



IGNORANTIA NOCET

# Actimodan<sup>®</sup> (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji

Analiza problemu decyzyjnego  
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 problemu decyzyjnego 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"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Opis rekomendacji finansowych</li> <li>• Opis danych epidemiologicznych</li> <li>• Opis wyboru komparatorów</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych</li> <li>• Opis danych epidemiologicznych</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych</li> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych</li> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Populacja docelowa .....	13
3.2. Definicja .....	13
3.3. Etiologia i patogenezę .....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	22
3.5.1. Monitorowanie postępów choroby .....	25
3.6. Epidemiologia .....	29
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.7.2. Rekomendacje finansowe .....	51
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	58
3.8. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	61
<b>4. Interwencja – modafinil.....</b>	<b>66</b>
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>69</b>
5.1. Opis komparatorów .....	73

---

---

<b>6. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>77</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>80</b>
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	81
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	84
7.3. Wyniki badania ankietowego.....	84
<b>8. Spis tabel</b> .....	<b>100</b>
<b>9. Bibliografia</b> .....	<b>101</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-HT	przeżytnictwo serotoninergiczne
AASM	ang. <i>American Academy of Sleep Medicine</i> – Amerykańska Akademia Medycyny Snu
AD	lek przeciwdepresyjny
ADHD	ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
AMPH	amfetamina
AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASENT	ang. <i>American Society for Experimental Neurotherapeutics</i> – Amerykańskie Towarzystwo Neuroterapii Eksperymentalnej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Skala Depresji Becka
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CGI-C	ang. <i>Clinical Global Impression – Change</i> – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLO	klomipramina
DNS	ang. <i>disturbed nighttime sleep</i> – zaburzenia snu nocnego
DNS	zaburzony sen nocny
DR	jądra szwu
DSM-5	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i> – diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych (wersja 5.)
EAN	ang. <i>European Academy of Neurology</i> – Europejska Akademia Neurologiczna
EDS	ang. <i>excessive daytime sleepiness</i> – nadmierna senność w ciągu dnia
EKG	elektrokardiografia
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
ESRS	ang. <i>European Sleep Research Society</i> – Europejskie Towarzystwo Badań nad Snem
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth
EU-NN	ang. <i>European Narcolepsy Network</i> – Europejska Sieć ds. Narkolepsji
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOSQ	ang. <i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire</i> – Kwestionariusz Funkcjonalnych Następstw Snu

Skrót	Rozwinięcie
GABA	przeznaczność GABA-ergiczne
GAL	przeznaczność galaninergetyczne
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GO	liczba pominiętych naciśnięć klawisza w teście SART
HA	przeznaczność histaminergiczne
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
Hctr-1/-2	ang. <i>hypocretin receptors-1/-2</i> – receptor hipokretynowy typu 1/2
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICSD-3	ang. <i>International Classification of Sleep Disorders V3</i> . – Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu, wydanie 3.
IPiN	Instytut Psychiatrii i Neurologii
ISI	ang. <i>Insomnia Severity Index</i> – Skala Nasilenia Bezsenności
KSS	ang. <i>Karolinska Sleepiness Scale</i> – Karolińska Skala Senności
LC	miejsce sinawe
LDT	jądro grzbietowo-boczne nakrywki
MOD	modafinil
MPH	metrylofenidat
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	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NA	przeznaczność noradrenergiczne
N-Hcrt	neurony hipokretynowe w podwzgórzu
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NO-GO	liczba naciśnięć przycisku nieprawidłowo w teście SART
NREM	ang. <i>non-rapid eye movement</i> – faza snu charakteryzująca się wolnymi ruchami gałek ocznych
OBS	obturacyjny bezdech senny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PHQ	ang. <i>Patient Health Questionnaire</i> – Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIT	pitolisant
PLC	placebo
PPT	jądro konarowo-mostowe nakrywki

Skrót	Rozwinięcie
PSG	ang. <i>polysomnography</i> – badanie polisomnograficzne
PVT	ang. <i>Psychomotor Vigilance Test</i> – test sprawności psychomotorycznej
RBD	ang. <i>REM sleep behaviour disorder</i> – zaburzenia zachowania w czasie snu REM
REM	ang. <i>rapid eye movement</i> – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych
SART	ang. <i>Sustained Attention to Response Test</i> – test podtrzymania uwagi
SF-12/-36	ang. <i>Short Form questionnaires-12/-36</i> – krótki kwestionariusz oceny jakości życia zawierający odpowiednio 12 lub 36 pozycji
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SOL	solriamfetol
SOREMP	ang. <i>sleep onset REM period</i> – występowanie fazy REM na początku snu
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
SX	hydroksymaślan sodu
TLPD	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
TMN	jądra guzowo-suteczkowate
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	wenlafaksyna
VLPO	brzusznoboczne jądro przedwzrokowe
WPA	środki wybudzające

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

### 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).

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Narkolepsja jest chorobą znacznie wpływającą na jakość życia chorych. Zróżnicowany charakter choroby wpływa na codzienne funkcjonowanie chorych w szkole lub w pracy. Jej objawy wpływają też na funkcjonowanie społeczne czy relacje rodzinne.

Osoby cierpiące na hipersomnię często tracą zatrudnienie z powodu obniżonej produktywności, a gdy objawy stają się zauważalne dla otoczenia, chorzy mogą być odsuwani od stanowisk pracy, które wymagają interakcji z innymi ludźmi (na przykład nauczyciele, prawnicy, pracownicy działów obsługi klienta). Dodatkowo, osoby dotknięte narkolepsją nie powinny kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn z uwagi na wysokie ryzyko niebezpieczeństwa własnego i innych osób. Ogranicza to zdolność chorych do pracy zawodowej i codziennej aktywności.

Chorzy na narkolepsją są obciążeni również chorobami współtowarzyszącymi, które wpływają zarówno na jakość życia chorych, jak i stanowią znaczne obciążenie ekonomiczne. Chorzy ci, w porównaniu z populacją ogółem częściej doświadczają zaburzeń psychicznych, a u 20-30% chorych na narkolepsję raportuje się objawy depresyjno-lękowe. Znacznym problemem jest również otyłość i zaburzenia metaboliczne wynikające z niskiej aktywności fizycznej w wyniku nadmiernej senności i długiego czasu spędzanego w łóżku.

Jakość życia chorych na narkolepsję jest bardzo zła, często znacznie gorsza niż wśród chorych z padaczką. Narkolepsja jest często określana jako choroba inwalidyzująca. 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.

Leczenie narkolepsji, z uwagi na zróżnicowany charakter choroby stanowi duże wyzwanie. Terapia chorych z narkolepsją uzależniona jest od prezentowanych objawów: nadmiernej senności, katapleksji i zaburzeń snu nocnego. Obecnie w Polsce, nie są dostępne leki, które działałyby na wszystkie objawy narkolepsji jednocześnie. Z powodu konieczności stosowania politerapii, składającej się z leków psychostymulujących, zmniejszających uczucie senności czy leków przeciwdepresyjnych, zwiększa się ryzyko wystąpienia u chorego działań niepożądanych. Dodatkowo, większość ze stosowanych u chorych terapii nie jest zarejestrowana w leczeniu narkolepsji i nie jest również finansowana w Polsce.

Warto zaznaczyć, że obecnie w Polsce, w ramach wykazu A nie są refundowane żadne produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu, tj. nadmiernej senności w ciągu dnia związanej z narkolepsją. W ramach wykazu A refundowany jest jedynie pitolisant we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez katapleksji – jest to jedyny objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce lek w leczeniu narkolepsji, stanowiący jednocześnie główny refundowany komparator dla modafinilu. Kluczowe jest zatem rozszerzenie dostępu do właściwej, skutecznej w leczeniu objawów nadmiernej senności w ciągu dnia terapii, która przyniesie poprawę jakości życia chorych. Warto jednak zauważyć, że pitolisant został objęty refundacją w lipcu 2024 r. Oznacza to, że jego miejsce terapeutyczne w praktyce klinicznej w Polsce dopiero się kształtuje, a zdefiniowanie jego realnego wpływu na leczenie chorych opiera się w dużej mierze na szacunkach.



Drugim komparatorem dla modafinilu, którego wskazanie rejestracyjne nie obejmuje EDS / narkolepsji, natomiast który jest powszechnie stosowany w polskiej praktyce klinicznej jest metylofenidat. Należy jednak podkreślić, że profil bezpieczeństwa metylofenidatu jest wysoce niekorzystny – lek ten powoduje wiele działań niepożądanych, w tym ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzeń psychicznych, raportowane były nawet przypadki nagłego zgonu. Istnieją również grupy chorych, u których lek ten nie powinien być stosowany. Wśród przeciwwskazań do stosowania leku wskazuje się m.in. występowanie w momencie oceny lub w wywiadzie ciężkiej depresji, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, czy występujące wcześniej zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. Co więcej, lek ten nie powinien być stosowany u chorych z zaburzeniami naczyń mózgowych, tętniakiem mózgu, anomaliami naczyniowymi, w tym zapaleniem naczyń lub udarem w wywiadzie. W czasie trwania leczenia w sposób ciągły należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i tętno, wzrost, masę ciała i poziom łaknienia oraz pojawianie się zaburzeń psychicznych *de novo* lub pogarszanie wcześniej występujących zaburzeń psychicznych. Metylofenidat jest lekiem, którego nadużywanie może doprowadzić do znacznej tolerancji i uzależnienia psychicznego, z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania, a także epizodami psychotycznymi. Jest to istotne, ponieważ nadużywanie MET może prowadzić do jego przedawkowania, a nawet zgonu.

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. Dlatego też tak ważne jest zapewnienie chorym leczenia umożliwiającego prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie.

Leczenie objawowe narkolepsji, może być na tyle skuteczne, że chory będzie mógł dobrze funkcjonować społecznie i zawodowo a także być w stanie kontrolować objawy choroby. Konieczny jest jednak szerszy dostęp do skutecznych, refundowanych terapii, zarejestrowanych w leczeniu narkolepsji i związanej z nią nadmiernej senności w ciągu dnia. Stwarzałoby to szansę dla chorych, u których dotychczasowe metody leczenia nie przyniosły odczuwalnych rezultatów. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w dziedzinie leczenia zaburzeń snu, w Polsce istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza na nowoczesne terapie narkolepsji, dostępne w innych krajach europejskich.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji może być produkt leczniczy Actimodan® (modafinil). Modafinil w sposób zależny od dawki przywraca i/lub poprawia poziom i czas trwania czuwania i czujność w ciągu dnia. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, modafinil w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru, u chorych dorosłych z narkolepsją, u których dominującym objawem jest nadmierna senność w ciągu dnia. Co istotne, modafinil wpływa na występowanie łagodniejszych działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami psychostymulującymi a także charakteryzuje go mały potencjał do nadużywania. Jest to istotne szczególnie w obliczu faktu, że większość chorych dotkniętych nadmierną sennością występującą w przebiegu narkolepsji to ludzie młodzi, w wieku produkcyjnym, dla których dostęp do skutecznego leczenia o jak najmniejszym działaniu psychotycznym jest kluczowy do możliwie jak najmniej zaburzonego funkcjonowania w społeczeństwie. Produkt leczniczy Actimodan® (modafinil) niewątpliwie stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych z narkolepsją w Polsce.

## 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.

Produkt leczniczy Actimodan® przyjmuje się doustnie. Tabletki należy połykać w całości.

## 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.

Zgodnie z ChPL Wakix®, pitolisant 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:

- 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.

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 jest niezarejestrowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z *FDA Ritalin label*: 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.

## 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.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Actimodan® (MOD, modafinil) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją, bez katapleksji lub z katapleksją, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

---

---

## 2. Metodyka

*W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - proponowana interwencja (I);
  - proponowane komparatory (C);
  - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - rodzaj włączanych badań (S).
-

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

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

Nadmierną senność zdefiniowano jako trudność w utrzymaniu stanu czuwania i zwiększone ryzyko zaśnięcia w nieodpowiednich sytuacjach [*ChPL Actimodan®*].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Actimodan®*.

### 3.2. Definicja

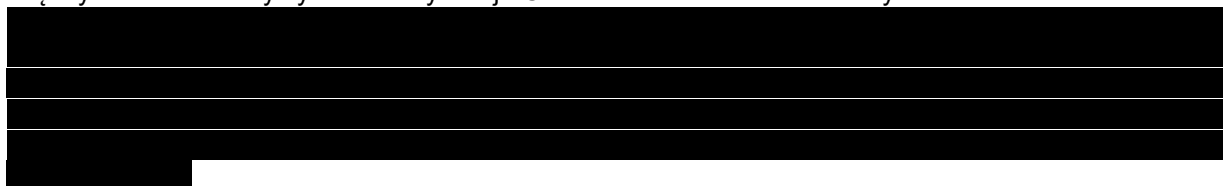
Narkolepsja (ICD-10<sup>1</sup>: G47.4 – narkolepsja i katapleksja [*ICD-10*], G47.1 Zaburzenia z nadmierną sennością (hipersomnia)<sup>2</sup>) jest przewlekłą chorobą neurologiczną, która zaliczana jest do hipersomnii o etiologii ośrodkowej.

Jest to zaburzenie snu o szybkim początku i najczęściej związana jest z fazą snu REM (faza szybkiego ruchu gałek ocznych). Charakteryzuje się zespołem objawów znanych jako tetrada narkoleptyczna:

- 1) nadmierną sennością w czasie dnia (EDS, ang. *excessive daytime sleepiness*) – objawiającą się trudnością w utrzymaniu stanu czuwania i zwiększonym ryzykiem zaśnięcia w nieodpowiednich sytuacjach;
- 2) katapleksją – polegającą na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez występowania zaburzeń świadomości. Katapleksja wywołana jest często niespodziewaną sytuacją

---

<sup>1</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych



emocjonalną, np. śmiechem, zaskoczeniem czy przestraszeniem się. Epizody te zwykle zaczynają się od osłabienia mięśni twarzy i szyi, które następnie mogą objąć również mięśnie kończyn i tułowia;

- 3) porażeniem (paraliżem) przysennym – w którym dochodzi do porażenia wszystkich mięśni zależnych od woli, który występuje w czasie zasypiania lub budzenia się;
- 4) omamami (halucynacjami) przysennymi – głównie wzrokowymi i słuchowymi, którym towarzyszy lęk i poczucie zagrożenia [Jakubiak 2017, Slowik 2023, Zawilska 2012, Wierzbicka 2014].

Nadmierna senność w czasie dnia i katapleksja są uważane za główne objawy narkolepsji, przy czym występowanie katapleksji ograniczone jest na ogół tylko do narkolepsji. Z kolei paraliż przysenny oraz halucynacje przysenne mogą towarzyszyć również innym zaburzeniom snu [Zawilska 2012].

Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ICSD-3) rozróżnia się dwa typy narkolepsji, w zależności od stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym:

- typ 1 – narkolepsja z katapleksją lub bez katapleksji, z obniżonym stężeniem hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- typ 2 – narkolepsja bez katapleksji ze stężeniem hipokretyny prawidłowym lub niepotwierdzonym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego [ASENT 2021, Wierzbicka 2014, Slowik 2023].

Najnowszą wersją kryteriów ICSD-3 jest ich zrewidowana wersja: ICSD-3-TR. Względem poprzedniej wersji, dokonano zmiany w kryteriach diagnostycznych narkolepsji typu 1, które zostaną omówione w rozdziale 3.4. [ICSD-3-TR 2023].

Poza narkolepsją samoistną (idiopatyczną), która często wiąże się z występowaniem katapleksji i deficytem hipokretyny, istnieje również narkolepsja wtórna (symptomatyczna), z występowaniem lub bez występowania katapleksji. Wśród przyczyn rozwoju narkolepsji wtórnej najczęściej wyróżnia się zaburzenia wrodzone, nowotwory zlokalizowane w podwzgórzu oraz urazy głowy [Zawilska 2012].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Czynniki rozwoju narkolepsji do tej pory nie zostały całkowicie wyjaśnione. Prawdopodobnie w patogenezie biorą udział zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe.

Etiologia narkolepsji typu 1 wiąże się z zanikiem neuronów podwzgórza wytwarzających hipokretynę. Przyczyna tego zjawiska nie jest w pełni poznana, jednak uważa się, że ma związek z procesem autoimmunologicznym wywołanym przez zakażenie, np. paciorkowcami [Słowik 2023, Zawilska 2012].

Etiologia narkolepsji typu 2 jest mniej poznana. W przeciwieństwie do narkolepsji typu 1 nie wykazuje się znacznego deficytu hipokretyny u chorych z narkolepsją typu 2. Jednak uważa się, że na jej rozwój mogą wpływać czynniki genetyczne oraz procesy autoimmunologiczne. Wśród przyczyn wymienia się również urazy głowy i nowotwory. U niektórych chorych z rozpoznaniem narkolepsji typu 2, rozwija się katapleksja, co wskazuje na postęp choroby [Słowik 2023, Zawilska 2012].

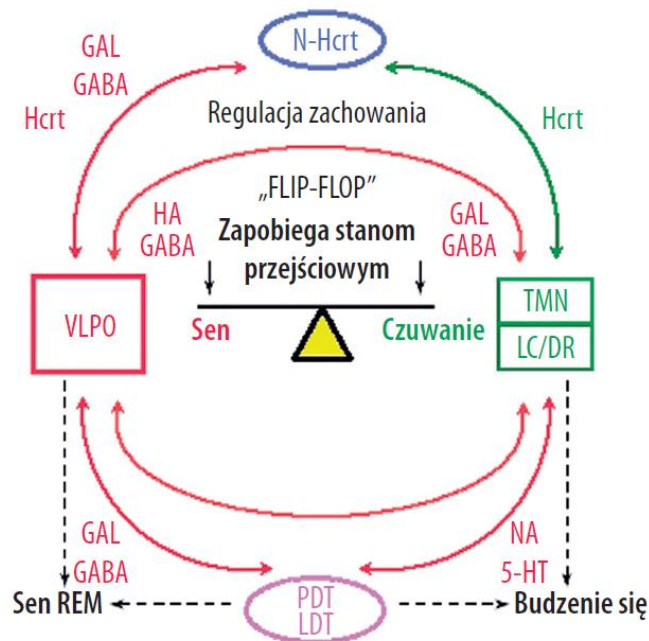
Za regulację rytmu snu i czuwania odpowiada układ sprzężenia zwrotnego między strukturami mózgu, w którym znaczną rolę odgrywają neuroprzekaźniki, w tym neurony hipokretynowe. Neurony te znajdują się głównie w bocznej i tylnej części podwzgórza i oddziałują na różne części mózgu, w tym te, które kontrolują stan czuwania, sen oraz rytm dobowy. Hipokretyny pełnią kluczową rolę w podtrzymaniu stanu czuwania oraz umożliwiają prawidłowe, kontrolowane przejścia między stanem czuwania i snem. Wzrost stężenia hipokretyny sprzyja utrzymaniu stanu czuwania, podczas gdy spadek stężenia promuje sen. Wzbudzenie stanu czuwania jest wspierane przez zwiększoną aktywność neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina, glutaminian, noradrenalina, serotonina, dopamina i histamina. Neuroprzekaźniki te biorą udział w działaniu układu wstępującego siatkowego, zlokalizowanego w pniu mózgu. Histamina działa głównie na ciała komórkowe w podwzgórzu. Kwas gamma-aminomasłowy pełni z kolei główną rolę w promowaniu snu w ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo, adenozyina odgrywa istotną funkcję homeostatyczną, regulując nagromadzenie senności podczas długotrwałego czuwania [Wierzbicka 2014, Zawilska 2012, Słowik 2023].

Działanie układu sprzężenia zwrotnego między strukturami mózgu biorącymi udział w regulacji rytmu snu i czuwania przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 1.**

**Układy sprzężenia zwrotnego między strukturami mózgu biorącymi udział w regulacji rytmu sen-czuwanie**



Zielone linie – przekąźnictwo pobudzające, czerwone – hamujące. Hcrt – przekąźnictwo hipokretynowe, GABA – przekąźnictwo GABA-ergiczne, NA – przekąźnictwo noradrenergiczne, 5-HT – przekąźnictwo serotonergiczne, GAL – przekąźnictwo galaninericzne, HA – przekąźnictwo histaminergiczne, N-Hcrt – neurony hipokretynowe w podwzgórzu, PPT – jądro konarowo-mostowe nakrywki, LDT – jądro grzbietowo-boczne nakrywki, VLPO – brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe, TMN – jądra guzowo-suteczkowate, LC – miejsce sinawe, DR – jądra szwu.

Źródło: Zawilska 2012

Zgodnie z wynikami badań klinicznych, u większości chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez stwierdza się patologicznie niskie poziomy hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przyczyny narkolepsji z katapleksją u osób z prawidłowym stężeniem hipokretyny oraz przyczyny narkolepsji bez katapleksji pozostają jednak niejasne. U chorych bez obniżonego stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, obecność katapleksji może być wynikiem nieprawidłowego funkcjonowania receptorów hipokretynowych Hcrt-1 i Hcrt-2. Istnieje również teoria mniejszej utraty komórek hipokretynowych, która może prowadzić jedynie do nadmiernego uczucia senności w ciągu dnia bez istotnego spadku poziomu hipokretyny. Badania wskazują, że niewielkie lub umiarkowane uszkodzenie komórek hipokretynowych może być związane z nadmiernym uczuciem senności w chorobie Parkinsona oraz w wyniku pourazowego uszkodzenia mózgu, jednak bez występowania katapleksji [Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].



