



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Actimodan (modafinil)  
we wskazaniu:**

Leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją  
z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.17.2024

Data ukończenia: 15 stycznia 2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., Bioprojet Pharma).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., Bioprojet Pharma.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AASM</b>	American Academy of Sleep Medicine
<b>AD</b>	Lek przeciwdepresyjny
<b>ADHD</b>	zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AMPH</b>	pochodne amfetaminy
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASENT</b>	American Society for Experimental Neurotherapeutics
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CGI-C</b>	Skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CLO</b>	klomipramina
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUP</b>	tz. „program współczucia” umożliwiający chorym wczesny dostęp do leku (przed uzyskaniem zgody na dopuszczenie do obrotu) (ang. compassionate use program )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCR</b>	dobowy wskaźnik epizodów katapleksji
<b>DDD</b>	określona dawka dobowy / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DNS</b>	zaburzony sen nocny
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EDS</b>	nadmierna senność w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego
<b>EQ-5D</b>	europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire)
<b>ESRS</b>	European Sleep Research Society
<b>ESS</b>	Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale)
<b>EU-NN</b>	European Narcolepsy Network
<b>FAERS</b>	Adverse Event Reporting System

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GSD</b>	geometryczne odchylenie standardowe (ang. geometric standard deviation)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LXB</b>	hydroksymaślan sodu o niższej zawartości sodu
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich
<b>MET</b>	metylofenidat
<b>MOD</b>	modafinil
<b>MSLT</b>	Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu
<b>MWT</b>	Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania (ang. Maintenance of Wakefulness Test)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NS</b>	narkopelsja
<b>OBS</b>	czas obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OSS</b>	ogólny wynik bezpieczeństwa (ang. Overall Safety Score)
<b>PGO</b>	skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności (ang. Patient Global Opinion on Efficacy)
<b>PIT</b>	pitolisant
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSG</b>	badanie polisomnograficzne (ang. polysomnography)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference);
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>rR</b>	współczynnik częstości (ang. rate ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RWE</b>	rzeczywista praktyka kliniczna
<b>SART</b>	test podtrzymania uwagi (ang. Sustained Attention to Response Test)
<b>SEL</b>	selegilina
<b>SF-36</b>	Krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOL</b>	solriamfetol
<b>SXB</b>	hydroksymaślan sodu
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 960)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>VEN</b>	wenlafaksyna
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WHO UMC</b>	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. World Health Organization Upsala Monitoring Centre)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WPA</b>	środki wybudzające
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41

---

4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	49
5.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>51</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	60
6.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>71</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>74</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.10.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3641.2024.5.KKL  
PLR.4500.3640.2024.4.KKL

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 100 szt., GTIN: 05909991443856
    - Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 30 szt., GTIN: 05909991443849
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 100 szt. –
  - Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 30 szt. –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

---

Wnioskodawca

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.3641.2024.5.KKL oraz PLR.4500.3640.2024.4.KKL (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 100 szt., GTIN: 05909991443856,
- Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 30 szt., GTIN: 05909991443849

we wskazaniu: Leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.11.2024 r., znak OT.423.0.17.2024.7.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.12.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKCYJA], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza problemu decyzyjnego. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDAKCYJA], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDAKCYJA], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza ekonomiczna. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDAKCYJA], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDAKCYJA], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Uzupełnienie analiz HTA. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN *</b>	Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 100 szt., GTIN: 05909991443856, Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 30 szt., GTIN: 05909991443849
<b>Kod ATC</b>	N06BA07 Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym
<b>Substancja czynna</b>	Modafinilum
<b>Droga podania</b>	Doustna (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm (mechanizmy) pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan. 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 in vivo i in vitro 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.
<b>Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy
<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 pacjenta przez lekarza oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie. U pacjentów z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów, ponieważ długotrwała skuteczność modafinilu nie była oceniana (> 9 tygodni).

Źródło: ChPL Actimodan

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	23.12.2020 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Actimodan wskazany jest do stosowania u dorosłych, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Actimodan

