000</i>.....	196
Tabela 57. Kryteria Cook.....	206
Tabela 58. Skala AMSTAR 2.....	206
Tabela 59. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	208
Tabela 60. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	209
Tabela 61. Ocena ryzyka błędów systematycznych badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i>	209
Tabela 62. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	213
Tabela 63. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	215
Tabela 64. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	215

Tabela 65. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	216
--	------------

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla modafinilu.....	32
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla metylofenidatu	34
Rysunek 3. Zmiana w ocenie nadmiernej senności w ciągu dnia dla porównania MOD vs PIT na podstawie badania <i>HARMONY I</i>	72
Rysunek 4. Średni wynik w skali ESS na podstawie badania <i>Mitler 2000</i>	84
Rysunek 5. Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji ocenianej za pomocą skali CGI-C na podstawie badania <i>Mitler 2000</i>	87
Rysunek 6. Średni wynik w skali ESS na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000 – faza przedłużona</i>	97
Rysunek 7. Częstość występowania redukcji nasilenia objawów narkolepsji ocenianej za pomocą skali CGI-C na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000 – faza przedłużona</i>	98
Rysunek 8. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania <i>Fry 1998 i US MNMSG 2000 – faza przedłużona</i>	100
Rysunek 9. Piętnaście najczęstszych działań niepożądanych związanych z MOD i PIT (metoda statystyczna BCPNN)	108
Rysunek 10. Częstość działań niepożądanych wg SOC	109
Rysunek 11. Częstość działań niepożądanych z kategorii zaburzeń psychiatrycznych wg HLGTT	110
Rysunek 12. Częstość działań niepożądanych z kategorii zaburzeń układu nerwowego wg HLGTT.....	111

Rysunek 13. Średnie opóźnienie snu na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiony	150
Rysunek 14. Średnie opóźnienie snu dla każdej z czterech 20-minutowych prób MWT dla porównania MOD 200 mg, MOD 400 mg i PLC na podstawie badania <i>US MNMSG 2000</i> – etap podwójnie zaślepiony	153
Rysunek 15. Częstość występowania poprawy w nasileniu objawów narkolepsji dla porównania MOD vs PLC na podstawie badania <i>Fry 1998</i> – etap podwójnie zaślepiony	154
Rysunek 16. Zmiana w ocenie kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych dla porównania MOD 200 mg i MOD 400 mg vs PLC na podstawie publikacji <i>Beusterien 1999</i> – etap podwójnie zaślepiony	161
Rysunek 17. Zmiana w ocenie w specyficznych dla narkolepsji skal względem wartości początkowych dla porównania MOD 200 mg i MOD 400 mg vs PLC na podstawie publikacji <i>Beusterien 1999</i> – etap podwójnie zaślepiony	162