Przyczyny zaniku neuronów hipokretynowych, prowadzących do narkolepsji idiopatycznej, szczególnie z katapleksją, nadal pozostają niejasne. Jedną z hipotez zakłada, że narkolepsja może mieć podłoże autoimmunologiczne, gdzie predyspozycje genetyczne, hormony oraz czynniki środowiskowe odgrywają istotną rolę. Potwierdzono również silny związek między narkolepsją a antygenami zgodności tkankowej HLA (ang. *human leukocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny). U 95% chorych z narkolepsją typu 1, wykrywa się haplotyp *DQB1\*0602* (występujący u około 20% populacji ogólnej), który zwiększa ryzyko zachorowania na narkolepsję prawie 200-krotnie. Jednakże brak identyfikacji specyficznych reakcji immunologicznych, które selektywnie niszczyłyby neurony hipokretynowe, podważa hipotezę autoimmunologiczną. Pomimo obiecujących wyników początkowych badań nad immunoglobulinami, ich skuteczność w długoterminowym leczeniu narkolepsji bywa niewystarczająca [Słowik 2023, Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Wśród czynników ryzyka prowadzących do wystąpienia nadmiernej senności w czasie dnia wymienia się także czynniki środowiskowe takie jak:

- pracę zmianową, prowadzącą do niewystarczającego snu i zaburzeń rytmu dobowego;
- występowanie niektórych chorób, m.in. otyłości, bezdechu sennego, cukrzycy, astmy, refluksu żołądkowo-przełykowego, zastoinowej niewydolności serca, przewlekłej niewydolności nerek, niewydolności wątroby, które mogą wpływać na zaburzenia snu nocnego i prowadzić do nadmiernej senności w czasie dnia;
- zaburzenia psychiczne, takie jak depresja czy zaburzenia dwubiegunowe;
- przyjmowanie niektórych leków, m.in.: benzodiazepin, barbituranów, opioidów, leków przeciwpadaczkowych [Gandhi 2021, Slater 2012].

### 3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznawanie nadmiernej senności w czasie dnia jest istotnym procesem diagnostycznym, który wymaga kompleksowego podejścia i zrozumienia różnorodnych czynników mogących przyczyniać się do rozwoju tej choroby [Gandhi 2021]. Narkolepsja często pozostaje nierozpoznana lub jest mylona z innymi chorobami. Średni czas od pojawienia się objawów do ustalenia rozpoznania wynosi około osiem/dziesięć lat, natomiast opóźnienia w rozpoznaniu choroby występują najczęściej u osób przed 30. r.ż. [MP 2022, Orphanet 2024].

Pierwszym krokiem w rozpoznawaniu EDS jest zebranie dokładnego wywiadu od chorego. Istotne informacje obejmują godziny snu i pobudki w dni robocze i weekendy, całkowity czas

---

snu w trakcie dnia czy nawyki związane ze snem. Obecność głośnego chrapania, przerw w oddychaniu obserwowanych przez inne osoby czy epizody duszenia się w nocy mogą sugerować obturacyjny bezdech senny. Natomiast obecność katapleksji może być związana z występowaniem narkolepsji [Gandhi 2021]. Istotne jest również odróżnienie zwiększonej skłonności do zapadania w sen od objawów związanych ze zmęczeniem fizycznym i emocjonalnym. Przydatnym narzędziem, umożliwiającym zebranie dokładnego wywiadu od chorych jest Skala Senności Epworth (ESS, ang. *Epworth Sleepiness Scale*). Skala ESS umożliwia ocenę prawdopodobieństwa zaśnięcia w codziennych sytuacjach, zarówno w czasie aktywności które sprzyjają zasypianiu, jak i w sytuacjach wymagających uwagi chorego. Wyniki ESS pozwalają na wstępną ocenę senności, gdzie wynik poniżej 10 wskazuje na brak nadmiernej senności, a wynik powyżej 14 sugeruje senność patologiczną, wymagającą oceny przez lekarza. Należy również rozważyć inne potencjalne przyczyny senności, takie jak styl życia, zaburzenia nastroju, inne choroby wymagające leczenia oraz przyjmowane leki [ESS 2018, Quinnell 2011].

Dodatkowo, przydatnym badaniem w początkowej diagnostyce EDS może być badanie aktygraficzne. Badanie jest wykonywane za pomocą aktygrafów – niewielkich urządzeń, przypominających zegarek, które umieszcza się na nadgarstku lub stopie badanej osoby. Aktygraf rejestruje poziom aktywności ruchowej chorego co pozwala na dokładne określenie rytmu aktywności i spoczynku. Na podstawie zapisów aktygraficznych można ocenić średni poziom aktywności w czasie dnia i nocy, szacunkowy czas trwania snu, szacunkową ciągłość snu, liczbę przebudzeń w trakcie snu, liczbę krótkich drzemek w trakcie dnia oraz czas spędzony aktywnie i nieaktywnie w trakcie dnia. Aktygrafy mogą być użytecznym narzędziem w uzupełnianiu przez chorego dzienniczka snu, jednak należy mieć na uwadze, że urządzenia te mogą niedoszacowywać lub zawyżać całkowitą ilość snu i czas czuwania [Gandhi 2021, Słowik 2023].

Warto zaznaczyć, że EDS może być objawem licznych chorób. Katapleksja natomiast występuje prawie wyłącznie w narkolepsji, zatem współistnienie tych dwóch chorób pozwala z dużym prawdopodobieństwem na rozpoznanie kliniczne narkolepsji. Katapleksję mogą sugerować takie objawy jak napady nieświadomości czy upadki o niewyjaśnionej przyczynie. W rozpoznaniu różnicowym katapleksji należy mieć na uwadze m.in. porażenie okresowe, atoniczne napady padaczkowe, niewydolność krążenia kręgowo-podstawnego czy miastenię [Quinnell 2011].

---

Obecność katapleksji nie jest jednak koniecznie wymagana dla postawienia rozpoznania narkolepsji [Rozpoznanie narkolepsji 2018]. W przypadku występowania nadmiernej senności w czasie dnia bez katapleksji należy wykluczyć najczęstsze czynniki środowiskowe i choroby, w których przewlekła senność i zmęczenie często są objawami towarzyszącymi: niedobór snu, cukrzycę, niedoczynność tarczycy, stwardnienie rozsiane, chorobę Parkinsona i zaburzenia psychiczne, głównie afektywne [Wierzbicka 2014].

Narkolepsję można rozpoznać na podstawie samego wywiadu z chorym, jednak w przypadku narkolepsji bez katapleksji żaden z objawów nie jest swoisty dla tej jednostki chorobowej, co znacznie utrudnia postawienie właściwego rozpoznania i często wymaga uzupełnienia wywiadu o dodatkowe badania [MP 2022].

W przypadku gdy u chorego stwierdzono przesypianie co najmniej 6 godzin na dobę, kolejnym krokiem powinno być wykonanie następujących badań:

- badanie polisomnograficzne (PSG, ang. *polysomnography*);
- Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (MSLT, ang. *Multiple Sleep Latency Test*);
- badanie stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym [Gandhi 2021, Wierzbicka 2014].

Badanie PSG obejmuje jednoczesną rejestrację wielu parametrów fizjologicznych podczas snu. Pozwala to na ocenę długości snu nocnego, jego struktury oraz identyfikację ewentualnych zaburzeń, które mogą prowadzić do nadmiernego uczucia senności w ciągu dnia. Następnego dnia po PSG zaleca się przeprowadzenie testu MSLT, w którym chory co dwie godziny przez cztery/pięć sesji ma możliwość zaśnięcia na 20 minutową drzemkę. W trakcie każdej z tych drzemek mierzy się czas potrzebny na zaśnięcie (latencję snu) oraz występowanie zaśnięcia w fazie REM. Kryteria rozpoznania narkolepsji są spełnione, jeśli średni czas potrzebny na zaśnięcie wynosi mniej niż 8 minut, a w przynajmniej dwóch testach występuje SOREMP, czyli występowanie fazy REM na początku snu [Wierzbicka 2014, Gandhi 2021, MSLT 2018, PSG 2018, Słowik 2023].

W rozpoznaniu narkolepsji z katapleksją test MSLT może być zastąpiony badaniem stężenia hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, z kolei w przypadku narkolepsji bez katapleksji oznaczenie stężenia hipokretyny pozwala odróżnić typ 1 narkolepsji od typu 2. Niskie stężenie hipokretyny określono jako stężenie  $<110$  pg/ml lub  $<1/3$  średniej wartości prawidłowej dla danego testu [Wierzbicka 2024, Słowik 2023].

Ponadto, u 95% chorych z narkolepsją typu 1 powszechnie występuje także antygen HLA-DQB1\*0602. Wynik pozytywny nie jest jednak uznawany za kryterium diagnostyczne i jest pozbawiony użyteczności diagnostycznej – antygen ten wykrywany jest u ok. 20% populacji ogółem bez narkolepsji [Wierzbicka 2014, Slowik 2023].

Zgodnie z kryteriami ICSD-3, występowanie narkolepsji typu 1 zdefiniowane jest jako:

- występowanie nadmiernej senności przez  $\geq 3$  miesiące oraz
- stężenie hipokretyn/oreksyn w płynie mózgowo-rdzeniowym  $< 110$  pg/ml i/lub
- występowanie katapleksji i średniej latencji snu  $< 8$  minut w wielokrotnym teście latencji snu z  $\geq 2$  epizodami snu REM w czasie 15 minut po zaśnięciu podczas wielokrotnego testu latencji snu i/lub nocnej polisomnografii [MP 2022].

Według najnowszych kryteriów ICSD-3-TR, rozpoznanie narkolepsji z katapleksją może zostać stwierdzone bez konieczności przeprowadzania testu MSLT – jeśli u chorego występują epizody katapleksji i SOREMP wykonanie tego badania nie jest konieczne, a nawet wskazuje się, że wyniki MSLT nie są zgodne (ang. *not consistent*) z rozpoznaniem narkolepsji typu 1 lub 2 [ICSD-3-TR 2023].

Występowanie narkolepsji typu 2 definiuje się z kolei jako:

- nadmierną senność w czasie dnia przez  $\geq 3$  miesiące bez katapleksji oraz
- krótką latencję snu  $< 8$  minut i z  $\geq 2$  epizodami snu REM po zaśnięciu w wielokrotnym teście latencji snu i/lub nocnej polisomnografii [MP 2022].

W rozpoznaniu narkolepsji typu 2 oznaczenie stężenia hipokretyn/ oreksyn w płynie mózgowo-rdzeniowym nie jest wymagane, jednak, jeśli dokonano takiego pomiaru, jego wynik musi wynosić  $> 110$  pg/ml [MP 2022].

Warto zaznaczyć, że rozpoznanie narkolepsji typu 2 stanowi znacznie większe wyzwanie niż narkolepsji typu 1. Jednym z głównych problemów jest fakt, że narkolepsja typu 2 jest rozpoznawana na zasadzie eliminacji innych możliwych przyczyn. Dodatkowo, w trakcie procesu diagnostycznego niektórzy chorzy z narkolepsją typu 1 mogą nie wykazywać wszystkich charakterystycznych objawów. Warto podkreślić, że brak tych objawów może utrudniać wykluczenie typu 1. Katapleksja zazwyczaj towarzyszy nadmiernemu uczuciu senności, jednak w niektórych przypadkach może pojawić się z opóźnieniem wielu lat. Brak występowania katapleksji w przypadku narkolepsji typu 2 tłumaczy się częściowym zanikiem

neuronów hipokretynowych/oreksynowych. Podobny stopień utraty tych neuronów zaobserwowano również w innych chorobach neurologicznych, które prowadzą do nadmiernego uczucia senności, takich jak choroba Huntingtona czy choroba Parkinsona, co znacznie utrudnia postawienie właściwego rozpoznania [MP 2022].

Szczegółowe informacje dotyczące rozpoznania narkolepsji typu 1 i 2 według ICSD-3 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1.**  
**Kryteria diagnostyczne narkolepsji według ICSD-3**

ICSD-3	
Narkolepsja typu 1	Narkolepsja typu 2
<p>Oba kryteria A i B muszą być spełnione:</p> <p>A. Trwająca co najmniej trzy miesiące silna potrzeba codziennego snu lub regularne zapadanie w sen.</p> <p>B. Wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizody katapleksji, definiowane jako wielokrotne, zazwyczaj krótkotrwałe (mniej niż 2 minuty), symetryczne utraty napięcia mięśni, które występują z zachowaną świadomością i są zwykle wywoływane przez emocje, głównie pozytywne (na przykład śmiech). Diagnostyczne znaczenie ma również obserwacja tymczasowej i odwracalnej utraty głębokich odruchów ścięgowych podczas ataku.</li> </ul> <p><u>oraz</u></p> <p>w badaniu MSLT średnia latencja snu, która wynosi <math>\leq 8</math> minut i zaobserwowanie dwóch lub więcej przypadków SOREMP w czasie 15 minut od zaśnięcia. Dodatkowo, wykrycie SOREMP w wykonanym poprzedniej nocy badaniu PSG może zastąpić jeden z SOREMP w teście MSLT;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedobór hipokretyny, który jest oceniany na podstawie zmniejszonej zawartości immunoreaktywności hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, wynoszącej jedną trzecią normy dla osób zdrowych lub mniej (lub 110 pg/ml lub mniej), stosując tę samą metodologię pomiaru.</li> </ul> <p><u>Zgodnie z najnowszymi kryteriami ICSD-3-TR, kryterium B może zostać spełnione jedynie w oparciu o stwierdzenie występowania katapleksji i wykrycia SOREMP.</u></p>	<p>Kryteria A-E muszą być spełnione:</p> <p>A. Trwająca co najmniej trzy miesiące silna potrzeba codziennego snu lub regularne zapadanie w sen.</p> <p>B. W badaniu MSLT średnia latencja snu, która wynosi <math>\leq 8</math> minut i zaobserwowanie dwóch lub więcej przypadków SOREMP w czasie 15 minut od zaśnięcia. Dodatkowo, wykrycie SOREMP w wykonanym poprzedniej nocy badaniu PSG może zastąpić jeden z SOREMP w teście MSLT;</p> <p>C. Nie występują objawy katapleksji.</p> <p>D. Nie wykonano pomiaru stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym lub stwierdzono niedobór hipokretyny na podstawie zmniejszonej wartości immunoreaktywności hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, która wynosi jedną trzecią normy dla osób zdrowych lub mniej (lub 110 pg/ml lub mniej), stosując tę samą metodologię pomiaru.</p> <p>E. Nadmierna senność i/lub wyniki testu MSLT nie mają wyjaśnienia związanego z innymi czynnikami, takimi jak: brak wystarczającej ilości snu, obturacyjny bezdech senny, opóźnione zaburzenie fazy snu, czy też skutki działania leków/substancji lub ich odstawienie.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie: [ICSD-3-TR 2023, Ruoff 2016, MP 2022]

W rozpoznawaniu narkolepsji przydatne jest również narzędzie diagnostyczne wydane przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne – DSM-5 (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* – diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wersja 5.). Kryteria diagnostyczne narkolepsji w ICSD-3 odzwierciedlają naukowe podstawy

tej choroby, natomiast kryteria DSM-5 są bardziej praktyczne w użyciu klinicznym i ich stosowanie w dużej mierze zależy od umiejętności klinicysty w postawieniu trafnej diagnozy. DSM-5 jest przede wszystkim skierowany do lekarzy ogólnych i psychiatrów, którzy niekoniecznie są specjalistami w dziedzinie medycyny snu, podczas gdy ICSD-3 jest oparty na aktualnej wiedzy i opinii specjalistów medycyny snu i jest przeznaczony głównie dla profesjonalistów w tej dziedzinie [Ruoff 2016, Skalski 2017, Słowik 2023].

W poniższej tabeli przedstawiono główne kryteria rozpoznania narkolepsji według DSM-5.

**Tabela 2.**  
**Kryteria diagnostyczne narkolepsji według DSM-5**

DSM-5
Narkolepsja
Oba kryteria A i B muszą być spełnione:
A. Okresowe epizody silnej potrzeby snu, nagłego zapadania w sen lub drzemek w czasie jednego dnia, które występują przynajmniej 3 razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące.
B. Obecność co najmniej jednego z poniższych objawów:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• epizody katapleksji, występujące co najmniej kilka razy w miesiącu, zdefiniowane jako (a) lub (b): <ul style="list-style-type: none"> <li>a. krótkotrwałe (kilka sekund/ minut) epizody nagłej, obustronnej utraty napięcia mięśniowego, bez utraty świadomości, wywoływane przez śmiech lub żarty, u osób z długotrwałą chorobą;</li> <li>b. u dzieci lub u dorosłych w czasie 6 miesięcy od początku choroby, występowanie samoistnych grymasów lub epizodów opadania żuchwy z wysunięciem języka lub ogólna hipotonia bez emocjonalnych czynników wyzwalających;</li> </ul> </li> <li>• niedobór hipokretyny, oceniany na podstawie zmniejszonej wartości immunoreaktywności hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, wynoszący jedną trzecią normy dla zdrowych osób lub mniej (110 pg/ml lub mniej). Niskie stężenie hipokretyny 1 nie może być związane z urazem mózgu, chorobami zapalnymi lub zakażeniem;</li> <li>• w badaniu PSG przeprowadzonym podczas snu nocnego stwierdza się latencję snu REM wynoszącą ≤ 15 minut lub w teście MSLT średni czas do zaśnięcia wynosi ≤ 8 minut, przy obserwacji co najmniej dwóch przypadków SOREMP.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie: [Ruoff 2016, Skalski 2017, Słowik 2023]

### 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Główne objawy narkolepsji można podzielić na dwie grupy:

1. objawy związane z konsolidacją snu i czuwania takie jak nadmierna senność w czasie dnia, fragmentacja snu nocnego, epizody snu w czasie dnia;
2. objawy związane z zaburzeniem snu fazy REM takie jak katapleksja, halucynacje hipnagogiczne i hipnopompiczne, paralize przysenne, zaburzenia jakości snu i regulacji napięcia mięśniowego w czasie snu REM, wystąpienie fazy REM na początku snu (SOREMP) [MP 2022, Zawilska 2012].



Objawy narkolepsji mogą pojawić się w dzieciństwie, najczęściej w czasie okresu dojrzewania lub w młodości (10-30 lat), ale także w dowolnym momencie życia. Średni wiek zachorowania na narkolepsję to 27 lat, jednak odnotowuje się dwa szczyty wystąpienia pierwszych objawów choroby, w wieku około 15 i 36 roku życia. Różnice w wieku zachorowania często prowadzą do odmiennego przebiegu choroby. U młodszych chorych narkolepsja rozwija się stopniowo, nawet przez wiele lat. Niejednokrotnie trudno jest zidentyfikować jakiegokolwiek specyficzne czynniki lub wydarzenia poprzedzające pojawienie się objawów. W przypadku osób dorosłych, przebieg choroby zwykle jest ostry, z objawami pojawiającymi się w czasie kilkunastu dni lub kilku tygodni. Często chorzy łączą te objawy z konkretnym wydarzeniem, takim jak uraz głowy lub przebyte zakażenie wirusowe lub bakteryjne. Choć choroba ta trwa całe życie, zazwyczaj nie pogarsza się z wiekiem. Zazwyczaj pierwszym objawem narkolepsji jest nadmierna senność w czasie dnia, a następnie katapleksja, porażenia i omamy przysenne. Objawy mogą częściowo poprawić się w czasie, ale nigdy całkowicie nie znikają. Dzięki odpowiedniemu postępowaniu i leczeniu, osoby z narkolepsją często prowadzą normalne, aktywne życie osobiste i zawodowe. Nieleczona narkolepsja może znacząco obciążać psychicznie chorego [Zawilska 2012, Orphanet 2024, MP 2022].

**Nadmierna senność w czasie dnia** jest zwykle najbardziej widocznym i uciążliwym objawem upośledzającym funkcjonowanie u chorych z narkolepsją. Występowanie nadmiernej senności dotyczy wszystkich chorych z narkolepsją i opisywane jest przez chorych jako stałe i przytłaczające odczucie senności w trakcie dnia oraz nieodparta potrzeba drzemki. Konieczność snu przymusowego pojawia się nie tylko w monotonicznych warunkach, takich jak jazda samochodem, oglądanie telewizji, ale także w okresie wzmożonej aktywności chorego, np. podczas jazdy na rowerze, spożywania posiłku, czy rozmowy [Zawilska 2012, MP 2022].

EDS może mieć różne fenotypy, w tym:

- ataki snu i mimowolne drzemki – trwające zazwyczaj od kilku minut do pół godziny, po których występuje wrażenie wypoczynku i regeneracji organizmu, które jednak szybko zanika. Epizodom snu mogą towarzyszyć także objawy prodromalne, takie jak senność, pieczenie oczu, mroczki przed oczami, podwójne widzenie;
- automatyczne zachowania – często występują podczas mikroepizodów snu, trwających do 30 sekund, w czasie których chorzy nie odbierają bodźców ze środowiska oraz automatycznie i nieświadomie kontynuują wykonywaną czynność, np. pisanie lub mówienie;
- trudności z utrzymaniem uwagi;

- osłabienie pamięci krótkotrwałej;
- zaburzenia funkcji poznawczych;
- zaburzenia widzenia [Zawilska 2012].

Nadmierna senność w czasie dnia znacznie pogarsza jakość życia chorych. Objaw ten powoduje spadek koncentracji, upośledzenie pamięci głównie krótkoterminowej, co prowadzi do pogorszenia osiągnięć zarówno w nauce, jak i w pracy. Dodatkowo sprzyja wystąpieniu zachowań automatycznych, takich jak np. nieświadome prowadzenie samochodu. Chorzy często zgłaszają także problemy ze wzrokiem, takie jak zamazane lub podwójne widzenie [Zawilska 2012].

Katapleksja jest najbardziej charakterystycznym objawem narkolepsji. Termin „katapleksja” odnosi się do krótkich epizodów nagłego obniżenia napięcia mięśniowego, które wywołane są silnymi emocjami, np. śmiechem, silnie przeżywaną radością, zaskoczeniem, przestraszeniem się, złością, gniewem. Napady katapleksji mogą mieć charakter częściowy, objawiający się zmianą wyrazu twarzy w wyniku opadnięcia powiek, żuchwy, otwarcia ust i wysunięcia języka, czemu towarzyszy także niewyraźna mowa. Bardziej nasilone napady częściowe, mogą charakteryzować się opadnięciem kończyn górnych lub ugięciem kolan. Z kolei uogólnione napady kataplektyczne prowadzą do upadków, jednak utrata napięcia mięśniowego zwykle nie jest natychmiastowa. Istotną różnicującą cechą między katapleksją a omdleniami oraz napadami padaczkowymi jest fakt, że podczas ataków kataplektycznych świadomość pozostaje w pełni zachowana. Epizody katapleksji mogą mieć różną długość, od kilku sekund do kilku minut i występować z różną częstością, od kilku w czasie całego życia do kilkunastu/kilkudziesięciu w czasie jednego dnia [MP 2022, Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

Chorzy na narkolepsję mogą cierpieć również na zespół objawów określanych jako zaburzenia snu nocnego (DNS, ang. *disturbed nighttime sleep*). Obecnie brak jest jasnej definicji DNS, gdyż zaburzenia te obejmują wiele objawów i stanów związanych z pogorszeniem jakości snu w narkolepsji, np. halucynacje, paraliż przysenny, zaburzenia fazy REM, koszmary senne, depresja czy lęk [Maski 2022].

Paraliż przysenny oraz halucynacje hipnagogiczne i hipnopompiczne najczęściej są ze sobą powiązane i występują u chorych z narkolepsją w połączeniu. Paraliż przysenny polega na utracie możliwości mówienia oraz poruszania się. Często towarzyszące mu halucynacje przysenne (głównie polegające na omamach wzrokowych, rzadziej dotykowych) mogą wystąpić w okresie zasypiania (halucynacje hipnagogiczne, występujące u około 55% chorych)



---

lub po wybudzeniu ze snu (halucynacje hipnopompiczne, występujące u <5% chorych). Paraliż przysenny oraz towarzyszące mu halucynacje występują u około 20-50% chorych na narkolepsję [MP 2022, Zawilska 2012].

Mimo, że nadmierna senność jest podstawowym objawem narkolepsji, sen nocny chorych nie jest dobrej jakości i często nie jest dłuższy niż u osób zdrowych. Chorzy muszą mierzyć się także z innymi zaburzeniami snu, takimi jak fragmentacja snu, trudności z utrzymaniem jego ciągłości czy zmniejszoną długością i głębokością snu NREM. Chorzy na narkolepsję częściej budzą się w nocy i mają problemy z kontynuacją snu nocnego. Istotnym problemem są również zaburzenia zachowania w czasie snu fazy REM (RBD, ang. *REM sleep behaviour disorder*), występujące aż u 30-40% chorych. RBD przebiega z zaburzeniem regulacji napięcia mięśniowego, które objawia się brakiem atonii mięśniowej charakterystycznej dla fazy REM. Zaburzenie to zwiększa ryzyko wystąpienia zachowań nieprawidłowych w czasie snu REM, takich jak głośne wokalizacje, krzyki oraz gwałtowne ruchy ciała (głównie kończyn), co może prowadzić do obrażeń zarówno chorego, jak i innych osób śpiących w tym samym łóżku [MP 2022, Wierzbicka 2014].

Warto zaznaczyć, że u chorych z narkolepsją w porównaniu z populacją ogółem częściej współwystępują zaburzenia psychiczne, 20-30% chorych z narkolepsją ma objawy depresyjno-lękowe pod postacią napadów lęku i fobii społecznej czy trudności z utrzymaniem i koncentracją uwagi. Ponadto u chorych może występować przytłaczające uczucie zmęczenia, dystymia czy depresja. Istotnym problemem u chorych z narkolepsją są również choroby metaboliczne m.in. otyłość, cukrzyca typu 2, dyslipidemie będące konsekwencją nadmiernej senności i długiego czasu spędzanego w łóżku [MP 2022, Wierzbicka 2014, Zawilska 2012].

### **3.5.1. Monitorowanie postępów choroby**

Narkolepsja wymaga stałego monitorowania i oceny ze względu na możliwość zanikania z czasem odpowiedzi na stosowane leki. Choroba trwa całe życie, dodatkowo wiele lat po wystąpieniu innych objawów u chorych może rozwinąć się katapleksja. Po rozpoznaniu narkolepsji, chory powinien uzyskać jak najwięcej informacji o swoim stanie zdrowia dotyczących rodzaju zaburzenia, implikacjach genetycznych oraz o dostępnych lekach i ich potencjalnych działaniach niepożądanych. Ponadto wymagana jest regularna obserwacja chorych w celu monitorowania odpowiedzi na terapię, dostosowania leczenia w przypadku

---

---

niewystarczającej odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto należy zachęcać chorych do przestrzegania zaleceń terapeutycznych [AASM 2021, ASENT 2021].

Ważnym elementem monitorowania i optymalizacji leczenia każdej choroby, w tym również narkolepsji, jest ocena efektów terapii – regularna ocena po rozpoczęciu leczenia stanowi użyteczne narzędzie umożliwiające wprowadzenie odpowiednich zmian w terapii, np. stosowanych leków i przyjmowanych dawek. Monitorowanie jest szczególnie istotne, biorąc pod uwagę, że poprawa stanu chorego po wprowadzeniu danej terapii może nie być możliwa do ustalenia [Thorpy 2015].

W ocenie skuteczności leczenia należy kierować się zgłaszanymi przez chorych objawami i dolegliwościami a także brać pod uwagę cele chorego dotyczące leczenia. Istotną cechą każdego narzędzia pomiarowego, które warto uwzględnić przy ocenie skuteczności leczenia, jest jego zdolność do wykazywania wrażliwości na zmiany. Pomocne w ilościowej ocenie klinicznych wyników mogą być testy oparte na obiektywnych pomiarach, takie jak:

- MSLT;
- MWT (ang. *Maintenance of Wakefulness Test* – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania);
- SART (ang. *Sustained Attention to Response Test* – test podtrzymania uwagi);
- PVT (ang. *Psychomotor Vigilance Test* – test sprawności psychomotorycznej) [Thorpy 2015].

Warto zauważyć, iż wyniki wymienionych powyżej obiektywnych metod pomiaru senności lub czujności nie zawsze muszą być zgodne z codziennym funkcjonowaniem chorego lub obserwowanymi objawami. Dodatkowo, ich przeprowadzenie jest czasochłonne i złożone. Ze względu na te czynniki, testy te rzadko są stosowane jako standardowa miara skuteczności leczenia w przypadku narkolepsji. Niemniej jednak, test MWT może być praktycznym narzędziem do oceny osób, które ubiegają się o pracę kierowcy pojazdu [Thorpy 2015].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę testów MWT, SART, PVT. Charakterystykę testu MSLT przedstawiono szczegółowo w rozdziale 3.4.

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka testów MWT, SART oraz PVT**

Test	Charakterystyka
MWT	Badanie za pomocą testu MWT jest używane w medycynie snu do oceny jakości czuwania w czasie dnia. Test pozwala określić, czy badana osoba jest w stanie utrzymać czuwanie, pomimo przebywania w monotonicznych warunkach, które sprzyjają zasypianiu. Procedura testowa obejmuje cztery 40-minutowe sesje, podczas których badany przebywa w wygodnym fotelu, umieszczonym w cichym i słabo oświetlonym pomieszczeniu. Podczas każdej sesji rejestrowana jest aktywność bioelektryczna mózgu. Przeprowadzenie testu utrzymania czuwania jest zalecane dla osób, które skarżą się na nadmierną senność, a wykazują konieczność zachowania czujności w pracy.
SART	Test SART służy do oceny uwagi u chorych z narkolepsją. Polega na reakcji poprzez naciśnięcie klawisza w momencie, gdy na ekranie pojawia się liczba z zakresu od 1 do 9, z wyjątkiem przypadku, gdy liczba ta wynosi 3. Głównym wynikiem testu SART jest całkowita liczba popełnionych błędów, obejmująca zarówno przypadki naciśnięcia klawisza w nieodpowiednich sytuacjach (tzw. błędy NO-GO, po liczbie 3), jak i przypadki braku reakcji w odpowiednich sytuacjach (tzw. błędy GO, nie naciśnięcie klawisza po innych liczbach niż 3)
PVT	PVT służy do pomiaru czasu reakcji u chorych. Osoby badane są proszone o naciśnięcie przycisku tak szybko, jak to możliwe, gdy na małym ekranie pojawi się czerwony licznik milisekund. Po naciśnięciu przycisku ekran wyświetla czas reakcji przez jedną sekundę, co umożliwia natychmiastową informację zwrotną na temat reakcji chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: *MWT 2018, Van Schie 2012, Thomann 2014*

Bardziej znaczące dla chorego są subiektywne metody oceny, koncentrujące się na dolegliwościach i indywidualnych celach terapeutycznych chorego. Przykładem takich narzędzi mogą być skale oceniające senność, takie jak:

- ESS – często stosowana do badań przesiewowych narkolepsji (opisana szczegółowo w rozdziale 3.4);
- KSS (ang. *Karolinska Sleepiness Scale* – Karolińska Skala Senności) – oceniająca stopień senności chorego w różnych momentach dnia;
- FOSQ (ang. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* – Kwestionariusz Funkcjonalnych Następstw Snu) – analizujący wpływ nadmiernego uczucia senności na codzienne funkcjonowanie;
- ISI (ang. *Insomnia Severity Index* – Skala Nasilenia Bezsenności) – rzadko używana w praktyce klinicznej u chorych z narkolepsją, jednak potencjalnie przydatna dla niektórych chorych w początkowej i dalszej ocenie choroby, w zależności od doświadczanych objawów. ISI to krótki kwestionariusz, który chory wypełnia samodzielnie i ocenia dolegliwości nocne i dzienne związane z bezsennością. Biorąc pod uwagę brak konkretnych wskaźników problemów ze snem w nocy, ISI może być użytecznym narzędziem do oceny obecności i wpływu tych problemów u chorych z narkolepsją [Thorpy 2015].

---

Narkolepsja jest chorobą znacznie pogarszającą jakość życia chorych, dlatego podczas jej monitorowania duże znaczenie ma również wykorzystanie kwestionariuszy oceny jakości życia takich jak SF-36 lub SF-12 (ang. *Short Form questionnaires-12/-36* – krótki kwestionariusz oceny jakości życia zawierający odpowiednio 12 lub 36 pozycji) czy EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire* – europejski kwestionariusz oceny jakości życia). Dodatkowo stosowane są również kwestionariusze dotyczące oceny konkretnych problemów, np. depresji, m.in. PHQ (ang. *Patient Health Questionnaire* – Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta) czy BDI (ang. *Beck Depression Inventory* – Skala Depresji Becka) [Thorpy 2015].

Warto również zaznaczyć, że większość leków wpływających na czuwanie chorego, ma pokrywające się mechanizmy działania, wpływając również funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Chorzy z narkolepsją są więc obciążeni czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Z tego powodu ważne jest również monitorowanie częstości akcji serca i ciśnienia krwi w czasie każdej wizyty chorego w klinice [Scammell 2023].

W czasie leczenia ważne jest regularne monitorowanie objawów związanych z nadmierną sennością oraz ocena jakości życia, które umożliwiają obserwowanie efektów leczenia i ogólnego stanu zdrowia chorego. Ocena skuteczności terapii narkolepsji i związanych z nią objawów, takich jak katapleksja czy halucynacje stanowi wyzwanie ze względu na zróżnicowane i skomplikowane metody oceny częstości oraz nasilenia. Chory może być najlepszym źródłem informacji na temat efektów stosowanego leczenia, jednak jego ocena może się różnić od oceny klinicysty. Dlatego ważne jest ustalenie istotności klinicznej zaobserwowanych zmian. Warto również uwzględnić perspektywę rodziny i najbliższego otoczenia chorego, które mogą dostarczyć cennych informacji na temat skuteczności leczenia, niekoniecznie pokrywających się z doświadczeniem samego chorego [Thorpy 2015].

---

### 3.6. Epidemiologia

Narkolepsja zaliczana jest do chorób rzadkich. Dokładna częstość występowania narkolepsji pozostaje nieznana [Orphanet 2024, MP 2022]. Choroba ta występuje niezależnie od płci i rasy, a przewidywana długość życia osób z narkolepsją pozostaje niezmienną [Muller 2021, Narkolepsja 2018].

Większe rozpowszechnienie choroby występuje w przypadku narkolepsji typu 2 w porównaniu z narkolepsją typu 1 [Słowik 2023]. Zgodnie z danymi z bazy *Orphanet*, częstość występowania narkolepsji typu 1 na świecie wynosi 1-5 przypadki na 10 000 osób [Orphanet 2024, MP 2022]. Według innych źródeł częstość występowania narkolepsji typu 1 można oszacować na 14 chorych na 100 000 osób, natomiast narkolepsji typu 2 na 65,4 chorych na 100 000 osób [Słowik 2023]. Chorobowość na narkolepsję z katapleksją szacuje się na około 25-50 przypadków na 100 000 osób, co odpowiada wskaźnikowi zachorowalności, który wynosi 0,74-1,37 przypadków na 100 000 osobo-lat [Lammers 2022].

Zgodnie z danymi pochodzącymi od ankietowanych ekspertów klinicznych w dokumencie *AWA Wakix®*, liczba chorych z narkolepsją bez katapleksji w Polsce wynosiła ok. 150 osób, a liczba nowych zachorowań w czasie roku w Polsce wynosiła 15-20 osób. Z kolei liczba chorych z narkolepsją z katapleksją w Polsce wynosiła ok. 700 osób, a liczba nowych zachorowań w czasie roku w Polsce wynosiła 40-50 osób<sup>3</sup> (dane na 2023 r.) [AWA Wakix®].

W badaniach epidemiologicznych rozpowszechnienie narkolepsji szacuje się na 0,04-0,16% populacji dorosłej, przy jednakowej częstości występowania u kobiet i mężczyzn. W badaniach europejskich wskazuje się na rozpowszechnienie narkolepsji wynoszące 1 przypadek na 2 000 dorosłych chorych (0,05% chorych). Zgodnie z danymi europejskimi, powinno się to przekładać na kilkanaście tysięcy chorych na narkolepsję w Polsce. Należy jednak zaznaczyć, że liczba rozpoznanych przypadków w Polsce jest o ponad 80% mniejsza, co oznacza, że choroba ta pozostaje najczęściej nierozpoznana [MP 2022]. Ponadto badania epidemiologiczne wskazują, że w krajach rozwiniętych nadmierna senność w czasie dnia jest częstą dolegliwością zdrowotną. Co najmniej przez kilka dni w miesiącu nadmierną senność, zaburzającą prawidłowe funkcjonowanie, odczuwa 18-25% badanych dorosłych. Senność co

---

<sup>3</sup> Dane szacowane są na podstawie liczby nowych osób zgłaszających się do Poradni Neurologicznej i Poradni Zaburzeń Snu IPiN oraz liczby chorych diagnozowanych w IPiN, z rozpoznaniem potwierdzonym badaniami neurofizjologicznymi

najmniej przez kilka dni w tygodniu odczuwa 11-14% badanych, a ok. 7-8% odczuwa ją niemal każdego dnia [MP 2012].

[Redacted text block]

Podział chorych na 3 ww. populacje chorych bezpośrednio wynika z zapisów wytycznych EAN/ESRS/EU-NN 2021.

Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu [BIA 2024].

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez organizacje zajmujące się terapią narkolepsji, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją, bez katapleksji lub z katapleksją. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

<sup>4</sup> jeden ekspert wskazał liczbę 40-50 chorych

<sup>5</sup> jeden ekspert wskazał liczbę 150-160 chorych

<sup>6</sup> jeden ekspert wskazał liczbę 42 chorych

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje. Nie odnaleziono publikacji wydanych przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu EDS związanej z narkolepsją.

### Wytyczne zagraniczne

Organizacja/autor <sup>7</sup>	Rok wydania	Cel
AASM	2021 [AASM 2021]	Leczenie chorych na hipersomnię pochodzenia ośrodkowego
ESRS/EAN/EU-NN	2021[ESRS/EAN/EU-NN 2021]	Leczenie narkolepsji u dorosłych i dzieci
ASENT	2021 [ASENT 2021]	Leczenie katapleksji i nadmiernej senności u dorosłych

Dodatkowo odnaleziono opracowanie międzynarodowej grupy *UpToDate*, dotyczące leczenia narkolepsji u chorych dorosłych. W ramach niniejszej analizy uwzględniono opis zaleceń opracowany przez *UpToDate*, należy jednak zaznaczyć, że nie stanowią one wytycznych zagranicznych organizacji, specjalizujących się w leczeniu zaburzeń snu [UpToDate 2024].

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi wszystkim chorym z rozpoznaniem narkolepsji należy zapewnić odpowiednią opiekę oraz leczenie dostosowane do objawów choroby. Należy również wprowadzić terapię behawioralną. U wszystkich chorych z nadmierną sennością w ciągu dnia związaną z narkolepsją zalecane są planowe drzemki, stała długość snu nocnego i regularna aktywność fizyczna.

**Celem leczenia narkolepsji jest poprawa cyklu snu i czuwania, ze szczególnym uwzględnieniem funkcjonowania w ciągu dnia. Należy podkreślić, że narkolepsja leczona jest jedynie w sposób objawowy, ponieważ nie istnieją terapie działające przyczynowo.**

W zależności od występujących objawów w przebiegu narkolepsji rekomendowane są zróżnicowane schematy leczenia, jednak w niniejszej analizie przedstawione zostaną

<sup>7</sup> AASM, ang. *American Academy of Sleep Medicine* – Amerykańska Akademia Medycyny Snu, ASENT, ang. *American Society for Experimental Neurotherapeutics* – Amerykańskie Towarzystwo Neuroterapii Eksperymentalnej, EAN, ang. *European Academy of Neurology* – Europejska Akademia Neurologiczna, ESRS, ang. *European Sleep Research Society* – Europejskie Towarzystwo Badań nad Snem, EU-NN, ang. *European Narcolepsy Network* – Europejska Sieć ds. Narkolepsji



---

wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia chorych z nadmierną sennością oraz epizodami snu w ciągu dnia.

W odnalezionych wytycznych jako leki zalecane do stosowania w przypadku narkolepsji w leczeniu nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia wskazuje się głównie leki wybudzające, do których należą m.in.: modafinil (MOD), pitolisant (PIT) i metylofenidat oraz hydroksymaślan sodu. Zgodnie z wytycznymi zastosowanie rekomendowanych leków często ograniczone jest do konkretnych podgrup chorych.

U chorych, u których głównym objawem jest EDS w I. linii leczenia zalecana jest monoterapia za pomocą MOD, PIT lub solriamfetolu (SOL). W przypadku braku skuteczności takiego leczenia należy rozważyć zmianę na inny lek stosowany w ramach I. linii leczenia lub na lek z II linii leczenia. W ramach drugiej linii leczenia zalecana jest terapia skojarzona – PIT w skojarzeniu z MOD/SOL lub hydroksymaślan sodu w skojarzeniu z dowolnym środkiem wybudzającym: MOD/SOL/PIT/metylofenidat (MPH)/amfetamina (AMPH) lub monoterapia hydroksymaślanem sodu, MPH lub AMPH.

Metylofenidat u chorych, u których głównym objawem jest EDS jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy terapia modafinilem jest nieskuteczna i istnieją przeciwwskazania do leczenia hydroksymaślanem sodu (II linia leczenia).

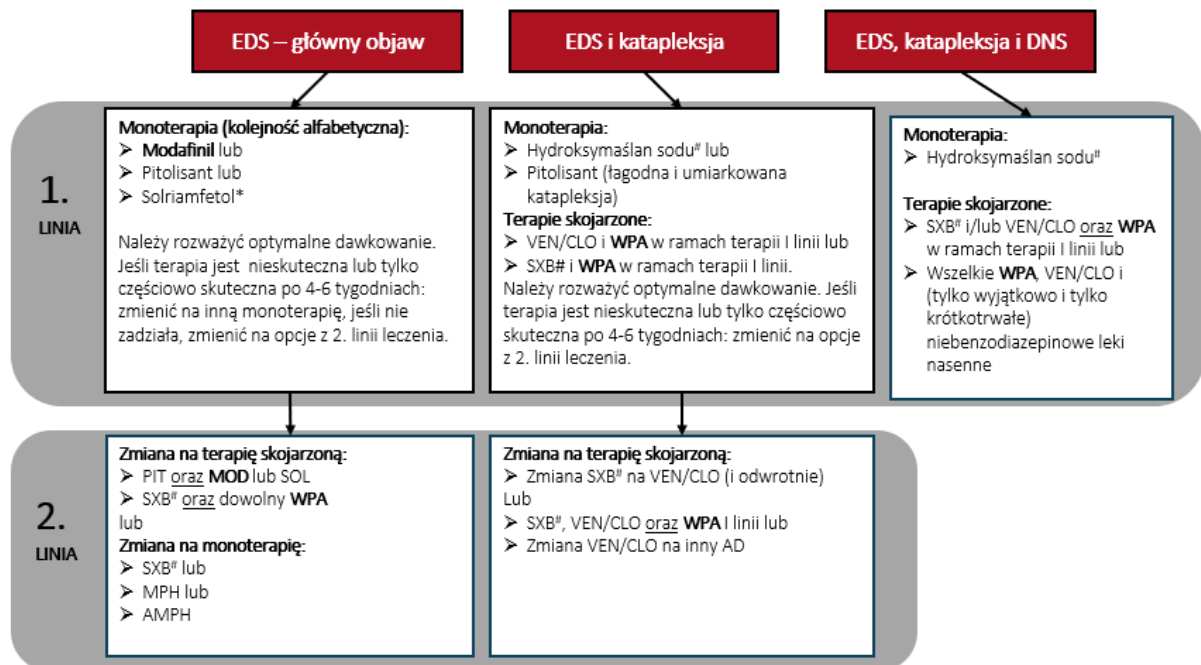
Należy podkreślić, że leki przeciwdepresyjne nie są zalecane i nie powinny być rozważane w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia ze względu na brak dowodów na ich skuteczność w tym wskazaniu. Mogą być jednak stosowane w leczeniu innych objawów narkolepsji, takich jak katapleksja. Ponadto ich stosowanie jest ograniczone ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Szczegółowe zalecenia dla podgrup chorych w zależności od dominujących objawów choroby oraz w podziale na linie leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.