19. Bibliografia

19.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Chien 2022</i>	Chien P.-Y., Kuo C.-Y., Lin M.-H., i in. <i>Pharmacological Interventions for Excessive Daytime Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</i> . Journal of Clinical Medicine 2022 11:21 Article Number 6302.
<i>Golicki 2010</i>	Golicki D., Bała M., Niewada M., Wierzbicka A., <i>Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis</i> , Medical science monitor 2010, 16(8): 177-186
<i>Kallweit 2017</i>	Kallweit U., Bassetti C. L., <i>Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy</i> , Expert Opin Pharmacother 2017, 18 (8): 809-817
<i>Keam 2007</i>	Keam S., Walker M.C., <i>Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review</i> , Current Opinion in Neurology 2007, 20(6): 699–703
<i>Lehert 2018</i>	Lehert P., Falissard B., <i>Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis</i> , Sleep 2018, 41 (12): 1-13
<i>Lehert 2020</i>	Lehert P., Szoeki C. <i>Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach</i> . Drugs Context. 2020 Jul 8;9:2020-6-2. doi: 10.7573/dic.2020-6-2. PMID: 32699548; PMCID: PMC7357684
<i>Zhan 2023</i>	Zhan S., Ye H., Li N., i in., <i>Comparative Efficacy and Safety of Multiple Wake-Promoting Agents for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy: A Network Meta-Analysis</i> , Nat Sci Sleep 2023, 15:217-230
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>Beusterien 1999</i>	Beusterien K.M., Rogers A. E., Walsleben J. A. i in., <i>Health-Related Quality of Life Effects of Modafinil for Treatment of Narcolepsy</i> , Sleep 1999, 22(6): 757–765
<i>Dauvilliers 2013</i>	Dauvilliers Y., Bassetti C., Lammers G. J. i in., <i>HARMONY I study group., Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial</i> , Lancet Neurol 2013, 12 (11): 1068-1075
<i>EMA AR 2015</i>	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Wakix, EMA/828546/2015</i> , 2015, 1-102
<i>FDA Ritalin label</i>	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, Ritalin®</i> , 2023, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/010187s092s0961bl.pdf (data dostępu: 29.07.2024 r.)
<i>Fry 1998</i>	US MNMSG. <i>Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy</i> . Ann Neurol. 1998;43(1):88–97.
<i>Mitler 2000</i>	Mitler M.M., Harsh J., Hirshkowitz M., Guilleminault C., <i>Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL®) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy</i> , Sleep Medicine 2000, 1(3): 231–243
<i>Reinish 1995</i>	Reinish L. W., MacFarlane J. G., Sandor P., Shapiro C. M., <i>REM Changes in Narcolepsy With Selegiline</i> , Sleep 1995, 18 (5): 362-367

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>US MNMSG 2000</i>	US MNMSG. <i>Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US MNMSG</i> . Neurology. 2000;54(5):1166–1175.
<i>Zhou 2024</i>	Zhou X., Chen J., Xu B., Chen L., Evaluation of pitolisant, sodium oxybate, solriamfetol, and modafinil for the management of narcolepsy: a retrospective analysis of the FAERS database. <i>Front Pharmacol</i> . 2024 Nov 11;15:1415918
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	
<i>ADRReports 2024</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, modafinil, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 19.04.2024 r.)
<i>ChPLActimodan®</i>	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan®</i> https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43870/characteristic (data dostępu: 25.04.2024 r.)
<i>EMA AR 2011</i>	European Medicines Agency, <i>Assessment report for modafinil containing medicinal products</i> , EMA/4038/2011
<i>FDA 2015</i>	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, PROVIGIL® (modafinil) tablets</i> , 2015
<i>WHO UMC 2024</i>	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, <i>Actimodan®</i> , 2024, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 19.04.2024 r.)

19.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

19.2.1. Porównanie bezpośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
ab. konf. Crawford 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, w którym oceniano częstość wizyt w przychodniach oraz obciążenie chorobą.	Crawford S., Azpeitia Á., Ghosh S., i in., Healthcare burden of narcolepsy in the United Kingdom: a cohort study from the CPRD and HES databases, Sleep Medicine 2024, 115 Supplement 1 (216)
ab. konf. D'ancona 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, którego celem była ocena czynników predykcyjnych stosowania się do zaleconego leczenia u chorych z narkolepsją.	D'Ancona G.; Perez-Carbonell L.; Lyons E.; i in., ADHERENCE to WAKEFULNESS PROMOTING MEDICATION in PATIENTS with NARCOLEPSY, BMJ Open Respiratory Research 2019, 6
ab. konf. Dauvilliers 2014	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania HARMONY. Brak nowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Dauvilliers Y., Novel therapeutic approach in narcolepsy: Clinical trials of an antagonist/inverse agonist of the histamine H3 receptor, Journal of Sleep Research 2014, 23 SUPPL. 1 (75)
ab. konf. Ortiz 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, którego celem była ocena objawów choroby i częstości stosowania danych leków u chorych z narkolepsją	Ortiz L.E.; Morse A.M.; Krahn L. i in., Understanding narcolepsy treatments from the patient's perspective: a survey of people living with narcolepsy, Sleep Medicine 2024, 115 Supplement 1 (229)
ab. konf. Žunkovič 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, którego celem była ocena częstości stosowania danych leków u chorych z narkolepsją	Žunkovič B.; Matkovič Ferreri V.; Dolenc Grošelj L., Current pharmacotherapy of adult patients with narcolepsy type 1 in Slovenia, Journal of Sleep Research 2022, 31 Supplement 1
Bastoji 1988	Niewłaściwa metodyka	W publikacji nie podano informacji czy w badaniu uwzględniono dawkę początkową MOD, czy stosowano MOD w dawce 500 mg od początku badania (niezgodnie z ChPL Actimodan®). Dodatkowo, w publikacji nie podano okresu obserwacji, na podstawie którego można ocenić skuteczność leczenia.	Bastoji H., Jouvet M., Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 1988, 12(5): 695–700