---



**Rysunek 2.**  
**Postępowanie farmakologiczne w zależności od dominujących objawów narkolepsji na podstawie wytycznych klinicznych**



Źródło: Opracowanie własne na podstawie EAN/ESRS/EU-NN 2021

DNS – zaburzony sen nocny, WPA – środki wybudzające (MOD, SOL, PIT, MPH, AMPH), MOD – modafinil; SOL – solriamfetol; PIT – pitolisant; SXB – hydroksymaślan sodu; VEN – wenlafaksyna; CLO – klomipramina (niska dawka); MPH – metylofenidat; AMPH – pochodne amfetaminy; AD – Lek przeciwdepresyjny

\* sugerowane na podstawie badań, niewielkie doświadczenie kliniczne

# rozważyć bezdech senny przed rozpoczęciem stosowania SX

W przypadku występowania EDS oraz katapleksji u chorych z narkolepsją w I. linii leczenia należy rozważyć pitolisant, hydroksymaślan sodu (w łagodnej i umiarkowanej katapleksji) lub terapię skojarzoną z lekami przeciwdepresyjnymi. Zgodnie z wytycznymi, stosowanie leków przeciwkataplektycznych nie jest konieczne u wszystkich chorych w I. linii, a o wdrożeniu terapii decyduje lekarz na podstawie częstości występowania katapleksji u danego chorego.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. dokonano aktualizacji wyszukania dokumentów zawierających wytyczne kliniczne dla analizowanego wskazania. Wyszukanie przeprowadzono w dniu 25.11.2024 r. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono 2 dokumenty zawierające zalecenia panelu ekspertów (publikacje Kwon 2024 oraz Morse 2024).

---

Dokument *Kwon 2024* dotyczy ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z narkolepsją. W dokumencie nie przedstawiono zaleceń dotyczących terapii, a jedynie rekomendacje związane z rozpoznaniem i zmniejszaniem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych. Potencjalne ryzyko sercowo-naczyniowe i kardiometaboliczne u osób z narkolepsją obejmuje ryzyko związane z samym rozpoznaniem narkolepsji, jak również ryzyko związane z niektórymi metodami jej leczenia. Eksperti w dziedzinie leczenia zaburzeń snu i kardiologii opracowali zalecenia dotyczące zmniejszenia ryzyka wystąpienia współistniejących chorób sercowo-naczyniowych i kardiometabolicznych u chorych z narkolepsją. W dokumencie stwierdzono, iż wszyscy lekarze powinni zwiększyć swoją świadomość potencjalnego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych u osób z narkolepsją, a w celu minimalizacji tego ryzyka zalecane są strategie behawioralne, terapeutyczne i dietetyczne [Kwon 2024].

Natomiast w dokumencie *Morse 2024* przedstawiono zalecenia dotyczące optymalizacji dawkowania hydroksymaślanu niskosodowego w narkolepsji i hipersomni idiopatycznej u dorosłych chorych. Należy podkreślić, że hydroksymaślan niskosodowy wskazany w tym dokumencie, np. produkt leczniczy Xywav®, nie został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej. Posiada rejestrację w USA.

Zalecenia panelu zostały podzielone na cztery główne działy:

- wprowadzenie hydroksymaślanu niskosodowego u chorych;
- rozpoczęcie stosowania hydroksymaślanu niskosodowego m.in. u dorosłych z narkolepsją;
- radzenie sobie z wyzwaniami związanymi ze stosowaniem hydroksymaślanu niskosodowego m.in. u dorosłych z narkolepsją oraz
- zmiana leczenia z hydroksymaślanu sodu na hydroksymaślan niskosodowy [Morse 2024].

Zalecono, aby lekarze wyjaśnili działanie hydroksymaślanu niskosodowego, kwestie bezpieczeństwa oraz ustalili oczekiwania dotyczące leczenia ze swoimi chorymi przed jego rozpoczęciem. Zaleca się również wdrożenie strategii optymalizacji dawkowania hydroksymaślanu niskosodowego w oparciu o indywidualną skuteczność i tolerancję oraz zapewnienie odpowiedniego czasu snu [Morse 2024].

Szczegółowe rekomendacje kliniczne zalecanych opcji terapeutycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

---



Tabela 4.

Opis wytycznych klinicznych oraz zaleceń dotyczących leczenia nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
Morse 2024	<p>Przed rozpoczęciem stosowania hydroksymaślanu niskosodowego, należy omówić zasadność jego stosowania w narkolepsji oraz implikacje jego profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego. Należy wyjaśnić że hydroksymaślan niskosodowy (LXB) zawiera oksybat, który jest identyczny z endogenną cząsteczką wytwarzaną w ludzkim mózgu, gamma-hydroksymaślan. Ma on hamujący wpływ na ścieżki pobudzające w mózgu, co pozwala na poprawę jakości snu. Ponadto jest on szybko wchłaniany i metabolizowany – LXB jest przyjmowany w łóżku i zazwyczaj w dwóch dawkach (zalecany schemat dla chorych na narkolepsję), oddzielonych 2,5–4 godziny. Ze względu na mechanizm działania, chorzy na narkolepsję mogą oczekiwać poprawy zarówno EDS, jak i katapleksji [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Podczas wprowadzania LXB do terapii, należy podkreślić parametry przepisywania, które zapewniają jego bezpieczne stosowanie, w tym program REMS<sup>8</sup> i wytyczne dotyczące unikania stosowania go z alkoholem lub innymi depresantami OUN. Należy wspomnieć o danych potwierdzających bezpieczeństwo i zatwierdzenie terapeutycznego oksybatu przez FDA u dzieci i dorosłych, gdy jest stosowany zgodnie z zaleceniami. Należy rozważyć wyjaśnienie kluczowych różnic między LXB a nielegalnym gamma-hydroksymaślanem, w tym porównawcze dawki stosowane i powszechne rekreacyjne użycie gamma-hydroksymaślanu w połączeniu z innymi substancjami [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Należy wyjaśnić potencjalne ryzyko depresji OUN związane z przyjmowaniem LXB i podkreślić znaczenie przyjmowania leku tylko w łóżku i nigdy w połączeniu z alkoholem lub innymi depresantami OUN. Należy omówić program REMS i bieżące monitorowanie [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Należy wyjaśnić, że może wystąpić depresja oddechowa i zaburzenia oddychania podczas snu. Należy poinformować chorego, że dawka początkowa jest niska i że odpowiedź terapeutyczna oraz działania niepożądane będą monitorowane. Chorzy z zaburzeniami oddychania podczas snu powinni być odpowiednio monitorowani [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Należy wyjaśnić potencjalne ryzyko nadużycia, niewłaściwego lub nielegalnego użycia leku. Należy omówić program REMS, rolę centralnej apteki i bieżące monitorowanie [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Należy wyjaśnić chorym, że mogą pojawić się lub nasilić: depresja, lęk lub myśli samobójcze – objawy powinny być starannie oceniane i monitorowane. Chorzy powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkiego pogorszenia tych objawów [Siła zalecenia: 3.8]</p> <p>Jeśli w wywiadzie stwierdzono parasomnię, należy poinformować chorych o możliwości pogorszenia lub ponownego pojawienia się objawów. Rzadko parasomnia może pojawić się u chorych <i>de novo</i>. Należy edukować chorych w zakresie utrzymania bezpiecznego środowiska snu. Chorzy powinni zgłaszać wszelkie nieprawidłowe zachowania podczas snu [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Przy opracowywaniu harmonogramu podawania LXB, należy upewnić się, że całkowita możliwość snu chorego wynosi co najmniej 7,5–8 godzin i że godziny snu i budzenia są regularne. W przypadku dawkowania dwa razy na noc, dawkowanie LXB należy rozpocząć od 4,5 g w dwóch podzielonych dawkach. Obie dawki powinny być przyjmowane w łóżku, z pierwszą dawką podawaną przed snem. Chory powinien ustawić alarm, aby obudzić się na drugą dawkę 4</p>

<sup>8</sup> Risk Evaluation and Mitigation Strategy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
	<p>godziny później. Jeśli chory obudzi się spontanicznie co najmniej 2,5 godziny po pierwszej dawce, można podać drugą dawkę. Należy doradzić unikania jedzenia przez co najmniej 2 godziny przed każdą dawką [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Należy poinformować chorych, że dawka i czas mogą wymagać dostosowania przez tygodnie lub miesiące, aby osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny. Czas do początkowego efektu terapeutycznego może wynosić do 6 tygodni; czas do optymalnego efektu terapeutycznego może wynosić do 12 tygodni [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Należy ustalić początkowy wynik w skali ESS i/lub częstość występowania katapleksji oraz wpływ objawów na codzienne funkcjonowanie i ogólną jakość życia chorych. Należy monitorować zmniejszenie nasilenia i częstości objawów oraz poprawę codziennego funkcjonowania (np. zmniejszenie częstości drzemek, dni bez katapleksji, poprawa wyników w szkole/pracy, zwiększona czujność, poprawa wyników w prowadzeniu pojazdów, zwiększone ogólne zadowolenie chorego) [Siła zalecenia: 4]</p> <p>Katamneza (osobista lub wirtualna) powinna odbywać się co najmniej co 4–6 tygodni po rozpoczęciu leczenia LXB i przez cały okres dostosowywania dawki. Kolejne wizyty powinny odbywać się co najmniej co 3 miesiące, aż chory będzie stabilny na terapii. Po 1 roku rutynowe wizyty zależą od stabilności chorego, ale powinny być przeprowadzane co najmniej co 6 miesięcy. Monitorowanie obejmuje ocenę przestrzegania zaleceń i reakcję na terapię, czas i dostosowanie dawek, wpływ na sen, zdarzenia niepożądane, przegląd leków przyjmowanych jednocześnie, przestrzeganie terapii behawioralnych oraz zmiany stanu/stanów medycznych i psychiatrycznych [Siła zalecenia: 4]</p>
Kwon 2024	<p><b>Rozpoznawanie ryzyka nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych u chorych z narkolepsją</b></p> <p>Należy mieć na uwadze, że narkolepsja jest związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym/kardiometabolicznym [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: B-NR]</p> <p>Należy mieć na uwadze, że chorzy z narkolepsją mogą mieć inne zaburzenia snu, które również mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe/kardiometaboliczne [Siła dowodów:4, Poziom dowodów: B-NR]</p> <p>U chorych z narkolepsją bez istniejących chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych, należy corocznie monitorować ciśnienie krwi, masę ciała i obwód talii [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: A]</p> <p>Należy wdrażać zalecenia dotyczące badań przesiewowych dotyczących stężenia lipidów i hemoglobiny glikowanej A<sub>1c</sub> [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: A]</p> <p>W przypadku chorób takich jak nadciśnienie, przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, cukrzyca, nietolerancja glukozy, otyłość, zespół metaboliczny i obturacyjny bezdech senny, należy rozpocząć wcześniejsze lub częstsze monitorowanie chorych zgodnie z zaleceniami klinicznymi [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: C-EO]</p> <p><b>Zmniejszenie ryzyka nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych u chorych z narkolepsją</b></p> <p>Należy edukować chorych na temat związku między narkolepsją a współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi/kardiometabolicznymi [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: B-NR]</p> <p>Należy doradzać i monitorować chorych zgodnie z „Life’s Essential 8” Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Serca, aby uzyskać optymalną długość i jakość snu oraz wdrażać inne zmiany stylu życia (np. regularne ćwiczenia, lepsze wybory żywieniowe, czas posiłków, zmniejszenie spożycia sodu, zaprzestanie palenia) w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: A]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
	<p>Specjaliści ds. snu powinni oceniać i leczyć współistniejące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego/kardiometabolicznego oraz choroby we współpracy z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologiem, endokrynologiem, lekarzem medycyny snu i innymi odpowiednimi specjalistami [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: C-EO]</p> <p>Należy ocenić i leczyć współistniejący obturacyjny bezdech senny [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: C-EO]</p> <p>Należy dostosować terapię lekową narkolepsji w zależności od ryzyka nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: C-EO]</p> <p><b>Zmniejszenie spożycia sodu w celu obniżenia ryzyka nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych u chorych z narkolepsją</b></p> <p>Należy edukować chorych, że wysokie spożycie sodu w ramach diety lub przyjmowanych leków może zwiększać ryzyko nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: B-NR]</p> <p>Należy doradzić chorym zmniejszenie spożycia sodu, ponieważ może to obniżyć ciśnienie krwi i ryzyko sercowo-naczyniowe [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: A]</p> <p>Należy dostarczać materiały edukacyjne dotyczące diety (np. wytyczne AHA, dieta DASH, zalecenia WHO) w celu zmniejszenia spożycia sodu [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: C-EO]</p> <p>Należy doradzić chorym, aby używali substytutu soli (jeśli nie jest przeciwwskazany) i wdrażali dietę niskosodową [Siła zaleceń: 4, Poziom dowodów: B-R]</p>	
<b>Leki stosowane w nadmiernej senności i epizodach snu w ciągu dnia</b>		
AASM 2021	<b>Modafinil</b>	<p><b>Modafinil</b> zalecany jest do stosowania w leczeniu narkolepsji u chorych dorosłych [Silna], w tym zalecany jest w leczeniu EDS. [Silna]</p> <p>Modafinil należy rozważyć u chorych z ciężką postacią choroby [Silna].</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS, nasilenie choroby i jakość życia.</p> <p>Modafinil znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA ze względu na ryzyko nadużycia i uzależnienia. Lek ten, może prowadzić do uszkodzeń płodu co wykazano w badaniach na zwierzętach. Nie ma wystarczających danych dotyczących ryzyka uszkodzenia płodu u ludzi. Raport z 2018 roku wskazał na większą liczbę wad wrodzonych i innych działań niepożądanych u dzieci, których matki stosowały armodafinil lub modafinil w ciąży. Ponadto, modafinil może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.</p>
ASENT 2021		<p><b>Modafinil</b> zalecany jest do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia jako leczenie I. linii. Leczenie modafinilem zwykle rozpoczyna się od dawki 100 mg (rano) i można ją stopniowo zwiększać do 200 mg w dawce podzielonej rano (po przebudzeniu i w porze lunchu). Po kilku tygodniach dawkę można zwiększyć do 200 + 200 mg.</p> <p>Modafinil jest zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję; modafinil jest rekomendowany ze względu na niski potencjał uzależniający i łagodne skutki uboczne.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p><b>Modafinil</b> zalecany jest do stosowania w leczeniu EDS związanej z narkolepsją u chorych dorosłych [silna], jest także skuteczny w leczeniu EDS związanej z narkolepsją typu 1 i 2.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w czasie stosowania modafinilu są bóle głowy, nudności, suchość w ustach; nerwowość, niestrawność, ból, wymioty i wzrost ciśnienia krwi, do rzadkich zaliczono psychozy i epizody manii. Stopień nasilenia działań niepożądanych jest najczęściej łagodny. Przed stosowaniem modafinilu należy rozważyć ryzyko powstania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.</p>
UpToDate 2024		<p><i>Łagodna do umiarkowanej senność (z katapleksją lub bez)</i></p> <p>Jako leczenie I. linii zalecany jest <b>modafinil</b>. Sugeruje się rozpoczęcie leczenia od modafinilu u większości chorych, opierając się na doświadczeniu z terapii tym lekiem (duże doświadczenie w stosowaniu tego leku oraz wysoka tolerancja leczenia). W przypadku niewystarczającej kontroli choroby, zaleca się leczenie skojarzone modafinilu z pitolisantem lub solriamfetolem.</p> <p><i>Senność o ciężkim nasileniu/upośledzająca funkcjonowanie</i></p> <p><b>Modafinil</b> w skojarzeniu z innymi lekami wybudzającymi (np. solriamfetol, metylofenidat, amfetamina) może być stosowany w leczeniu senności podczas dnia o ciężkim nasileniu, jednak nie jest on preferowaną opcją terapeutyczną.</p>
AASM 2021	<b>Armodafinil</b>	<p>Sugeruje się możliwość zastosowania <b>armodafinilu</b> w leczeniu narkolepsji u chorych dorosłych [Warunkowa].</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS i nasilenie choroby.</p> <p>Armodafinil znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA ze względu na ryzyko nadużycia i uzależnienia. Lek ten, może prowadzić do uszkodzeń płodu co wykazano w badaniach na zwierzętach. Nie ma wystarczających danych dotyczących ryzyka uszkodzenia płodu u ludzi. Raport z 2018 roku wskazał na większą liczbę wad wrodzonych i innych działań niepożądanych u dzieci, których matki stosowały armodafinil lub modafinil w ciąży. Ponadto, armodafinil może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.</p>
ASENT 2021		<p>Zalecany do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia jako leczenie I. linii. Armodafinil został zatwierdzony przez FDA w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych. Dawkowanie należy rozpoczynać od pojedynczej dawki 100 mg rano do maksymalnej dawki 250 mg/dobę.</p>
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Rekomenduje się stosowanie <b>armodafinilu</b> w leczeniu EDS u dorosłych chorych z narkolepsją [silna].</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w czasie stosowania armodafinilu są bóle głowy, nudności i bezsenność. Stosowanie armodafinilu nie wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych w porównaniu z modafinilem.</p>
UpToDate 2024		<p><i>Łagodna do umiarkowanej senność (z katapleksją lub bez)</i></p> <p>Jako leczenie I. linii zalecany jest <b>armodafinil</b>. Sugeruje się jednak rozpoczęcie leczenia od <b>modafinilu</b> u większości chorych, opierając się na doświadczeniu z terapii tym lekiem (duże doświadczenie w stosowaniu tego leku oraz wysoka tolerancja leczenia). Ze względu na podobieństwo armodafinilu do modafinilu, leczenie modafinilem może być zastąpione za pomocą</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
		<p>armodafinilu. W przypadku niewystarczającej kontroli choroby, zaleca się leczenie skojarzone armodafinilu z pitolisantem lub solriamfetolem.</p> <p><i>Senność o ciężkim nasileniu/upośledzająca funkcjonowanie</i></p> <p>Armodafinil w skojarzeniu z innymi lekami wybudzającymi (np. solriamfetol, metylofenidat, amfetamina) może być stosowany w leczeniu senności w ciągu dnia o ciężkim nasileniu, jednak nie jest on preferowaną opcją terapeutyczną.</p>
AASM 2021	Pitolisant	<p>Rekomenduje się stosowanie <b>pitolisantu</b> w leczeniu narkolepsji u chorych dorosłych [Silna].</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS i nasilenie choroby.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że pitolisant może powodować uszkodzenia płodu. Nie ma wystarczających danych dotyczących ryzyka uszkodzenia płodu u ludzi. Ponadto, pitolisant może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.</p>
ASENT 2021		<p>Zalecany do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia jako leczenie I. linii. Jest zatwierdzony przez EMA i FDA w leczeniu EDS u chorych dorosłych z narkolepsją.</p>
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Rekomenduje się stosowanie <b>pitolisantu</b> w leczeniu narkolepsji u chorych dorosłych [Silna].</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w czasie stosowania pitolisantu są bóle głowy, bezsenność i dyskomfort w jamie brzusznej. Stopień nasilenia działań niepożądanych jest najczęściej łagodny.</p>
UpToDate 2024		<p><i>Łagodna do umiarkowanej senność (z katapleksją lub bez)</i></p> <p>Jako leczenie I. linii zalecany jest <b>pitolisant</b>. Sugeruje się jednak rozpoczęcie leczenia od <b>modafinilu</b> u większości chorych, opierając się na doświadczeniu z terapii tym lekiem (duże doświadczenie w stosowaniu tego leku oraz wysoka tolerancja leczenia). W przypadku niewystarczającej kontroli choroby, zaleca się leczenie skojarzone armodafinilu/modafinilu z pitolisantem.</p> <p><i>Senność o ciężkim nasileniu/upośledzająca funkcjonowanie</i></p> <p>Pitolisant w skojarzeniu z innymi lekami wybudzającymi (np. solriamfetol, metylofenidat, amfetamina) może być stosowany w leczeniu senności w ciągu dnia o ciężkim nasileniu, jednak nie jest on preferowaną opcją terapeutyczną.</p>
AASM 2021	Hydroksymaślan sodu	<p>Rekomenduje się stosowanie <b>hydroksymaślanu sodu</b> w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna].</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS i nasilenie choroby.</p> <p>Hydroksymaślan sodu posiada oznaczenie "black box" w FDA z powodu jego wpływu na układ nerwowy i możliwość wywołania depresji oddechowej. Dodatkowo, znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA. Nadużywanie lub nieprawidłowe stosowanie może prowadzić do wystąpienia drgawek, depresji oddechowej, obniżenia świadomości, śpiączki i zgonu, szczególnie gdy jest łączony z innymi depresantami ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak alkohol czy leki uspokajające. Badania na</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
		zwierzętach sugerują, że hydroksymaślan sodu może prowadzić do uszkodzeń płodu, jednak brakuje wystarczających danych dotyczących ryzyka dla ludzi.
ASENT 2021		<b>Hydroksymaślan sodu</b> zalecany jest do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia jako leczenie I. linii u chorych dorosłych z narkolepsją
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<b>Hydroksymaślan sodu</b> jest zalecany w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych, a według EMA może być stosowany również w narkolepsji bez katapleksji poza wskazaniem ( <i>off-label</i> ) [Silna]. Chociaż działania niepożądane są rzadkie, niektóre z nich, takie jak nocna dezorientacja, enurezja, zawroty głowy i nudności, mogą ograniczać stosowanie leku. Utrata masy ciała jest stosunkowo częsta i może być powodem do przerwania terapii. Zaleca się ostrożność przy stosowaniu hydroksymaślanu sodu.
UpToDate 2024		<i>Senność o ciężkim nasileniu/upośledzająca funkcjonowanie</i> <b>Oksybaty (w tym m.in. hydroksymaślan sodu)</b> zalecane są jako leki I. linii u chorych z ciężkimi objawami nadmiernej senności w ciągu dnia. Leczenie hydroksymaślanem sodu u chorych z sennością o ciężkim nasileniu, umożliwia uzyskanie najwyższej szansy na dobrą kontrolę objawów choroby w monoterapii, mimo mniej korzystnego profilu bezpieczeństwa.
AASM 2021	<b>Amfetamina i jej pochodne, metylofenidat</b>	Sugeruje się zastosowanie <b>metylofenidatu</b> w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa]. W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na nasilenie choroby. Metylofenidat znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA i jest opatrzony ostrzeżeniem "black box", zalecającym ostrożność w przypadku chorych z uzależnieniem od leków/narkotyków w wywiadzie. Badania na zwierzętach sugerują, że dekstroamfetamina może być szkodliwa dla płodu, jednakże brakuje wystarczających danych dotyczących ryzyka dla ludzi. Sugeruje się zastosowanie <b>dekstroamfetaminy</b> w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa]. W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS. Dekstroamfetamina znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA i jest opatrzona ostrzeżeniem "black box", zalecającym ostrożność w przypadku chorych z uzależnieniem od leków/narkotyków w wywiadzie. Badania na zwierzętach sugerują, że dekstroamfetamina może być szkodliwa dla płodu, jednakże brakuje wystarczających danych dotyczących ryzyka dla ludzi.
ASENT 2021		<b>Metylofenidat</b> jest zalecany do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia u chorych dorosłych z narkolepsją jako leczenie <b>II. linii</b> Dekstroamfetamina i pochodne amfetaminy zalecane są do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia u chorych dorosłych z narkolepsją jako leczenie II. linii.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p><b>Metylofenidat</b> sugeruje się do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych, u których terapia pierwszego wyboru lekami, takimi jak modafinil, pitolisant, hydroksymaślan sodu czy solrimafetol, okazała się nieskuteczna lub źle tolerowana. Ważne jest regularne ocenianie stosunku korzyści do ryzyka. Zaleca się stosowanie najmniejszych skutecznych dawek leku [Słaba].</p> <p><b>Pochodne amfetaminy</b> sugeruje się do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych, u których terapia lekami zalecanymi w pierwszej linii, takimi jak modafinil, pitolisant, hydroksymaślan sodu, solrimafetol i metylofenidat, okazała się nieskuteczna lub źle tolerowana. Istotne jest regularne ocenianie stosunku korzyści do ryzyka. Rekomenduje się stosowanie najmniejszych skutecznych dawek leku [Słaba].</p>
UpToDate 2024		<p><i>Łagodna do umiarkowanej senność (z katapleksją lub bez)</i></p> <p><b>Metylofenidat i pochodne amfetaminy</b> są zalecane jako leczenie II. linii. Alternatywnie mogą być stosowane jako leczenie I. linii.</p> <p><i>Senność o ciężkim nasileniu/upośledzająca funkcjonowanie</i></p> <p>Alternatywnie do hydroksymaślanu można zastosować wysokie dawki metylofenidatu lub amfetaminy.</p>
AASM 2021	<b>Solriamfetol</b>	<p>Rekomenduje się stosowanie <b>solriamfetolu</b> w leczeniu narkolepsji u chorych dorosłych [Silna].</p> <p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na EDS, nasilenie choroby i jakość życia.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że pitolisant może powodować uszkodzenia płodu. Nie ma wystarczających danych dotyczących ryzyka uszkodzenia płodu u ludzi. Ponadto, pitolisant może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Solriamfetol znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA ze względu na ryzyko nadużycia i uzależnienia.</p>
ASENT 2021		<p>Zalecany do stosowania w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia u chorych dorosłych z narkolepsją jako leczenie I. linii.</p>
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Rekomenduje się stosowanie <b>solriamfetolu</b> w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna<sup>9</sup>]. Określenie miejsca terapeutycznego tego leku jest utrudnione, ponieważ poza warunkami badań klinicznych, stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem solriamfetolu pozostaje niejasny.</p>
UpToDate 2024		<p><i>Łagodna do umiarkowanej senność (z katapleksją lub bez)</i></p> <p>Jako leczenie I. linii zalecany jest <b>solriamfetol</b>. Sugeruje się jednak rozpoczęcie leczenia od <b>modafinilu</b> u większości chorych, opierając się na doświadczeniu z terapii tym lekiem (duże doświadczenie w stosowaniu tego leku oraz wysoka tolerancja</p>