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Becker 2004	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych, w przypadku których raportowano niezadowolenie z leczenia za pomocą psychostymulantów (np. metylofenidatu) m.in. z powodu braku tolerancji, obawy dot. zmniejszonej skuteczności oraz uzależnienia.	Becker P. M., Schwartz J. R. L., Feldman N. T., Hughes R. J., Effect of modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy, <i>Psychopharmacology</i> 2004, 171(2): 133–139
Besset 1996	Niewłaściwa metodyka	Publikacja stanowiąca przedłużenie badania <i>Billiard 1994</i> nieuwzględnionego w niniejszej analizie – włączenie tej publikacji byłoby niezasadne.	Besset A., Chetrit M., Carlander B., Billiard M. Use of modafinil in the treatment of narcolepsy: A long term follow-up study, <i>Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology</i> 1996, 26(1): 60–66
Black 2006	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w ramach której przedstawiono porównanie MOD z hydrokysmaślanem sodu, nie stanowiącym komparatora w niniejszej analizie – włączenie tego badania byłoby niezgodne z PICOS.	Black J., Houghton W.C., Sodium Oxybate Improves Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy, <i>Sleep</i> 2006, 29(7): 939–946
Black 2009	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w ramach której przedstawiono porównanie MOD z hydrokysmaślanem sodu, nie stanowiącym komparatora w niniejszej analizie – włączenie tego badania byłoby niezgodne z PICOS.	Black J., Pardi D., Hornfeldt C. S., Inhaber N., The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy, <i>Sleep Medicine</i> 2009, 10(8): 829–835
Black 2016	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w ramach której przedstawiono porównanie MOD z hydrokysmaślanem sodu, nie stanowiącym komparatora w niniejszej analizie – włączenie tego badania byłoby niezgodne z PICOS.	Black J., Swick T., Bogan R. i in. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy, <i>Sleep Med.</i> 2016, 24:57-62
Boivin 1993	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 10 chorych, a punkty końcowe, których użyto były niezgodne z PICOS.	Boivin D.B., Montplaisir J., Petit D. i in., Effects of Modafinil on Symptomatology of Human Narcolepsy, <i>Clinical Neuropharmacology</i> 1993, 16(1): 46–53
Broughton 1997	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania, w ramach którego w czasie 6 tyg. badania każdy chory otrzymywał przez 2 tygodnie trzy terapie: MOD w dwóch dawkach oraz PLC.	Broughton R.J., Fleming J.A.E., George C.F.P. I in., Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy, <i>Neurology</i> 1997, 49(2): 444–451
Dauvilliers 2009	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której wyniki przedstawiono bez wyodrębnienia wyników dla MOD.	Dauvilliers Y., Paquereau J., Bastuji H. I in, Psychological health in central hypersomnias: the

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			French Harmony study, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2009, 80(6): 636–641
Dauvilliers 2017	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza <i>post hoc</i> do badania <i>Black 2006</i> niewłączonego do niniejszej analizy, w ramach której oceniano zmianę przejść faz snu oraz jakość snu w skali PSQI. Przejścia faz snu nie stanowiły punktu końcowego w niniejszej analizie, natomiast skala PSQI nie jest powszechnie używana w narkolepsji. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla jakości snu ocenione w skali ESS, która jest zwalidowaną i powszechnie używaną miarą jakości snu w narkolepsji. Autorzy analizy <i>post hoc</i> wskazali, szereg ograniczeń tj. fakt, że dane zostały przedstawione dla ograniczonej liczby chorych, trudności w rozróżnieniu faz snu wpływające na niepewność wyników oraz krótki czas leczenia mogący potencjalnie wpływać na wyniki, zwłaszcza dla hydroksymaślanu sodu.	Dauvilliers Y., Roth T., Guinta D., Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy, Sleep Med. 2017, 40: 53-57
Garcia 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania, w którym uczestniczyło 10 chorych, z czego jedynie 3 chorych było leczonych modafinilem – brak spełnienia kryteriów PICOS.	R. Taddei Garcia, E. Werth, R. Poryazova i in., Treatment response of subjective and objective measures of sleepiness in narcolepsy with cataplexy, Journal of Sleep Research 2014, 23 (Suppl 1): 299
Moldofsky 2000	Niewłaściwa metodyka	Publikacja stanowiąca przedłużenie badania <i>Broughton 1997</i> nieuwzględnionego w analizie – włączenie tej publikacji byłoby niezasadne.	Moldofsky H., A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. Sleep Medicine 2000, 1(2): 109–116
Nardone 2010	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania, w którym uczestniczyli zdrowi ochotnicy – populacja niezgodna ze zdefiniowaną w PICOS.	Nardone R., Bergmann J., Lochner P., i in., Modafinil reverses hypoexcitability of the motor cortex in narcoleptic patients: a TMS study, Sleep Med. 2010, 11(9):870-5
Peter-Derex 2013	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której oceniano wartość diagnostyczną testów – brak spełnienia kryteriów PICOS.	Peter-Derex L., Perrin F., Petitjean T., i in., Discriminating neurological from psychiatric hypersomnia using the forced awakening test, Neurophysiol Clin. 2013, 43(3):171-9
Philip 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania, w którym nie wyodrębniono wyników dla chorych z narkolepsją.	Philip P.; Chaufton C.; Taillard J. i in., Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: A randomized double-blind placebocontrolled crossover clinical trial, Sleep 2014, 37 (3):483-487

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Roth 2007	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza sześciu badań, obejmujących dwa badania w populacji chorych z narkolepsją: <i>Fry 1998</i> i <i>US MNMSG 2000</i> , których wyniki zostały przedstawione w niniejszej analizie. W omawianej publikacji nie przedstawiono nowych danych w porównaniu do uwzględnionych w raporcie..	Roth T., Schwartz J.R., Hirshkowitz M., i in. Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness, <i>J Clin Sleep Med.</i> 2007, 15;3(6): 595-602
Sagaspe 2019	Niewłaściwa metodyka	Do badania włączono 10 chorych z narkolepsją. Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z narkolepsją oraz hypersomnią idiopatyczną.	Sagaspe P., Micoulaud-Franchi J.A., Coste O., i in. Maintenance of Wakefulness Test, real and simulated driving in patients with narcolepsy/hypersomnia, <i>Sleep Med.</i> 2019, 55:1-5
Schwartz 2003	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych leczonych modafinilem, którzy wykazywali niezadowolenie z leczenia ze względu na występowanie popołudniowej i wieczornej senności – brak spełnienia kryteriów PICOS.	Schwartz J.R., Feldman N.T., Bogan R.K., i in., Dosing regimen effects of modafinil for improving daytime wakefulness in patients with narcolepsy, <i>Clin Neuropharmacol.</i> 2003, 26(5):252-7
Schwartz 2004	Niewłaściwa populacja	Populację w badaniu stanowili chorzy z sennością w późnych porach dnia. Porównywano skuteczność MOD podawanego raz dziennie i w dawkach podzielonych.	Schwartz J. R. L., Nelson M. T., Schwartz E. R., Hughes, R. J., Effects of Modafinil on Wakefulness and Executive Function in Patients With Narcolepsy Experiencing Late-Day Sleepiness, <i>Clinical Neuropharmacology</i> 2004, 27(2): 74–79
Schwartz 2005	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza dwóch badań, której celem było porównanie skuteczności różnych dawek MOD.	Schwartz, J. R. L., Feldman, N. T., Bogan, R. K., Dose Effects of Modafinil in Sustaining Wakefulness in Narcolepsy Patients With Residual Evening Sleepiness. <i>The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences</i> 2005, 17(3): 405–412
Thakrar 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której nie wyodrębniono wyników dla chorych z narkolepsją.	Thakrar C., Patel K., D'ancona G. i in., Effectiveness and side-effect profile of stimulant therapy as monotherapy and in combination in the central hypersomnias in clinical practice, <i>J Sleep Res.</i> 2018, 27(4):e12627
Thorpy 2003	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której oceniano zasadność zmiany leczenia metylofenidatu na modafinil – brak spełnienia kryteriów PICOS.	Thorpy M. J., Schwartz J. R. L., Kovacevic-Ristanovic R., Hayduk R., Initiating treatment with modafinil for control of excessive daytime sleepiness in patients switching from methylphenidate: an open-label safety