<sup>9</sup> lek rekomendowany jest u chorych z wywiadem kardiologicznym, wykonanym EKG przed rozpoczęciem leczenia i regularnym monitoringiem ciśnienia krwi i rytmu serca

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
		<p>leczenia). W przypadku niewystarczającej kontroli choroby, zaleca się leczenie skojarzone solriamfetolu z modafinilem lub armodafinilem.</p> <p><i>Senność o ciężkim nasileniu/upośledzająca funkcjonowanie</i></p> <p>Alternatywnie do hydroksymaślanu można zastosować solriamfetol w monoterapii.</p> <p>Solriamfetol w skojarzeniu z modafinilem/amordafinilem może być stosowany w leczeniu senności w ciągu dnia o ciężkim nasileniu, jednak nie stanowi to preferowanej opcji terapeutycznej.</p>
AASM 2021	Selegilina	Brak odpowiednich dowodów umożliwiających wydanie zaleceń dot. stosowania tego leku w leczeniu narkolepsji.
ASENT 2021		Selegilinę można rozważyć jako opcję leczenia EDS u chorych dorosłych z narkolepsją w ramach leczenia II. linii.
ASENT 2021	Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny m.in. reboksetyna	Reboksetynę można rozważyć jako opcję leczenia EDS u chorych dorosłych z narkolepsją w ramach leczenia II. linii.
AASM 2021	Leki przeciwdepresyjne (SNRI, SSRI, TLPD) – stosowane wyłącznie w leczeniu katapleksji	Brak dostępnych odpowiednich dowodów umożliwiających wydanie zaleceń dot. stosowania SSRI i SNRI w leczeniu narkolepsji.
ASENT 2021		Zalecane do stosowania w leczeniu katapleksji jako leczenie II. linii u chorych dorosłych z narkolepsją (wenlafaksyna, fluoksetyna, klomipramina, citalopram).
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Leki przeciwdepresyjne (wenlafaksyna, klomipramina) nie są zalecane i nie powinny być rozważane w leczeniu EDS u chorych dorosłych z narkolepsją.</p> <p>Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (<b>SSNR</b>) oraz selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (<b>SSRI</b>), szczególnie wenlafaksyna, są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej katapleksji u dorosłych chorych [Silna].</p> <p>Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza niskie dawki klomipraminy, są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej katapleksji u dorosłych [Silna].</p>
ASENT 2021	Immunoterapia	Brak dostępnych odpowiednich dowodów umożliwiających wydanie zaleceń.
ASENT 2021	Terapia behawioralna	Zalecane jest podejście skoncentrowane na zwiększaniu wiedzy chorego na temat jego choroby, zintegrowane ze wsparciem psychologicznym w planowaniu drzemek, promowaniu regularnego snu nocnego i pomocy w zarządzaniu pracą, domem i zajęciami rekreacyjnymi.
EAN/ESRS/E U-NN 2021		Zaplanowane krótkie drzemki w ciągu dnia są zalecane jako sposób poprawy subiektywnych i obiektywnych objawów senności, zarówno u chorych nieleczonych wcześniej, jak i u tych, którzy aktualnie stosują leki stymulujące, bez względu na wiek [Silna].
<b>Leczenie EDS i katapleksji</b>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
AASM 2021	<b>Pitolisant</b>	<b>Pitolisant</b> jest zalecany do stosowania w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]. Badania na zwierzętach sugerują, że pitolisant może być szkodliwy dla płodu, jednakże brakuje wystarczających danych dotyczących ryzyka dla ludzi. Dodatkowo, pitolisant może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na katapleksję.
ASENT 2021		Pitolisant jest zalecany do stosowania w leczeniu katapleksji w I. linii u chorych dorosłych z narkolepsją. Jest stosowany w leczeniu EDS i katapleksji. Zmniejsza liczbę ataków katapleptycznych.
EAN/ESRS/E U-NN 2021		Sugeruje się stosowanie <b>pitolisantu</b> w leczeniu katapleksji u chorych na narkolepsję [Słaba].
UpToDate 2024		<i>Katapleksja rezydualna</i> U chorych z łagodną do umiarkowanej sennością, którzy dobrze reagują na lek pobudzający I. linii, lecz występuje u nich katapleksja z zakłóceniami, zaleca się dodanie lub zmianę leczenia na <b>pitolisant</b>
AASM 2021	<b>Hydroksymaślan sodu</b>	Rekomenduje się stosowanie <b>hydroksymaślanu sodu</b> w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Silna]. W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na katapleksję. Hydroksymaślan sodu posiada oznaczenie "black box" w FDA z powodu jego wpływu na układ nerwowy i możliwość wywołania depresji oddechowej. Dodatkowo, znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA. Nadużywanie lub nieprawidłowe stosowanie może prowadzić do wystąpienia drgawek, depresji oddechowej, obniżenia świadomości, śpiączki i zgonu, szczególnie gdy jest łączony z innymi depresantami ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak alkohol czy leki uspokajające. Badania na zwierzętach sugerują, że hydroksymaślan sodu może prowadzić do uszkodzeń płodu, jednak brakuje wystarczających danych dotyczących ryzyka dla ludzi.
ASENT 2021		<b>Hydroksymaślan sodu</b> jest zalecany do stosowania w leczeniu katapleksji w I. linii u chorych dorosłych z narkolepsją. Jest również zarejestrowany przez EMA w leczeniu EDS. Zmniejsza ilość ataków katapleptycznych, nagłe odstawienie nie powoduje efektu z odbicia.
EAN/ESRS/E U-NN 2021		Rekomenduje się stosowanie <b>hydroksymaślanu sodu</b> w leczeniu katapleksji u chorych z narkolepsją z katapleksją [Silna]
UpToDate 2024		<i>Katapleksja rezydualna o ciężkim nasileniu</i> W przypadku katapleksji o ciężkim przebiegu, do stosowanego leczenia zaleca się dodanie (lub zmianę leczenia) na oksybaty (w tym m.in. hydroksymaślan sodu).
AASM 2021	<b>Dekstroamfetamina</b>	Sugeruje się zastosowanie <b>dekstroamfetaminy</b> w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych [Warunkowa].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]	
		<p>W wytycznych nie dzielono rekomendacji, ze względu na rodzaj objawów, jednak podkreślono aktywność leku w zakresie istotnego klinicznie wpływu na katapleksję.</p> <p>Dekstroamfetamina znajduje się na wykazie substancji kontrolowanych FDA i jest opatrzona ostrzeżeniem "black box", zalecającym ostrożność w przypadku chorych z uzależnieniem od leków/narkotyków w wywiadzie. Badania na zwierzętach sugerują, że dektroamfetamina może być szkodliwa dla płodu, jednakże brakuje wystarczających danych dotyczących ryzyka dla ludzi.</p>
ASENT 2021	Leki przeciwdepresyjne	<p><b>Wenlafaksyna</b> jest zalecana w II. linii w leczeniu katapleksji u chorych dorosłych z narkolepsją. Jest stosowana u chorych z NT1, działa antykataplektycznie. Może powodować efekt z odbicia.</p> <p>SSRI i TLPD (fluoksetyna, citalopram, klomipramina) mogą być stosowane w II. linii leczenia katapleksji u chorych dorosłych z NT1, ale ich stosowanie związane jest z działaniami niepożądanymi.</p>
EAN/ESRS/E U-NN 2021		<p>Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (<b>SSNR</b>) oraz selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (<b>SSRI</b>), szczególnie wenlafaksyna, są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej katapleksji u dorosłych chorych [Silna].</p> <p>Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza niskie dawki klomipraminy, są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej katapleksji u dorosłych [Silna].</p>
UpToDate 2024		<p><i>Katapleksja rezydualna</i></p> <p>U chorych z łagodną do umiarkowanej sennością, którzy dobrze reagują na lek pobudzający I. linii, lecz występuje u nich katapleksja z zakłóceniami, zaleca się dodanie do terapii leku przeciwdepresyjnego (preferowana wenlafaksyna, ale również fluoksetyna, duloksetyna i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).</p>
<b>EDS i pozostałe objawy</b>		
EAN/ESRS/E U-NN 2021	Zalecenia ogólne	<p><b>Hydroksymaślan sodu</b> jest zalecany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zaburzeń snu nocnego [Silna], a także w przypadku ciężkiego paraliżu przysennego i halucynacji związanych ze snem [Silna].</p> <p><b>Pitolisant</b> może być rozważany jako opcja terapeutyczna w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego paraliżu przysennego i/lub halucynacji związanych ze snem.</p>
UpToDate 2024		<p><i>EDS i zaburzenia snu nocnego</i></p> <p>U chorych z zaburzeniami snu nocnego (w tym m.in. z trudnościami w zaśnięciu lub utrzymaniem snu), leczenie należy uzależnić od nasilenia objawów. Zaburzenia snu nocnego występują głównie u chorych z sennością w ciągu dnia o ciężkim przebiegu, dlatego preferowaną opcją terapeutyczną są u nich oksybaty (m.in. hydroksymaślan sodu).</p> <p>U chorych z zaburzeniami snu nocnego o łagodnym nasileniu, jednak wymagających farmakoterapii zaleca się leczenie za pomocą krótko działającego agonisty receptora benzodiazepinowego (zolpidem). Można rozważyć również zastosowanie innych leków, z wyjątkiem podwójnych antagonistów receptora oreksyny, które są przeciwwskazane u chorych z narkolepsją.</p>

---

#### **Kwon 2024**

Siła zaleceń: Oceniana w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zgody z zalecaniem, a 4 całkowitą zgodę z zalecaniem. Punktację uśredniono

#### Poziom dowodów

A – wysokiej jakości dowody z >1 RCT, metaanalizy wysokiej jakości badań RCT, ≥1 RCT potwierdzone przez wysokiej jakości badania rejestracyjne

B-R – randomizowane, dowody średniej jakości z ≥1 RCT, metaanalizy średniej jakości badań RCT

B-NR – nierandomizowane, dowody średniej jakości z ≥1 dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych; metaanalizy takich badań

C-EO – opinia ekspertów, konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym

#### **Morse 2024**

Siła zaleceń: Oceniana w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zgody z zalecaniem, a 4 całkowitą zgodę z zalecaniem. Punktację uśredniono

#### **AASM 2021**

#### Siła zaleceń

Silne – „rekomendujemy”, u prawie wszystkich chorych powinno być zastosowane zalecane postępowanie.

Warunkowe – „sugerujemy”, większość chorych powinno otrzymać zalecany sposób postępowania, jednak różne sposoby postępowania mogą być stosowane u różnych chorych.

Lekarz powinien indywidualnie ustalić z każdym chorym, czy sugerowany sposób postępowania jest klinicznie odpowiedni i zgodny z jego wartościami i preferencjami.

#### **EAN/ESRS/EU-NN**

Siła zaleceń i jakość dowodów zostały przygotowane i ocenione zgodnie z metodyką GRADE

---

---

### 3.7.1.1. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania **terapii zalecanych przez zagraniczne wytyczne** leczenia dorosłych chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Obecnie w Polsce w ramach wykazu A chorzy mają możliwość leczenia pitolisantem we wskazaniu narkolepsja lub narkolepsja z katapleksją. Brak jest terapii finansowanych w ramach wykazu A w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją.

W tabeli poniżej uwzględniono terapie zalecane przez wytyczne kliniczne.

---



**Tabela 5.**  
**Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce**

Terapia <sup>10</sup>	Finansowanie <sup>11</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
Modafinil (Actimodan®, Vigil®, Provigil®, Modafinil®, Modafinil-Neuraxpharm®, Modalert®)	Lek nierefundowany w Polsce w ramach Obwieszczenia MZ	nadmierna senność związana z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji
Armodafinil	Lek niedostępny w Polsce.	b/d
Pitolisant (Wakix®)	<b>Wykaz leków refundowanych A:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: leczenie dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. roku życia chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>	narkolepsja z katapleksją lub bez
Hydroksymaślan sodu (Xyrem®) <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lek refundowany w Polsce w ramach importu docelowego we wskazaniu narkolepsja z katapleksją [<i>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Xyrem® 2021</i>].</li> </ul>	narkolepsja z katapleksją
Metylofenidat (np. Medikinet®, Concerta®)	<b>Wykaz leków refundowanych A:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. r.ż.;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. (załącznik D).</li> </ul> <u>Brak refundacji w populacji docelowej.</u>	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
Solriamfetol (Sunosi®)	Lek nierefundowany w Polsce.	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa czuwania i zmniejszenia nadmiernej senności w ciągu dnia u dorosłych z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji;</li> </ul>

<sup>10</sup> Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

<sup>11</sup> Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących analizowane wskazanie.

<sup>12</sup> Hydroksymaślan niskosodowy wskazany w dokumencie *Morse 2024*, np. produkt leczniczy Xywav®, nie został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej

Terapia <sup>10</sup>			Finansowanie <sup>11</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
				<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa czuwania i zmniejszenia nadmiernej senności w ciągu dnia u dorosłych chorych z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS), u których terapia podstawowa OBS, taka jak stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych nie dała zadowalających rezultatów.</li> </ul>
Selegilina (Selgres®)			<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: choroba i zespół Parkinsona;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych &gt;65. r.ż. (załącznik D).</li> </ul> <p><u>Brak refundacji w populacji docelowej.</u></p>	choroba Parkinsona i objawy parkinsonizm – we wczesnej fazie jako jedyny lek, w fazach późniejszych w skojarzeniu z lewodopą lub lewodopą i karbidopą
Leki przeciwdepresyjne	Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny	Atomoksetyna (np. Atomoksetyna Medice®)	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. r.ż. oraz u młodzieży;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt/ bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. (załącznik D).</li> </ul> <p><u>Brak refundacji w populacji docelowej.</u></p>	nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży i u dorosłych jako element kompleksowego programu leczenia
		Reboksetyna (np. Edronax®)	Lek nierefundowany w Polsce.	intensywne leczenie depresji (w tym ciężkiej postaci) oraz w leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy dobrze zareagowali na leczenie początkowe
	SNRI	Duloksetyna (np. Depratal®)	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie dużych zaburzeń depresyjnych;</li> <li>leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.;</li> </ul>

Terapia <sup>10</sup>		Finansowanie <sup>11</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
		<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. i &gt;65. r.ż. (załącznik D).</li> </ul> Brak refundacji w populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.</li> </ul>
		<b>Wenlafaksyna (np. Alventa®)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe;</li> <li>poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. i &gt;65. r.ż. (załącznik D).</li> </ul> Brak refundacji w populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie epizodów dużej depresji;</li> <li>zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji;</li> <li>leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych;</li> <li>leczenie fobii społecznej;</li> <li>leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii</li> </ul>
	SSRI	<b>Fluoksetyna (np. Andepin®)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe;</li> <li>poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. i &gt;65. r.ż. (załącznik D).</li> </ul> Brak refundacji w populacji docelowej.	zaburzenia depresyjne, może być również stosowana w leczeniu nerwicy natręctw i bulimii (żarłoczności psychicznej)
		<b>Fluwoksamina (Fevarin®)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe;</li> <li>poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. i &gt;65. r.ż. (załącznik D).</li> </ul> Brak refundacji w populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>duże zaburzenia depresyjne;</li> <li>zaburzenia obsesyjno-kompulsywne</li> </ul>
	TLPD	<b>Klomipramina (np. Anafranil®)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe;</li> <li>poziom odpłatności: bezpłatny do limitu / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż. i &gt;65. r.ż. (załącznik D).</li> </ul> Brak refundacji w populacji docelowej.	m. in. leczenie stanów depresyjnych o różnej etiologii i symptomatologii
		<b>Doksepina (Doxepin Teva®)</b>	Lek nierefundowany w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz odpowiednich ChPL produktów leczniczych

## 3.7.2. Rekomendacje finansowe

### 3.7.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>13</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją, bez katapleksji lub z katapleksją.

Łącznie odnaleziono 6 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Modafinil (Vigil®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Vigil <sup>14</sup> ® 2019]
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010 [Stanowisko RK Vigil® 2010]
		2008 [Stanowisko RK Vigil® 2008]
Pitolisant (Wakix®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2023 [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Wakix® 2023]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2022 [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Wakix® 2022]
Hydroksymaślan sodu (Xyrem®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2021 [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Xyrem® 2021]

Odnaleziono trzy dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania modafinilu wydane przez AOTMiT. Dokument z 2019 r. zawiera pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą importu docelowego modafinilu we wskazaniu narkolepsja i narkolepsja z katapleksją<sup>15</sup>. Decyzję uzasadniono dostępnością licznych badań RCT, które obejmują dużą grupę chorych, w tym badania porównujące modafinil i aktywną technologię medyczną – hydroksymaślan

<sup>13</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>14</sup> Vigil®, Provigil®, Modafinil®, Modafinil-Neuraxpharm®, Modalert® (modafinilum)

<sup>15</sup> rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego Vigil®. W momencie jej wydania produkt leczniczy Actimodan® nie był zarejestrowany w Polsce w analizowanym wskazaniu

---

sodu i pitolisant. Wyniki metaanalizy obejmującej chorych z narkolepsją w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy skali ESS. Ponadto wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne zalecają stosowanie modafinilu we wskazaniu narkolepsja i narkolepsja z katapleksją. Z kolei dla wskazań hipersomnia, zaburzenia snu i obturacyjny bezdech senny wydano rekomendację negatywną, którą uzasadniono brakiem dostępności badań RCT na dużej populacji chorych porównujących MOD z aktywną technologią lekową.