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			study assessing three strategies, Psychopharmacology 2003, 167(4): 380–385
Yeh 2010	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział brało 10 chorych z Tajwanu – brak spełnienia kryteriów PICOS.	Yeh S.B., Schenck C.H., Efficacy of Modafinil in 10 Taiwanese Patients With Narcolepsy: Findings Using the Multiple Sleep Latency Test and Epworth Sleepiness Scale, The Kaohsiung Journal of Medical Sciences 2010, 26(8): 422–427
Badania wtórne			
Ballon 2006	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ballon J.S., Feifel D, A Systematic Review of Modafinil, The Journal of Clinical Psychiatry 2006, 67(04):554–566
Bhat 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bhat A., Solh A.A.E., Management of narcolepsy, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2008, 9(10): 1721–1733
Kumar 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kumar R, Approved and Investigational Uses of Modafinil, Drugs 2008, 68(13): 1803–1839
McClellan 1998	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	McClellan K.J., Spencer, C.M., Modafinil. CNS Drugs 1998, 9(4): 311–324
Ngo 2022	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano nieprawidłowe stosowanie i potencjał uzależniający leków	Ngo Q.; Plante D.T., An Update on the Misuse and Abuse Potential of Pharmacological Treatments for Central Disorders of Hypersomnolence, Current Sleep Medicine Reports 2022, 8(4):147-159
Nishino 2010	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Nishino S., Okuro M., Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders, Expert Opin Emerg Drugs 2010, 15(1):139-58
Romigi 2018	Niewłaściwa interwencja	Opracowanie wtórne, w którym badaną interwencją stanowił pitolisant, a więc brak spełnienia kryterium interwencji	Romigi A., Vitrani G., Lo Giudice T. i in., Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy, Drug Des Devel Ther. 2018, 12: 2665-2675

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Schwartz 2008	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Schwartz J.R.L., Modafinil in the treatment of excessive sleepiness, Drug Design, Development and Therapy 2008, 2 (71-85)
Sheng 2013	Niewłaściwa populacja	W badaniach włączonych do opracowania wtórnego nie uczestniczyli chorzy z EDS z narkolepsją	Sheng, P., Hou, L., Wang, X. I in., Wang, X., of Modafinil on Fatigue and Excessive Daytime Sleepiness Associated with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis, PLoS ONE 2013, 8(12): e81802
Trotti 2021	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z hypersomnią idiopatyczną	Trotti L.M., Becker L.A., Friederich Murray C., Hoque R. Medications for daytime sleepiness in individuals with idiopathic hypersomnia. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May
Van der Heide 2015	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w której przedstawiono walidację testu SART i jego porównanie z testem MWT i ESS na podstawie wyników badania <i>HARMONY I</i> .	van der Heide A., van Schie M. K., Lammers G. J. i in., <i>Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test</i> , Sleep 2015, 38 (7): 1051-1058
Wise 2007	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wise M.S., Arand D.L., Auger R.R. I in., Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin, Sleep 2007, 30(12): 1712-1727