Odnaleziono również 1 dokument dotyczący finansowania hydroksymaślanu sodu oraz 2 dokumenty dotyczące finansowania pitolisantu wydane przez AOTMiT. Produkt leczniczy Wakix® we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z narkolepsją z katapleksją lub bez, otrzymał w 2022 r. negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Warto jednak zaznaczyć, że negatywna decyzja uwarunkowana była brakiem złożenia wniosku o refundację pitolisantu w dawce 4,5 mg (wnioskowano wyłącznie o finansowanie dawki 18 mg). Zgodnie z opinią Prezesa AOTMiT, przy jednoczesnym objęciu refundacją dawki 4,5 mg, pogłębieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana zasadne jest objęcie refundacją pitolisantu.

W 2023 r. pitolisant w dawce 4,5 mg otrzymał rekomendację pozytywną. Podkreślono, że mając na uwadze niepewność wynikającą ze sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej, zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej Wnioskodawcy. Pod uwagę wzięto także rekomendacje kliniczne, które wskazują pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności dziennej w pierwszej linii leczenia.

W 2021 r. pozytywną rekomendację w zakresie finansowania w ramach importu docelowego uzyskał produkt leczniczy Xyrem® (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu leczenie narkolepsji z katapleksją. Pozytywną decyzję uzasadniono skutecznością hydroksymaślanu sodu w redukcji liczby epizodów katapleksji, wydłużeniu stanu czuwania oraz redukcji częstości napadów senności. Prezes AOTMiT podkreślił również, że dalsze finansowanie produktu leczniczego Xyrem® w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie wiązało się ze znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Modafinil (Vigil®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna	Chorzy na hipersomnię, narkolepsję, narkolepsję z katapleksją, zaburzenia snu i obturacyjny bezdech senny	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil®, Provigil®, Modafinil®, Modafinil-Neuraxpharm®, Modalert® (modafinilum), we wskazaniach: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, natomiast za niezasadne we wskazaniach: hipersomnia, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.</p> <p>Jako główne argumenty decyzji wskazano, iż modafinil jest zaliczany do leków pierwszej linii w leczeniu narkolepsji. Jego skuteczność potwierdzają dostępne dane pochodzące z randomizowanych badań. Jest lekiem rekomendowanym zarówno w wytycznych klinicznych, jak i refundacyjnych. Analiza przeprowadzona przez EMA potwierdziła jego użyteczność w leczeniu narkolepsji a jednocześnie uznano, że dane dotyczące skuteczności w przypadku chorych z obturacyjnym bezdechem sennym (także u chorych z nadmierną sennością pomimo właściwego stosowania aparatu utrzymującego stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), zaburzeniami snu związanymi z pracą zmianową i idiopatyczną hipersomnią są niewystarczające, aby przeważyć nad ryzykiem, a stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako niekorzystny. Jednak zgodnie z wytycznymi klinicznymi modafinil, oprócz leczenia behawioralnego zalecany jest jako pierwsza linia leczenia w nadmiernej senności dziennej i narkolepsji.</p> <p>W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie produktów zawierających modafinil w leczeniu narkolepsji i niefinansowanie w pozostałych wnioskowanych wskazaniach.</p>
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2008, 2009	Negatywna	Chorzy na narkolepsję i hipersomnię idiopatyczną	<p>Rada Konsultacyjna podtrzymała swoją poprzednią decyzję dot. niefinansowania ze środków publicznych modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomni idiopatycznej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Przyczyną takiej decyzji było nieprzedstawienie nowych, istotnych danych dotyczących efektywności klinicznej ani bezpieczeństwa stosowania preparatu Vigil® oraz brak zadowalającego uzasadnienia zmiany wnioskowanego sposobu finansowania.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomni idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Podstawą wydania rekomendacji był brak podstaw do rekomendowania finansowania wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych. Uzasadnienie opierało się na następujących argumentach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dostępne wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że modafinil poprawia część parametrów charakteryzujących poziom senności i stanu czuwania u chorych z narkolepsją. Brakuje jednak bezpośrednich porównań z innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu, zaś dostępne porównanie z działaniem hydroksymaślanu sodu wykazało, że efektywność tych leków nie różni się;</li> <li>brak danych na temat efektywności ekonomicznej;</li> </ul> <p>zarówno obecna praktyka, jak i założenia wnioskowanego programu terapeutycznego wskazują, że leczeniem mogłaby być objęta tylko bardzo niewielka część szacowanej populacji chorych.</p>
Pitolisant (Wakix®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Wakix® (pitolisant), tabletki powlekane, 4,5 mg, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez i wydawanie leku w aptece na receptę za opłatą ryczałtową, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana we wniosku.</p> <p>Argumentowano, że dostępność dawki 4,5 mg stanowi istotne uzupełnienie procesu terapeutycznego dla chorych dorosłych z narkolepsją z lub bez katapleksji.</p> <p>Argumentowano, że w ocenie występowania nadmiernej senności w czasie dnia (EDS) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT w porównaniu z PLC. Wpływ na czujność i uwagę chorych oceniano z wykorzystaniem testu MWT, a uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność PIT względem MDF oraz na różnicę istotną statystycznie na korzyść PIT w porównaniu do PLC. Nie odnaleziono dowodów naukowych, w których PIT byłby bezpośrednio porównywany z pozostałymi technologiami alternatywnymi, tj. metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu, co stanowi istotne ograniczenie analizy. Porównanie pośrednie PIT z hydroksymaślanem sodu sugeruje uzyskanie zbliżonych klinicznych efektów terapii.</p> <p>Podkreślono, że mając na uwadze niepewność wynikającą ze sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej, zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Wnioskodawcy. Pod uwagę wzięto także rekomendacje kliniczne, które wskazują pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności dziennej w pierwszej linii leczenia.</p> <p>Zwrócono także uwagę na rekomendacje dotyczące finansowania pitolisantu wydane przez zagraniczne organizacje. Podkreślono, że w rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na kliniczną wartość dodaną związaną z zastosowaniem Wakix®, którą oceniano jako umiarkowaną. Negatywne rekomendacje refundacyjne zostały wydane ze względu na brak wykazanych istotnych dodatkowych korzyści płynących z refundacji leku Wakix® lub brak przedłożenia wymaganych dokumentów.</p>
Pitolisant (Wakix®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2022	Negatywna	Dorośli chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Wakix® (pitolisant), tabletki powlekane, 18 mg, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, na warunkach zaproponowanych we wniosku.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Wakix® pod warunkiem jednoczesnego objęcia refundacją Wakix® o dawce 4,5 mg, pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie Wnioskodawcy.</p> <p>Argumentowano, że w ocenie występowania nadmiernej senności w czasie dnia (EDS) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT w porównaniu z PLC. Wpływ na czujność i uwagę chorych oceniano z wykorzystaniem testu MWT, a uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność PIT względem MDF oraz na różnicę istotną statystycznie na korzyść PIT w porównaniu do PLC. Nie odnaleziono dowodów naukowych, w których PIT byłby bezpośrednio porównywany z pozostałymi technologiami alternatywnymi, tj. metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu.</p> <p>Zwrócono także uwagę na rekomendacje dotyczące finansowania pitolisantu wydane przez zagraniczne organizacje. Podkreślono, że w rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na kliniczną wartość dodaną związaną z zastosowaniem Wakix®, którą oceniano jako umiarkowaną. Negatywne rekomendacje refundacyjne zostały wydane ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dokumentów.</p>
Hydroksymaślan sodu (Xyrem®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2021	Pozytywna	Chorzy na narkolepsję z katapleksją	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem® (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: <u>narkolepsja z katapleksją</u>.</p> <p>Jako przyczynę takiej decyzji wskazano, iż u chorych z narkolepsją z katapleksją stosowanie hydroksymaślanu sodu wpływa na zmniejszenie liczby ataków katapleksji, wydłużenie stanu</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>czuwania oraz zmniejszenie częstotliwości napadów senności w porównaniu z placebo, natomiast interwencja ta jest zalecana przez wytyczne europejskie do stosowania w leczeniu nadmiernej senności dziennej, katapleksji oraz w przypadkach zaburzeń snu nocnego. W rekomendacji podkreślono ponadto, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji wnioskowanej technologii dalsze finansowanie produktu Xyrem®, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.</p>

### 3.7.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>16</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.17.2024.7.AKP z dnia 20 listopada 2024 r. dokonano aktualizacji wyszukania dokumentów zawierających rekomendacje finansowe dla analizowanej interwencji. Wyszukanie przeprowadzono w dniu 25.11.2024 r.

W wyniku wyszukania, odnaleziono następujące informacje:

- na stronie HAS odnaleziono dokument w języku francuskim z 2001 roku potwierdzający refundację dla modafinilu w analizowanej populacji chorych, oceny dokonano ponownie w 2011 roku (rozszerzenie wskazania) oraz 2019 roku – podtrzymanie decyzji [HAS 2024].
- na stronie SMC dla modafinilu odnaleziono jedynie informację 2010 roku, że Europejska Agencja Leków zaleciła ograniczenie stosowania produktów leczniczych zawierających modafinil – należy stosować je wyłącznie w leczeniu senności związanej z narkolepsją [SMC 2010].

---

<sup>16</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

---

W wyniku przeszukania nie odnaleziono nowszych rekomendacji dotyczących finansowania modafinilu w analizowanej populacji chorych.

### 3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w leczeniu chorych na nadmierną senność w ciągu dnia związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podział chorych na 3 ww. populacje chorych bezpośrednio wynika z zapisów wytycznych EAN/ESRS/EU-NN 2021.

---

[Redacted text block]

---

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

---

Szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w rozdziale 7.3.

### **3.8. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza**

Narkolepsja jest chorobą znacznie wpływającą na jakość życia chorych [Zawilska 2012]. Zróżnicowany charakter choroby wpływa na codziennie funkcjonowanie chorych w szkole lub w pracy. Jej objawy wpływają też na funkcjonowanie społeczne czy relacje rodzinne [Wierzbicka 2014].

Łagodne nasilenie choroby, błędne rozpoznanie lub późniejsze pojawienie się katapleksji często prowadzą do wydłużenia czasu między wystąpieniem objawów, ich identyfikacją i ostatecznym rozpoznaniem. Dotychczas narkolepsję z katapleksją zazwyczaj rozpoznawano po 10-15 latach od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Z tego powodu większość przypadków dotyczyła osób dorosłych, które musiały zmagać się z utrudnionym funkcjonowaniem przez całe życie [Chakravorty 2003, Zawilska 2012].

Chorzy na narkolepsję często zapadają na krótkie drzemki, a w przypadku braku możliwości odbycia drzemki mogą doświadczać nagłych oraz niemożliwych do pohamowania napadów snu w ciągu dnia [Quinell 2011].

Osoby cierpiące na hipersomnię często tracą zatrudnienie z powodu obniżonej produktywności, a gdy objawy stają się zauważalne dla otoczenia, chorzy mogą być odsuwani od stanowisk pracy, które wymagają interakcji z innymi ludźmi (na przykład nauczyciele, prawnicy, pracownicy działów obsługi klienta). Dodatkowo, osoby dotknięte narkolepsją nie powinny kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn z uwagi na wysokie ryzyko niebezpieczeństwa własnego i innych osób do czasu opanowania EDS. Ogranicza to zdolność chorych do pracy zawodowej i codziennej aktywności. Z ograniczonymi możliwościami zatrudnienia związane są także negatywne dla chorych skutki finansowe [Wierzbicka 2014].

Chorzy na narkolepsją są obciążeni również chorobami współtowarzyszącymi, które wpływają zarówno na ich jakość życia, jak i stanowią znaczne obciążenie ekonomiczne. Pogorszenie jakości życia w narkolepsji jest wyższe lub porównywalne z tym obserwowanym w innych chorobach neurologicznych (np. w padaczkę) [Wierzbicka 2014]. Chorzy ci, w porównaniu z populacją ogółem częściej doświadczają zaburzeń psychicznych, a u 20-30% z nich

---



---

raportuje się objawy depresyjno-lękowe. Znacznym problemem jest również otyłość i zaburzenia metaboliczne, wynikające z niskiej aktywności fizycznej w wyniku nadmiernej senności i długiego czasu spędzanego w łóżku. Chorzy na narkolepsję często wykazują średnio o 10-20% wyższy wskaźnik BMI w porównaniu do populacji ogółem. W tej grupie chorych, cukrzyca typu 2 występuje z częstością 12%, a dyslipidemie są obserwowane o 19% częściej niż w populacji ogółem. Dodatkowo, otyłość zwiększa ryzyko występowania obturacyjnych zaburzeń oddychania w czasie snu, które dotyczą około 28% osób z narkolepsją [MP 2022, Wierzbicka 2014].

Jakość życia chorych na narkolepsję jest bardzo zła, a często znacznie gorsza niż wśród chorych z padaczką. Narkolepsja jest powszechnie określana jako choroba inwalidyzująca. Mimo, iż osoby z narkolepsją są z reguły fizycznie zdrowe, często ich codzienne funkcjonowanie jest znacznie upośledzone. Warto podkreślić, że z uwagi na szczyt zachorowania w wieku młodzieńczym (13-14 r.ż.), narkolepsja wpływa na życie chorego w odniesieniu do edukacji czy relacji społecznych i rodzinnych [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 zwykle leczenia farmakologicznego, z uwagi na przyczynę objawów, która leży w biologicznej dysfunkcji mechanizmów regulujących sen [MP 2022].

Leczenie narkolepsji, z uwagi na zróżnicowany charakter choroby stanowi duże wyzwanie. Terapia chorych z narkolepsją uzależniona jest od prezentowanych objawów: nadmiernej senności, katapleksji i zaburzeń snu nocnego. Obecnie w Polsce nie są dostępne leki, które działałyby na wszystkie objawy narkolepsji jednocześnie. Z powodu konieczności stosowania politerapii, składającej się z leków psychostymulujących, zmniejszających uczucie senności czy leków przeciwdepresyjnych, zwiększa się ryzyko wystąpienia u chorego działań niepożądanych [Pacjent i lekarz 2022]. Dodatkowo, większość ze stosowanych u chorych terapii nie jest zarejestrowana w leczeniu narkolepsji i nie jest również finansowana w Polsce.

Warto zaznaczyć, że obecnie w Polsce w ramach wykazu A nie są refundowane żadne produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu, tj. nadmiernej senności podczas dnia związanej z narkolepsją. Chorzy mają możliwość leczenia pitolisantem we wskazaniu narkolepsja z katapleksją lub bez katapleksji – jest to jedyny objęty finansowaniem ze środków

---

---

publicznych w Polsce lek w leczeniu narkolepsji, stanowiący jednocześnie główny refundowany komparator dla modafinilu [Obwieszczenie MZ]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [Ankieta 2024].

Drugim komparatorem dla modafinilu jest metylofenidat. Jest to lek, którego wskazanie rejestracyjne nie obejmuje EDS / narkolepsji, natomiast jest on aktualnie powszechnie stosowany w polskiej praktyce klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Znajduje to potwierdzenie w ChPL Medikinet®, zgodnie z którym wśród przeciwwskazań do stosowania leku wskazuje się m.in. występowanie w momencie oceny lub w wywiadzie ciężkiej depresji, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii, czy występujące wcześniej zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. [REDACTED]

[REDACTED]

---

[Ankieta 2024, ChPL Concerta®, ChPL Medikinet®, FDA Ritalin® label].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, metylofenidat powinien być stosowany u chorych, u których głównym objawem jest EDS jedynie w przypadku, gdy terapia modafinilem jest nieskuteczna i istnieją przeciwwskazania do leczenia hydroksymaślanem sodu, tzn. wyłącznie w ramach II linii leczenia [EAN/ESRS/EU-NN 2021]. 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.

Leczenie objawowe narkolepsji, może być na tyle skuteczne, że chory będzie mógł dobrze funkcjonować społecznie i zawodowo, a także być w stanie kontrolować objawy choroby. Konieczny jest jednak szerszy dostęp do skutecznych, refundowanych terapii zarejestrowanych w leczeniu narkolepsji i związanej z nią nadmiernej senności podczas dnia. Stwarzałoby to szansę dla chorych, u których dotychczasowe metody leczenia nie przyniosły odczuwalnych rezultatów. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w dziedzinie leczenia zaburzeń snu, w Polsce istnieje silna niezaspokojona potrzeba lecznicza na nowoczesne terapie narkolepsji, dostępne w innych krajach europejskich [Pacjent i lekarz 2022].

**Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji w Polsce jest produkt leczniczy Actimodan® (modafinil).** Modafinil nasila stan czuwania oraz w sposób zależny od dawki przywraca i/lub poprawia poziom i czas trwania czuwania i czujność podczas dnia. Podanie modafinilu

---

powoduje zmiany elektrofizjologiczne wskazujące na wzmożenie czujności oraz poprawę wyników obiektywnych pomiarów zdolności do utrzymania stanu czuwania. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, modafinil w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru, u chorych dorosłych z narkolepsją, u których dominującym objawem jest nadmierna senność w ciągu dnia. Co istotne, modafinil wpływa na występowanie łagodniejszych działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami psychostymulującymi a także charakteryzuje go mały potencjał do nadużywania [MP 2022, ChPL Actimodan®]. Jest to istotne szczególnie w obliczu faktu, że większość chorych dotkniętych nadmierną sennością występującą w przebiegu narkolepsji to ludzie w wieku młodzi, w wieku produkcyjnym, dla których dostęp do skutecznego leczenia o jak najmniejszym działaniu psychotycznym jest kluczowy do możliwie jak najmniej zaburzonego funkcjonowania w społeczeństwie.

---

## 4. Interwencja – modafinil

Produkt leczniczy Actimodan® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 23 grudnia 2020 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

Lek Actimodan® dostępny jest w postaci tabletek niepowlekanych. Każda tabletkę zawiera 100 lub 200 mg modafinilu [ChPL Actimodan®].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Actimodan®**

<b>Kod ATC</b>	N06BA07 – psychoanaleptyki, leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym
<b>Działanie leku</b>	<p>Modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan.</p> <p>W badaniach nieklinicznych modafinil wykazuje słabe lub nieistotne działanie na receptory biorące udział w regulacji stanu snu i czuwania (np. receptory dla adenozyliny, benzodiazepin, dopaminy, GABA, histaminy, melatoniny, noradrenaliny, oreksyny i serotoniny). Modafinil nie hamuje również aktywności cykazy adenylowej, katecholo-O-metylotransferazy, dekarboksylazy kwasu glutaminowego, MAO-A i B, syntazy tlenu azotu, fosfodiesteraz II-VI ani hydroksylazy tyrozynowej. Modafinil nie jest bezpośrednim agonistą receptora dopaminowego, jednakże dane <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> wskazują, że modafinil wiąże się z transporterem dopaminy i hamuje zwrotny wychwyt dopaminy. Nasilające stan czuwania działanie modafinilu jest hamowane przez antagonistów receptora D1/D2, co wskazuje, że ma on pośrednie działanie agonistyczne. U człowieka modafinil w sposób zależny od dawki przywraca i (lub) poprawia poziom i czas trwania czuwania i czujność w ciągu dnia. Podanie modafinilu powoduje zmiany elektrofizjologiczne wskazujące na wzmożenie czujności oraz poprawę wyników obiektywnych pomiarów zdolności do utrzymania stanu czuwania.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Actimodan® jest wskazany do stosowania u dorosłych, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p><b>Dawkowanie – chorzy dorośli</b></p> <p>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.</p> <p><u>Stosowanie przewlekłe</u></p> <p>Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania u poszczególnych chorych, ponieważ długotrwała skuteczność modafinilu nie była oceniana (&gt; 9 tygodni).</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości.</p>

<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Dostępna w aptece na receptę.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza lub pod nadzorem lekarza z odpowiednią wiedzą na temat leczenia nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p><u>Przeciwwskazania</u> do stosowania leku obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>• niekontrolowane, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze;</li> <li>• zaburzenia rytmu serca.</li> </ul> <p>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.</p> <p>Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem lęku.</p> <p>Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem objawów psychotycznych lub maniakalnych (w tym omamów, urojeń, pobudzenia psychoruchowego lub manii).</p> <p>Modafinil należy ostrożnie stosować u chorych ze współistniejącym zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym ze względu na ryzyko epizodu mieszanego i (lub maniakalnego).</p> <p>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.</p> <p>Modafinil nasila stan czuwania, dlatego należy zwracać uwagę na objawy bezsenności.</p> <p>Należy pouczyć chorych, że modafinil nie zastępuje snu i że należy zachowywać odpowiednią higienę snu.</p> <p>Nie można w pełni wykluczyć możliwości rozwoju uzależnienia podczas długotrwałego stosowania. Modafinil należy ostrożnie stosować chorych, u których w wywiadzie stwierdzono zaburzenia psychiczne, nadużywanie alkoholu, leków lub substancji nielegalnych.</p> <p><u>Ciąża:</u> 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.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> jest przeciwwskazane podczas leczenia modafinilem.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:</u> Chorych z sennością o nieprawidłowym nasileniu należy poinformować, że ich poziom czuwania może nie powrócić do normy. Chorych 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.</p> <p>Modafinil może zwiększać własny metabolizm poprzez indukcję aktywności CYP3A4/5.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Okresowo należy kontrolować stan chorego i dokonywać klinicznej oceny konieczności dalszego leczenia.</p>

	<p>Chorych należy monitorować, czy nie powstają u nich <i>de novo</i> lub zaostrzają się wcześniejsze zaburzenia psychiatryczne każdorazowo podczas dostosowania dawki, a następnie w regularnych odstępach w okresie leczenia. Chorzy z dużym zaburzeniem lękowym powinni być leczeni modafinilem wyłącznie w placówce specjalistycznej.</p> <p>Chorych leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania samobójcze.</p> <p>Chorych leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się objawy psychotyczne lub maniakalne.</p> <p>Chorych leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania agresywne lub wrogie.</p> <p>U chorych otrzymujących modafinil należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.</p> <p>Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był ból głowy (kod ICD-10: R51), występujący u około 21% chorych. Ból taki ma zwykle nasilenie łagodne lub umiarkowane, zależne od dawki i ustępuje w ciągu kilku dni.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Actimodan® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Actimodan® i Obwieszczenia MZ



---

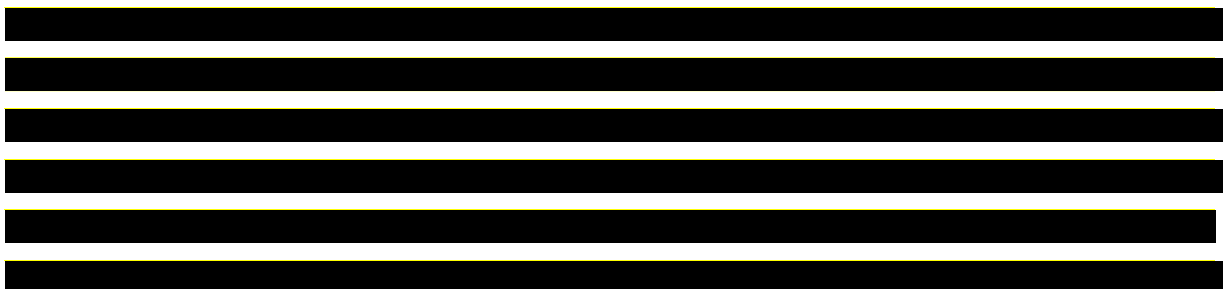
## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy 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.)* [Ustawa 2011 z późn. zm.] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją stosuje się głównie modafinil, pitolisant, hydroksymaślan sodu, metylofenidat, dekstroamfetaminę i solriamfetol. W wytycznych nie precyzuje się jednoznacznie w jakiej kolejności leki te powinny być stosowane. Co istotne, spośród wskazanych opcji terapeutycznych, większość (oprócz modafinilu, pitolisantu i solriamfetolu) nie jest zarejestrowana w Polsce w leczeniu narkolepsji.

Ze względu na brak dostępności polskich wytycznych klinicznych, w celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez.



[Ankieta 2024].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, metylofenidat powinien być stosowany u chorych, u których głównym objawem jest EDS jedynie w przypadku, gdy terapia modafinilem jest nieskuteczna i istnieją przeciwwskazania do leczenia hydroksymaślanem sodu, tzn. wyłącznie w ramach II linii leczenia [EAN/ESRS/EU-NN 2021].

Należy podkreślić, że metylofenidat jest lekiem o działaniu narkotycznym, o wysokim potencjale uzależniającym. Ponadto, profil bezpieczeństwa metylofenidatu jest wysoce niekorzystny – lek ten powoduje wiele działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, czy zaburzenia psychiczne, raportowane były nawet przypadki nagłego zgonu. Co więcej, zgodnie z ChPL Medikinet®, wśród przeciwwskazań do stosowania leku wskazuje się m.in. występowanie ciężkiej depresji, skłonności samobójczych, objawów psychotycznych, ciężkich zaburzeń nastroju, manii w momencie oceny lub w wywiadzie, a także przebyte zaburzenia układu sercowo-naczyniowego.

Metylofenidat jest lekiem powszechnie stosowanym w Polsce u chorych z narkolepsją, dlatego należy go uwzględnić jako komparator dla modafinilu. Istotne jest podkreślenie, że nie jest to lek zarejestrowany w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia.

[Ankieta 2024, ChPL Concerta®, ChPL Medikinet®, FDA Ritalin® label].

Hydroksymaślan sodu nie stanowi komparatora dla modafinilu. Europejska Agencja Leków zatwierdziła produkt leczniczy Xyrem® (hydroksymaślan sodu) do leczenia narkolepsji z katapleksją u dorosłych chorych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat, nie zatwierdziła go

---

natomiast w leczeniu dorosłych i dzieci cierpiących na narkolepsję w wieku powyżej 7 lat w leczeniu EDS lub katapleksji [ASENT 2021, ChPL Xyrem®].

Przedmiotem analizy jest objęcie refundacją produktu leczniczego Actimodan® (modafinil) w zarejestrowanym wskazaniu, tj. w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u dorosłych chorych. Produkt leczniczy Xyrem® (hydroksymaślanu sodu) wskazany jest natomiast w populacji dorosłych chorych cierpiących na narkolepsję z katapleksją [ChPL Actimodan®, ChPL Xyrem®].

Warto również nadmienić, że według najnowszych wytycznych klinicznych, w populacji chorych, u których głównym objawem jest EDS w I. linii leczenia zalecana jest monoterapia z wykorzystaniem MOD, PIT lub solriamfetolu (SOL). W przypadku braku skuteczności takiego leczenia należy rozważyć zmianę na inny lek stosowany w ramach I. linii leczenia lub na lek z II linii leczenia. W ramach drugiej linii leczenia zalecana jest terapia skojarzona – PIT w skojarzeniu z MOD/SOL lub hydroksymaślan sodu w skojarzeniu z dowolnym środkiem wybudzającym: MOD/SOL/PIT/metylofenidat (MPH)/amfetamina (AMPH) lub monoterapia hydroksymaślanem sodu, MPH lub AMPH [ASENT 2021]. Informacje zawarte w wytycznych klinicznych wskazują, na zastosowanie hydroksymaślanu sodu w ramach II. linii leczenia w analizowanej populacji, natomiast MOD wskazywany jest jako opcja terapeutyczna do stosowania w I. linii.

Dodatkowo ze względu na brak polskich wytycznych klinicznych, aby określić aktualne postępowanie lecznicze w Polsce, zwrócono się do Ekspertów klinicznych. [REDACTED]

[Ankieta 2024]. W związku z powyższym hydroksymaślan sodu nie stanowi standardu istniejącej (aktualnej) praktyki medycznej w populacji dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Wnioski sformułowane na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz informacji zawartych w ankietach są zbieżne z informacjami zaprezentowanymi w Raporcie Polskiego Towarzystwa

---

---

Neurologicznego opublikowanego w 2024 roku, w którym wskazano, iż w narkolepsji typu 2 lub w przypadkach narkolepsji typu 1, w których dominuje nadmierna senność w czasie dnia zalecane jest stosowanie leków promujących czuwanie: modafinilu lub pitolisantu lub solriamfetolu. W Raporcie tym wskazano również, że hydroksymaślan sodu oraz solriamfetol nie są w Polsce dostępne, natomiast hydroksymaślan sodu jest sprowadzany dla wybranych kilku chorych w Polsce [Raport PTN 2024].

Podsumowując, hydroksymaślan sodu nie stanowi komparatora dla modafinilu ponieważ nie został zatwierdzony przez EMA do stosowania we wnioskowanej populacji chorych. Aktualne wytyczne kliniczne nie rekomendują go jako opcji I. linii w leczeniu nadmiernej senności u dorosłych chorych, w której stosowany jest MOD. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, że mimo iż leki przeciwdepresyjne mogą być stosowane u chorych z EDS, u których występuje katapleksja, to nie są one optymalną opcją w leczeniu nadmiernej senności i nie należy ich rozważać jako komparatorów dla modafinilu. Są wyłącznie leczeniem komplementarnym stosowanym w celu zniesienia objawów katapleksji. Leki przeciwdepresyjne nie są zarejestrowane oraz finansowane ze środków publicznych w leczeniu narkolepsji, a ich skuteczność i bezpieczeństwo w tym wskazaniu nie zostały w pełni zbadane i udowodnione. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [Ankieta 2024]. Zgodnie z wytycznymi *ESRS/EAN/EU-NN 2021* skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu objawów nadmiernej senności związanej z narkolepsją jest niewielka. Dlatego też leki te nie powinny być stosowane jako główna metoda leczenia EDS. Ponadto leki te mogą powodować szereg działań niepożądanych, szczególnie u młodszych chorych, takich jak: pobudzenie, problemy żołądkowo-jelitowe, bezsenność i zaburzenia seksualne, czego nie wolno lekceważyć podczas wyboru terapii [Franceschini 2021]. Mimo iż leki przeciwdepresyjne mogą być pomocne w leczeniu depresji,

---

---

która często towarzyszy narkolepsji, ich rola w leczeniu objawów typowych dla tej choroby jest ograniczona. Istnieje potrzeba dalszych badań nad wpływem leków przeciwdepresyjnych na objawy narkolepsji, takie jak paraliż senny i halucynacje.

Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono, że komparatorem dla modafinilu w terapii chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **pitolisant i metylofenidat**.

## 5.1. Opis komparatorów

Jako komparatory dla modafinilu uznano pitolisant i metylofenidat, których szczegółową charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Produkt leczniczy *Wakix*® dostępny jest w postaci tabletek zawierających 4,5 mg lub 18 mg pitolisantu.

Ze względu na fakt, iż metylofenidat nie jest zarejestrowany w Polsce u dorosłych chorych z nadmierną sennością z narkolepsją z katapleksją lub bez, jego charakterystykę przedstawiono w oparciu o dokument FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *ChPL Concerta*® / *ChPL Medikinet*®.

Produkt leczniczy *Concerta*® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających 18 mg lub 36 mg metylofenidatu chlorowodoru, produkt leczniczy *Medikinet*® w postaci tabletek 5 mg, 10 mg lub 20 mg, natomiast lek *Ritalin*® dostępny jest w postaci 5, 10 i 20 mg tabletek.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

---

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Pitolisant (Wakix®) Kod ATC: N07XX11; inne leki wpływające na układ nerwowy</p>	<p>Rejestracja w Polsce: 31 marca 2016 r., Bioprojet Pharma.</p>	<p>Pitolisant jest silnie działającym, czynnym po podaniu doustnym antagonistą receptora histaminowego H3/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę autoreceptorów histaminowych poprawia aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholino, noradrenaliny i dopaminy w mózgu.</p>	<p>W Polsce pitolisant wskazany jest do stosowania u dorosłych, w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji.</p>	<p>Zgodnie z ChPL Wakix®, pitolisant należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego chorego na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę;</li> <li>tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę;</li> <li>tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę.</li> </ul> <p>W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek.</p> <p>Produkt leczniczy Wakix® przeznaczony jest do przyjmowania doustnego.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję lub narkolepsję z katapleksją potwierdzoną badaniem polisomograficznym i wielokrotnym testem latencji snu w ośrodku medycyny;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>
<p>Chlorowodorek metylofenidatu (Ritalin®, Concerta®, Medikinet®)***</p>	<p>Produkt leczniczy niezarejestrowany w Polsce</p>	<p>Zgodnie z FDA Ritalin label: metylofenidat blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy</p>	<p>Zgodnie z FDA Ritalin label: wskazany w leczeniu ADHD i narkolepsji.</p>	<p>Zgodnie z FDA Ritalin label: średnia dawka metylofenidatu u chorych dorosłych wynosi 20 do 30 mg/dobę. Lek należy podawać doustnie w dawkach</p>	<p>Lek Concerta® oraz Medikinet® finansowane w Polsce we wskazaniu: zespół</p>

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Kod ATC: N06BA04, sympatykomimetyki działające ośrodkowo</p>	<p>w analizowanym wskazaniu. Dla produktu leczniczego Concerta® (zarejestrowanego do stosowania u wybranych chorych na ADHD (ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi)): Rejestracja w Polsce: 21 lipca 2008 r., Janssen-Cilag International N.V. Dla produktu leczniczego Medikinet® (zarejestrowanego do stosowania u wybranych chorych na ADHD): Rejestracja w Polsce: 16 czerwca 2011 r. / 12 grudnia 2013 r. Medice Arzneimittel Pütter GmbH &amp; Co. KG</p>	<p>do neuronu presynaptycznego i zwiększa uwalnianie tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Zgodnie z ChPL Concerta®: chlorowodorek metylofenidatu jest łagodnym środkiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy. Mechanizm działania leku u chorych na ADHA nie jest nieznanym. Przypuszcza się, że metylofenidat blokuje wychwyty zwrotne noradrenaliny i dopaminy przez neuron presynaptyczny oraz zwiększa uwalnianie tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Zgodnie z ChPL Medikinet®: metylofenidat łagodnie pobudza ośrodkowy układ nerwowy z bardziej zauważalnym wpływem na psychikę niż aktywność ruchową. Jego sposób działania u człowieka nie został do końca poznany, jednak</p>	<p>Zgodnie z ChPL Concerta®: wskazany do stosowania 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. Zgodnie z ChPL Medikinet®: wskazany jako część całościowego programu leczenia ADHD u dzieci w wieku 6 lat i starszych, w przypadkach, kiedy inne środki zaradcze nie są wystarczające.</p>	<p>podzielonych, 2 lub 3 razy dziennie, najlepiej 30 do 45 minut przed posiłkami. Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 60 mg. Chorzy, którzy mają problemy z zaśnięciem, w przypadku gdy lek jest przyjmowany późno w ciągu dnia, powinni przyjąć ostatnią dawkę przed godziną 18. Zgodnie z ChPL Concerta®: zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Concerta® dla chorych obecnie przyjmujących metylofenidat trzy razy na dobę, w dobowej dawce od 15 mg do 45 mg metylofenidatu, W przypadku chorych niestosujących wcześniej metylofenidatu doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Concerta dla pacjentów dotychczas nieprzyjmujących metylofenidatu oraz dla pacjentów przyjmujących inne niż metylofenidat leki pobudzające, wynosi 18 mg raz na dobę. Zgodnie z ChPL Medikinet®: zalecana dobową dawką początkową wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę (np. podczas śniadania i obiadu), zwiększana w razie konieczności co tydzień o 5 do 10 mg na dobę, w zależności od obserwowanej tolerancji i stopnia skuteczności. Nie zaleca się stosowania dawki większej niż 60 mg na dobę. Całkowita dawka dobową powinna być podawana w</p>	<p>nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. r.ż., z poziomem odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych &lt;18 r.ż.</p>

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>przypuszcza się, że działa poprzez pobudzenie korowe oraz prawdopodobnie pobudzenie aktywującego układu siatkowatego.</p>		<p>dawkach podzielonych. Leczenie z zastosowaniem metylofenidatu nie powinno i nie musi być bezterminowe. Leczenie metylofenidatem przerywa się zwykle w czasie pokwitania lub po jego zakończeniu.</p> <p>████████████████████ ████████████████████ ████████████████████</p> <p>Lek ten stosowany jest stale lub doraźnie. Metylofenidat stosowany jest w postaci o natychmiastowym lub zmodyfikowanym uwalnianiu.</p>	

\*jeśli dotyczy

\*\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

\*\*\*w Polsce nie ma dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających metylofenidat we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją lub bez [BIP URPLWMIpB, ChPL Concerta®, ChPL Medikinet®], w związku z powyższym mechanizm działania leku u chorych z narkolepsją oraz zalecane dawkowanie w tym wskazaniu przedstawiono także na podstawie dokumentu *FDA Ritalin label* i wyników przeprowadzonych ankiet



## 6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Mając na uwadze, że narkolepsja od momentu rozpoznania jest chorobą trwającą całe życie, wywiera ona istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie chorych. Kluczowe jest zatem dokonanie oceny występowania poszczególnych objawów, ich nasilenia oraz wpływu na jakość życia chorych z narkolepsją.

Zgodnie z obrazem klinicznym choroby, przedstawionym w rozdziale 3.5, najczęstszymi objawami narkolepsji jest nadmierna senność w czasie dnia oraz katapleksja. Duże znaczenie ma ocena objawów i monitorowanie choroby przez samego chorego z uwagi na pojawianie się epizodów katapleksji czy nadmiernej senności w czasie wykonywania codziennych czynności. W celu oceny nadmiernej senności w czasie dnia, najczęściej wykorzystywaną skalą jest ESS (omówiona dokładnie w rozdziale 3.4). Ważna jest również subiektywna ocena raportowana przez chorego (ang. *patient-reported outcomes*) uwzględniająca częstość epizodów kataleptycznych, ich nasilenia oraz czynników je wyzwalających [Kallweit 2017].

Oprócz subiektywnych, raportowanych przez chorych punktów końcowych, duże znaczenie w ocenie skuteczności leczenia mają też testy obiektywne takie jak MWT, SART, PVT czy MSLT. Testy te umożliwiają ocenę czujności i uwagi w trakcie wykonywania codziennych czynności [Thorpy 2015]. Stanowią one ważne uzupełnienie dla wyników dotyczących

---

punktów końcowych raportowanych przez chorych (szczegółowe omówienie wymienionych wyżej testów zawarto w rozdziale 3.4 oraz 3.5.1).

Z uwagi na zróżnicowany charakter choroby i możliwość występowania u chorych objawów innych niż EDS oraz katapleksja, należy również dokonać oceny innych zaburzeń snu takich jak halucynacje czy paraliż przysenny. Duże znaczenie mają również narzędzia umożliwiające ocenę jakości życia (np. skala EQ-5D), ze względu na fakt, że narkolepsja znacznie wpływa na wiele aspektów życia chorych.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla modafinilu w populacji chorych z EDS związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ocena nadmiernej senności w ciągu dnia (np. skala ESS);
- ocena katapleksji – w przypadku populacji z narkolepsją i katapleksją;
- ocena czujności i uwagi (np. testy MWT, SART, MSLT);
- ocena pozostałych objawów narkolepsji (porażenie przysenne, halucynacje, omamy i in.);
- ocena ogólnego stanu zdrowia (np. skala CGI-C);
- jakość życia związana z chorobą (np. skala EQ-5D);
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji [Wytyczne AOTMiT].

---

---

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

---

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] i *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

## 7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Actimodan*®, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 9.**  
**Schemat PICOS**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	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.
<b>Interwencja</b>	Modafinil stosowany zgodnie z <i>ChPL Actimodan</i> ®. <b>Dawkowanie</b> 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. <b>Stosowanie przewlekłe</b> Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania u poszczególnych chorych. <b>Sposób podania</b> Stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości.	Inna niż modafinil.
<b>Komparatory<sup>20</sup></b>	<b>Pitolisant</b> 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"> <li>tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę;</li> <li>tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę;</li> </ul>	Niezgodne z założeniami.

<sup>20</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę.</li> </ul> <p>W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią chorego na lek.</p> <p><b>Metylofenidat</b> Dawkowanie zgodne z <i>FDA Ritalin label</i><sup>21</sup> oraz odpowiedziami ekspertów klinicznych.</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"> <li>jakość życia związana z chorobą;</li> <li>ocena nadmiernej senności w ciągu dnia;</li> <li>ocena czujności i uwagi;</li> <li>ocena nasilenia objawów narkolepsji;</li> <li>ocena czasu trwania snu;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> zakładano także uwzględnienie wyników z analiz <i>post-hoc</i>, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>	Niezgodne z 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>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania II fazy.