19.2.2. Porównanie pośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab.konf.van Dijk 2013	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do retrospektywnego badania analizującego skuteczność i bezpieczeństwo metylofenidatu stosowanego w leczeniu dzieci z narkolepsją. Dane w większości przedstawiono w sposób opisowy, bez podania wartości liczbowych. Brak możliwości wykorzystania do przeprowadzenia porównania z modafinilem.	van Dijk P.G., Jansen K., Lagae L., Buyse G. Methylphenidate in children with narcolepsy/cataplexy. Europe Journal of Paediatric Neurology 17S (2013) S1-S149. PP5.6-2044

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Mitler 1990	Niewłaściwa metodyka	W publikacji nie przedstawiano okresu obserwacji i charakterystyki chorych, którzy wzięli udział w badaniu. Brak możliwości przeprowadzenia porównania z modafinilem.	Miter M.M., Hajdukovic R., erman M., Koziol J.A. Narcolepsy. J Clin Neurophysiol. 1990 January ; 7(1): 93–118
Mitler 1991	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w ramach której analizowano 10 badań, w tym jedno badanie dla metylofenidatu, które nie zostało włączone do niniejszej analizy (badanie <i>Mitler 1990</i>)	Mittler M.M., Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy. Sleep. 1991 Jun;14(3):218-20
Trenque 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca ocenę bezpieczeństwa terapii metylofenidatem stosowanym we wskazaniach pozarejestacyjnych, np. w leczeniu depresji. Stosowanie metylofenidatu w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych zdefiniowano jako leczenie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla metylofenidatu stosowanego w leczeniu narkolepsji - włączenie tego badania byłoby niezasadne. Brak możliwości przeprowadzenia porównania z modafinilem.	Trenque T., Herlem E., Abou Taam M., Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. Springerplus. 2014 Jun 7;3:286

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.06.2024 r.)
<i>IPiN 2024</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu, http://www.sen-instytut.pl/slownik/pokaz/44.html (data dostępu: 05.06.2024 r.)
<i>IPiN 2024a</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, nadmierna senność, http://www.sen-instytut.pl/slownik/pokaz/31.html (data dostępu: 05.06.2024 r.)
<i>IPiN 2024b</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, skala senności Epworth, http://www.sen-instytut.pl/skala_sennosci_epworth.html (data dostępu: 05.06.2024 r.)
<i>IPiN 2024c</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Badanie polisomnograficzne, http://www.sen-instytut.pl/slownik/pokaz/4.html (data dostępu: 05.06.2024 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996, 17: 1-12
<i>Kallweit 2017a</i>	Kallweit, U., Schmidt, M., Bassetti C. L., <i>Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment</i> , J Clin Sleep Med 2017, 13 (5): 737-744
<i>MP 2022</i>	Zawadzki J., Piskorska N., Wichniak A., Narkolepsja – jak diagnozować i leczyć nadmierną senność, III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie; Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Medycyna Praktyczna 2023
<i>Pacjent i lekarz 2022</i>	Wierzbička A., Nowatorskie leczenie narkolepsji szansą dla chorych, Pacjent i lekarz 2022, https://pacjentilekarz.pl/nawatorskie-leczenie-narkolepsji-szansa-dla-chorych/ (data dostępu: 18.04 2024 r.)
<i>PRISMA 2020</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 05.06.2024 r.)
<i>PRISMA 2020a</i>	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only</i> , http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 05.06.2024 r.)
<i>Raport AOTMiT 2019</i>	
<i>RoB2</i>	Higgins J., Savović J., Page M., Sterne J., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET), Version of 22 August 2019, 1-24d
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Shea 2017</i>	Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358 (j4008): 1-8
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Wierzbicka 2014</i>	Wierzbicka A., Wichniak A., Jernajczyk W., <i>Narkolepsja – Czy poznaliśmy wszystkie tajemnice choroby?</i> , Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych 2014, 63 (2): 245-252
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<i>Zawilska 2012</i>	Zawilska J. B., Woldan-Tambor A., Płocka A. i in., <i>Narkolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie</i> , Postepy Hig Med Dosw (online) 2012, 66: 771-786