<sup>21</sup> 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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>22</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe <b>Komentarz:</b> 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.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
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.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

<sup>22</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

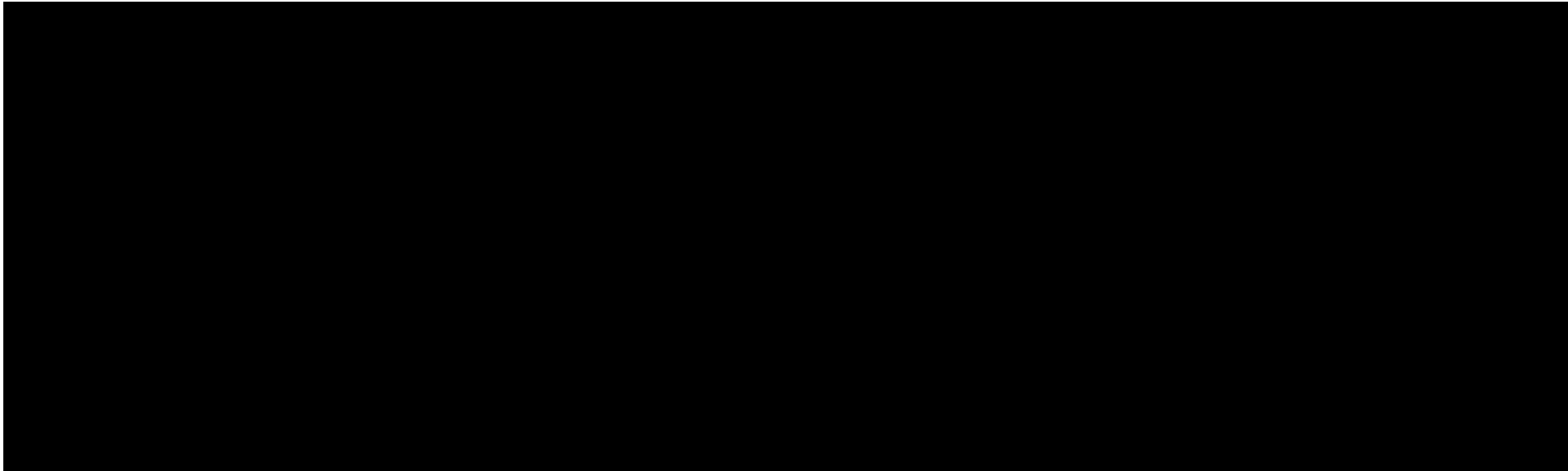
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

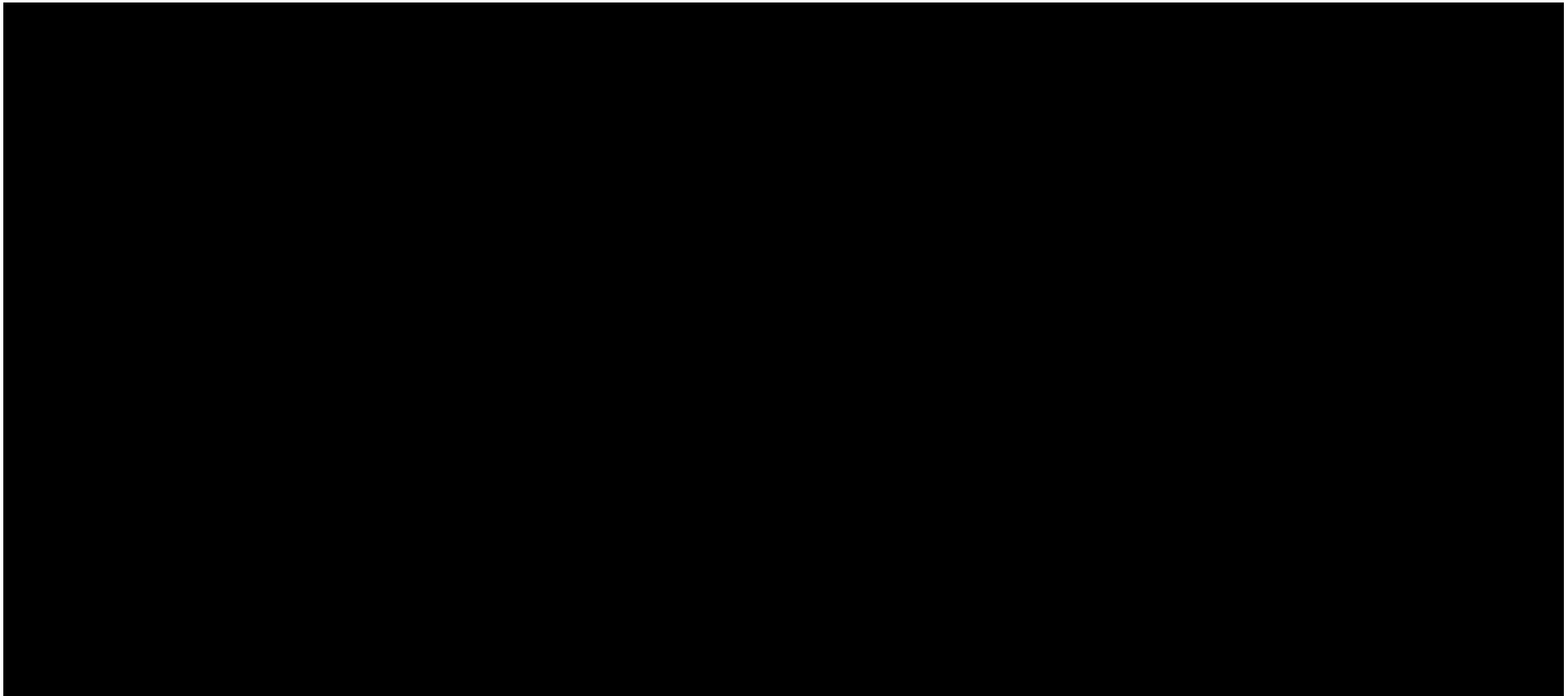
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

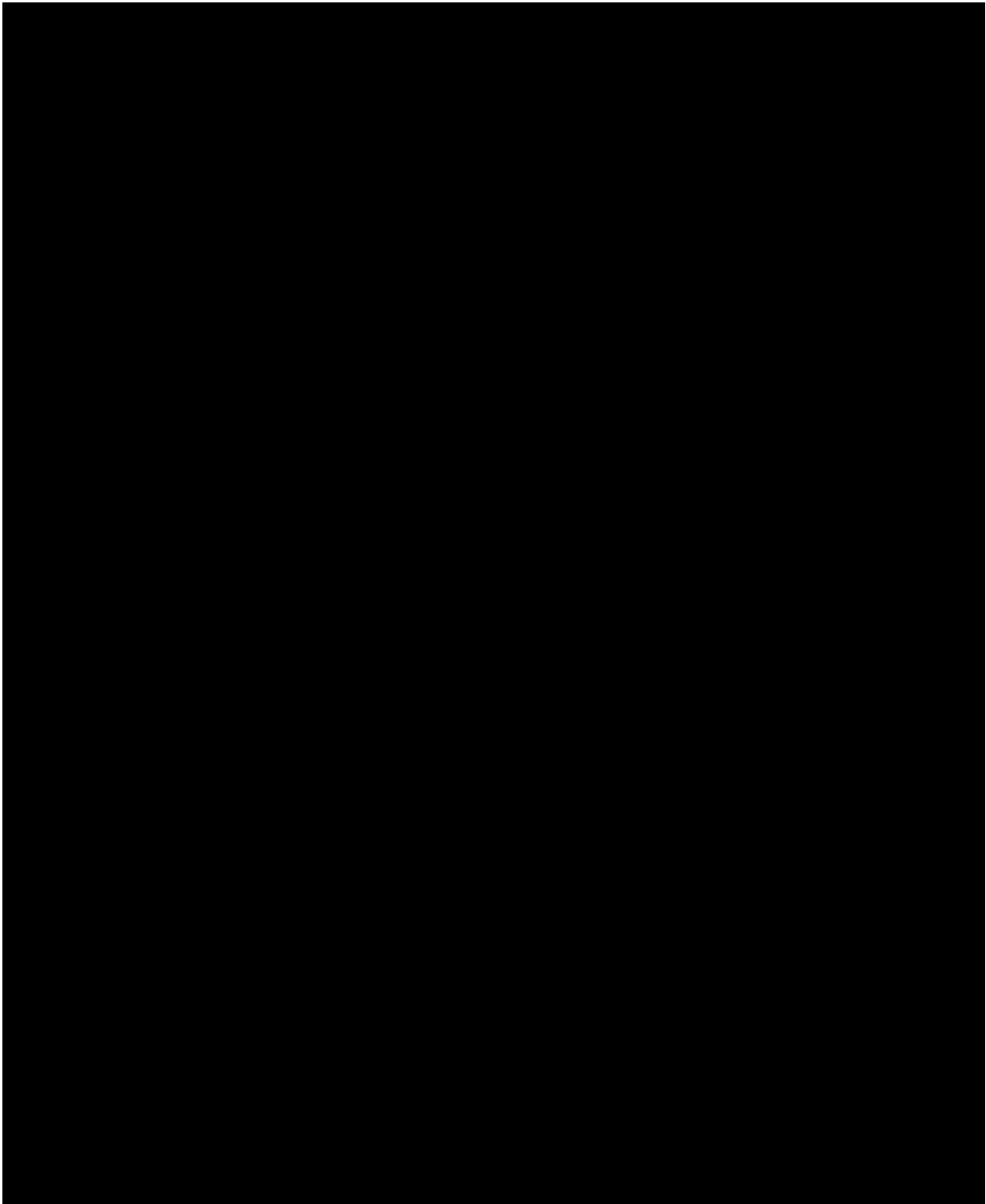
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



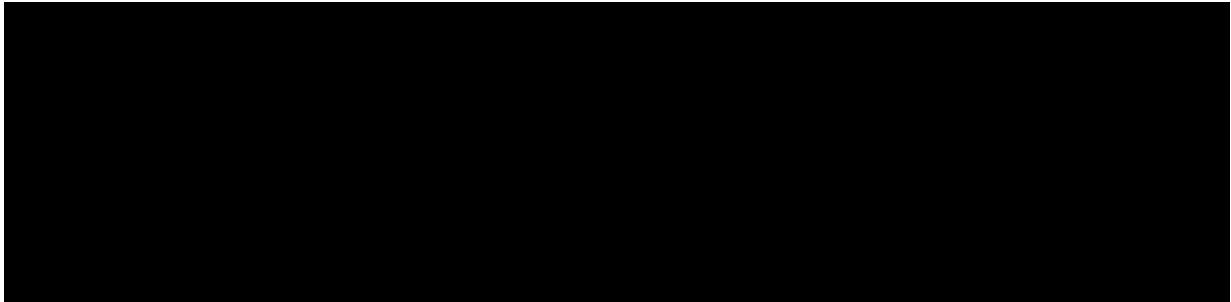
---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

---



---

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne narkolepsji według ICSD-3.....	21
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne narkolepsji według DSM-5 .....	22
Tabela 3. Charakterystyka testów MWT, SART oraz PVT .....	27
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych oraz zaleceń dotyczących leczenia nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez.....	36
Tabela 5. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce .....	48
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	53
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Actimodan® .....	66
Tabela 8. Charakterystyka komparatorów .....	74
Tabela 9. Schemat PICOS .....	81
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	84

---



## 9. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AASM 2021	Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. <i>Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline</i> . J Clin Sleep Med. 2021;17(9):1881-1893
[REDACTED]	[REDACTED]
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT Modafinil 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację</i> , Warszawa 2019, 1-46
ASENT 2021	Franceschini C., Pizza F., Cavalli F. i in., A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. Neurotherapeutics [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023]; 18 (1): 6–19.
AWA Wakix®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, Analiza weryfikacyjna nr: OT.423.0.3.2023
BIP URPLWMIpB	Biuletyn Informacji Publicznej, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/produkty-lecznicze/2024">https://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/produkty-lecznicze/2024</a> (data dostępu: 08.08.2024 r.)
Chakravorty 2003	Chakravorty S. S., Rye D. B., <i>Narcolepsy in the Older Adult Epidemiology, Diagnosis and Management</i> , Drugs Aging 2003, 20 (5): 361-376
ChPL Actimodan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan® <a href="https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43870/characteristic">https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43870/characteristic</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
ChPL Concerta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Concerta® <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Concerta_tabl_przedl_uwaln_36mg.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Concerta_tabl_przedl_uwaln_36mg.pdf</a> (data dostępu: 18.07.2024 r.)
ChPL Wakix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wakix-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wakix-epar-product-information_en.pdf</a> (data dostępu: 18.07.2024 r.)
ChPL Medikinet®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medikinet® <a href="https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17598/characteristic">https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17598/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Sunosi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunosi® <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Selgres®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Selgres® <a href="https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8489/characteristic">https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8489/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Atomoksetyna Medice®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atomoksetyna Medice® <a href="https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39792/characteristic">https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39792/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Edronax®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Edronax® <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9832/leaflet">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9832/leaflet</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Deprata®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Deprata® <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36471/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36471/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Alventa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alventa® <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17620/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17620/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Andepin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Andepin® <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12369/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12369/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Fevarin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fevarin® <a href="https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2419/characteristic">https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2419/characteristic</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Anafranil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anafranil® <a href="http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-20_anafranil_sr_75_spc.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-20_anafranil_sr_75_spc.pdf</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
ChPL Doxepin Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxepin Teva® <a href="http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-07_doxepin_teva_smpc_01.03.2012_clean.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-07_doxepin_teva_smpc_01.03.2012_clean.pdf</a> (data dostępu: 05.06.2024 r.)
Davidson 2022	Davidson R.D., Biddle K., Nassan M. I in., The impact of narcolepsy on social relationships in young adults, <i>Journal of Clinical Sleep Medicine</i> 2022, 18 (12)
ESS 2018	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Skala Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale - ESS)</i> , <a href="http://www.seninstytut.pl/skala_sennosci_epworth.html">http://www.seninstytut.pl/skala_sennosci_epworth.html</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
FDA Ritalin label	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, Ritalin®, Ritalin®, 2023</i> , <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/010187s092s096lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/010187s092s096lbl.pdf</a> (data dostępu: 29.07.2024 r.)
Franceschini 2021	Franceschini C., Pizza F., Cavalli F., Plazzi G. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. <i>Neurotherapeutics</i> (2021) 18:6–19
Gandhi 2021	Gandhi K. D., Mansukhani M. P., Silber M. H. i in., Excessive daytime sleepiness: a clinical review, In <i>Mayo Clinic Proceedings</i> (Vol. 96, No. 5, pp. 1288-1301). Elsevier 2021.
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf</a> (data dostępu: 22.07.2024 r.)
ICSD-3-TR 2023	International Classification of Sleep Disorders Third Edition, Text Revision, Summary of Diagnostic Criteria Changes, 2023
Jakubiak 2017	Jakubiak G. K., Kamiński P. K., <i>Pitolisant jako pierwsza realizacja kliniczna nowej koncepcji leczenia narkolepsji</i> , <i>Farmacja Współczesna</i> 2017, 10: 72-77
Kallweit 2017	Kallweit, U., Schmidt, M., Bassetti C. L., <i>Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment</i> , <i>J Clin Sleep Med</i> 2017, 13 (5): 737-744
Lammers 2022	Lammers G.J.. <i>Drugs Used in Narcolepsy and Other Hypersomnias</i> , <i>Sleep Med Clin.</i> 2022, (3):399-405 <a href="https://www.google.com/books?hl=pl&amp;lr=&amp;id=ZtOLEAAAQBAJ&amp;oi=fnd&amp;pg=P">https://www.google.com/books?hl=pl&amp;lr=&amp;id=ZtOLEAAAQBAJ&amp;oi=fnd&amp;pg=P</a>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	A399&ots=n04W1F61cl&sig=vEnkEdMKS67HpZVdHSkKyxkiGVk (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Maski 2022</i>	Maski K., Mignot E., Plazzi G. i in., Disrupted nighttime sleep and sleep instability in narcolepsy. <i>Journal of Clinical Sleep Medicine</i> 2022, 18(1), 289-304.
<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, <i>Medycyna Praktyczna</i> 2023
<i>MP 2012</i>	Medycyna Praktyczna, <a href="https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/bezsennosc/71407,hipersomnie-nadmierna-sennosc">https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/bezsennosc/71407,hipersomnie-nadmierna-sennosc</a> (data dostępu: 07.07.2024 r.)
<i>MSLT 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (MSLT)</i> , <a href="http://www.sen-institut.pl/slownik/pokaz/44.html">http://www.sen-institut.pl/slownik/pokaz/44.html</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Muller 2021</i>	Müller S., Branes A., Knierim J. i in., <i>Epidemiology, Diagnostics, and Treatment of Narcolepsy in Germany: The DORMIO Study</i> , <i>J Sleep Med</i> 2021;18(2):88-99
<i>MWT 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Odpłatne badania snu, EEG i potencjałów wywołanych</i> , <a href="http://www.sen-institut.pl/BadaniaSnu.html">http://www.sen-institut.pl/BadaniaSnu.html</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Narkolepsja 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Co to jest narkolepsja?</i> , <a href="http://www.sen-institut.pl/narkolepsja_q1.html">http://www.sen-institut.pl/narkolepsja_q1.html</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Obwieszczenie MZ</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r.
<i>Orphanet 2024</i>	<a href="https://www.orpha.net/en/disease/detail/2073?name=narcolepsy&amp;mode=name">https://www.orpha.net/en/disease/detail/2073?name=narcolepsy&amp;mode=name</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Pacjent i lekarz 2022</i>	Wierzbicka A., Nowatorskie leczenie narkolepsji szansą dla chorych, <i>Pacjent i lekarz</i> 2022, <a href="https://pacjentilekarz.pl/nawatorskie-leczenie-narkolepsji-szansa-dla-chorych/">https://pacjentilekarz.pl/nawatorskie-leczenie-narkolepsji-szansa-dla-chorych/</a> (data dostępu: 18.07.2024 r.)
<i>PSG 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>Badanie polisomnograficzne</i> , <a href="http://www.sen-institut.pl/badaniepolisomnograficzne.html">http://www.sen-institut.pl/badaniepolisomnograficzne.html</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Quinell 2011</i>	Quinnell T. G. (tłum.: Górnicz M.), <i>Narkolepsja, samoistna nadmierna senność i pokrewne schorzenia</i> , <i>Clinical Medicine</i> 2011, 11 (3): 282-286, <a href="https://podyplomie.pl/medycyna/10669,narkolepsja-samoistna-nadmierna-sennosc-i-pokrewne-schorzenia">https://podyplomie.pl/medycyna/10669,narkolepsja-samoistna-nadmierna-sennosc-i-pokrewne-schorzenia</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Raport PTN 2024</i>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <i>NEUROLOGIA W POLSCE Stan obecny i perspektywy rozwoju</i> , 2024
<i>Rozporządzenie MZ 2023</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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Rozpoznanie narkolepsji 2018</i>	Ośrodek Medycyny Snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii, <i>W jaki sposób rozpoznaje się narkolepsję?</i> , <a href="http://www.sen-instytut.pl/narkolepsja_q8.html">http://www.sen-instytut.pl/narkolepsja_q8.html</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Ruoff 2016</i>	Ruoff C., Rye D., <i>The ICSD-3 and DSM-5 Guidelines for Diagnosing Narcolepsy: Clinical Relevance and Practicality</i> , Curr Med Res Opin 2016,1-12 [Epub ahead of print]
<i>Scammell 2023</i>	Scammell T., Benca R., MD, Eichler A., Treatment of narcolepsy in adults, <a href="https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-narcolepsy-in-adults">https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-narcolepsy-in-adults</a> (data dostępu: 17.07. 2024 r.)
<i>Skalski 2017</i>	Skalski M. (red), <i>Zaburzenia snu i czuwania, DSM-5, American Psychiatric Association</i> , Edra Urban & Partner, Wrocław 2017
<i>Slater 2012</i>	Slater G., Steier, J., Excessive daytime sleepiness in sleep disorders, Journal of thoracic disease 2012, 4(6), 608.
<i>Słowik 2023</i>	Słowik J.M., Collen J.F., Yow A.G, <i>Narcolepsy</i> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459236/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459236/</a> (data dostępu: 17.07.2024 r.)
<i>Thormann 2014</i>	Thomann J., Baumann C. R., Landolt H.-P., Werth E., <i>Psychomotor Vigilance Task Demonstrates Impaired Vigilance in Disorders with Excessive Daytime Sleepiness</i> , J Clin Sleep Med 2014, 10 (9): 1019-1024
<i>Thorpy 2015</i>	Thorpy M. J., Dauvilliers Y., <i>Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy</i> , Sleep Medicine 2015, 16: 9-18
<i>Ustawa 2011</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.)
<i>Van Schie 2012</i>	Van Schie M. K., Thijs R. D., Fronczek R. i in., <i>Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness</i> , J. Sleep Res 2012, 21: 390-395
<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, ang. health technology assessment)</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
<b>Wytyczne</b>	
<i>AASM 2021</i>	Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. <i>Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline</i> . J Clin Sleep Med. 2021;17(9):1881-1893
<i>ASENT 2021</i>	Franceschini C., Pizza F., Cavalli F., Plazzi G., <i>A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy</i> , Neurotherapeutics (2021) 18:6–19
<i>ESRS/EAN/EU-NN 2021</i>	Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L i in., <i>European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children</i> . Eur J Neurol. 2021
<i>Kwon 2024</i>	Kwon Y., Gami A.S., Javaheri S., i in., <i>Cardiovascular Risks in People With Narcolepsy: Expert Panel Consensus Recommendations</i> , J Am Heart Assoc. 2024;13:e035168

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Morse 2024</i>	Morse A.M., Bogan R.K., Roy A., Thorpy M.J., Dosing Optimization of Low-Sodium Oxybate in Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia in Adults: Consensus Recommendations, <i>Neurol Ther</i> (2024) 13:785–807
<i>UpToDate 2024</i>	Scammell T., Benca R., Eichler A., Treatment of narcolepsy in adults, UpToDate 2024, <a href="https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-narcolepsy-in-adults#disclaimerContent">https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-narcolepsy-in-adults#disclaimerContent</a> (data dostępu: 25.07.2024 r.)
<b>Rekomendacje</b>	
<i>HAS 2024</i>	Haute Autorité de Santé, MODIODAL (modafinil), <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982856/fr/modiodal-modafinil">https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982856/fr/modiodal-modafinil</a> , (data dostępu: 25.11.2024 r.)
<i>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Vigil® 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 15/2019 z dnia 10 kwietnia 2019 roku Prezesa Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum), tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg, Modalert (modafinilum), tabl. 200 mg, we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny</i>
<i>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Wakix® 2022</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 37/2022 z dnia 20 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Wakix, Pitolisant, tabletki powlekane, 18 mg, 30 tabl., kod GTIN: 03760254600377, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez</i>
<i>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Wakix® 2023</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 55/2023 z dnia 30 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Wakix, Pitolisantum, tabletki powlekane, 4,5 mg, 30 tabl., kod GTIN: 03760254600360, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez</i>
<i>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Xyrem® 2021</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 124/2021 z dnia 12 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją</i>
<i>SMC 2010</i>	Scottish Medicines Consortium, modafinil (Provigil), <a href="https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/modafinil-provigil-fullsubmission-6303/">https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/modafinil-provigil-fullsubmission-6303/</a> , (data dostępu: 25.11.2024 r.)
<i>Stanowisko RK Vigil® 2010</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna, <i>Stanowisko nr 10/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie finansowania modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomni idiopatycznej, w ramach wykazu leków refundowanych</i>
<i>Stanowisko RK Vigil® 2008</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna, <i>Stanowisko nr 67/18/2008 z dnia 28 listopada 2008 r. w sprawie finansowania modafinilu (Vigil®) w leczeniu narkolepsji i hipersomni idiopatycznej, w ramach programu terapeutycznego oraz wykazu leków refundowanych</i>