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Actimodan nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, natomiast modafinil (produkty lecznicze Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, Modalert) był oceniany przez Agencję w 2019 roku w ramach procedury importu docelowego we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Leki te we wskazaniach narkolepsja oraz narkolepsja z katapleksją zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Przejrzystości<sup>1</sup> oraz uzyskały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT<sup>2</sup>. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów leczniczych zawierających modafinil**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2019 z dnia 11 marca 2019 roku (nr zlecenia w BIP Agencji: 013/2019)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> 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><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>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 są niewystarczające, aby przeważać nad ryzykiem, a stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako niekorzystny. W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie produktów zawierających modafinil w leczeniu narkolepsji i niefinansowanie w pozostałych wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 15/2019 z dnia 10 kwietnia 2019 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 013/2019)</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie 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: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje 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, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Wyniki metaanalizy obejmującej pacjentów z narkolepsją (Lehert 2018) w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS).</p> <p>Wyniki dotyczące katapleksji towarzyszącej narkolepsji są niejednoznaczne. Według przeglądu Lehert 2018 metaanaliza badań RCT nie wykazała wpływu leczenia modafinilem na objawy katapleksji. Natomiast w przeglądzie Kallweit 2017, do którego włączano także dowody naukowe niższej jakości, u pacjentów przyjmujących modafinil obserwowano pewną poprawę łagodnej katapleksji (związaną z poprawą nadmiernej senności w ciągu dnia, EDS).</p> <p>Według autorów odnalezionych przeglądów systematycznych terapia modafinilem była generalnie dobrze tolerowana zarówno w przypadku narkolepsji (Kallweit 2017, Lehert 2017), jak i hipersomnii (Sowa 2016), czy w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego (Kuan 2016). Wyniki metaanalizy badań RCT wskazują na zrównoważony profil bezpieczeństwa i skuteczności w narkolepsji (Lehert 2018). Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów z narkolepsją obejmowały ból głowy, nudności, nerwowość/niepokój, bezsenność (Kallweit 2017), podobnie u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (Kuan 2016).</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi modafinil, oprócz leczenia behawioralnego (regularny czas snu nocnego, zaplanowanie drzemek w ciągu dnia), zalecany jest jako pierwsza linia leczenia nadmiernej senności dziennej i narkolepsji. Odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne (francuskie, australijskie i nowozelandzkie) dotyczące finansowania modafinilu w leczeniu narkolepsji.</p> <p>Uproszczona analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że koszty refundacji produktów leczniczych zawierających modafinil mogą wynieść od ok. 3,4 mln zł do ok. 19,3 mln zł rocznie w zależności przyjętego wariantu analizy. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań, ponieważ wysokość wydatków NFZ jest zależna od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji, a rzeczywiste zapotrzebowanie na lek uzależnione jest kilku czynników, m.in. od zróżnicowanego sposobu dawkowania leków.</p>

<sup>1</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/013/SRP/U\\_10\\_80\\_190311\\_s\\_18\\_5\\_lekow\\_modafinilum\\_import.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/013/SRP/U_10_80_190311_s_18_5_lekow_modafinilum_import.pdf)

<sup>2</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/013/REK/RP\\_15\\_2019\\_modafinilum.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/013/REK/RP_15_2019_modafinilum.pdf)

Dodatkowo w 2022 roku (zlecenie nr 145/2021 w BIP AOTMiT<sup>3</sup>) oraz w 2023 roku (zlecenie nr 17/2023 w BIP AOTMiT<sup>4</sup>) w analogicznym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, oceniano w ramach wniosków refundacyjnych produkty lecznicze Wakix (pitolisant). W 2022 roku dla prezentacji leku Wakix zawierającej 18 mg w tabletkę wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 35/2022 z dnia 19 kwietnia 2022 roku) oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 37/2022 z dnia 20 kwietnia 2022 r.). Natomiast w 2023 roku, w tym samym wskazaniu, dla prezentacji leku Wakix zawierającej 4,5 mg w tabletkę wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 57/2023 z dnia 29 maja 2023 roku) pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto wnioskowanego leku lub zastosowania RSS zwiększającego efektywność kosztową oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 55/2023 z dnia 30 maja 2023 r.) pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Ponadto w 2021 roku (zlecenie nr 155/2021 w BIP AOTMiT<sup>5</sup>) w ramach procedury importu docelowego w AOTMiT oceniany był produkt leczniczy Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu narkolepsja z katapleksją. Lek otrzymał wówczas pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 124/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 124/2021 z dnia 12 listopada 2021 r.).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 100 szt. – ██████████ Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 30 szt. – ██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	Ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Brak

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt Actimodan jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Actimodan w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów za odpłatnością ryczałtową. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Actimodan zakładają finansowanie go w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

##### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

<sup>3</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7542-145-2021-zlc?highlight=WyJ3YWtpeCJd>

<sup>4</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8011-17-2023-zlc?highlight=WyJ3YWtpeCJd>

<sup>5</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7562-155-2021-zlc>

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10: G47.4 – narkolepsja i katapleksja<sup>6</sup>

Narkolepsja jest chorobą należącą do hypersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Cechuje się występowaniem nadmiernej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych.

Katapleksja polega na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości. Do czynników wyzwalających należą gniew, śmiech, zaskoczenie, wysiłek fizyczny.

Termin paraliż przysenny oznacza porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się. Omamy hipnagogiczne to żywe marzenia sennie, które występują w czasie zasypiania, natomiast omamy hipnopompiczne pojawiają się w półśnie przed wybudzeniem. Omamy mogą mieć charakter wzrokowy, słuchowy lub czuciowy.

### Rozpoznanie

Klasyfikacja zaburzeń snu rozróżnia dwa typy narkolepsji:

- typ I (narkolepsja z katapleksją lub narkolepsja bez katapleksji, ale z obniżonym poziomem hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym)
- typ II (narkolepsja bez katapleksji z prawidłowym lub niepotwierdzonym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego poziomem hipokretyny)

Według zaleceń ICSD-3, u pacjenta z podejrzeniem narkolepsji należy wykonać badanie PSG, na podstawie którego ocenia się długość snu nocnego, jego strukturę oraz obecność zaburzeń, mogących powodować hypersomnię (np. bezdechu sennego). W dniu następującym po badaniu PSG zaleca się wykonanie badania MSLT, w czasie którego na podstawie pięciokrotnego zapisu ocenia się średnią latencję snu oraz występowanie zaśnięcia stadium REM (ang. sleep onset REM period, SOREMP). Kryteria diagnostyczne narkolepsji są spełnione, gdy średnia latencja snu jest krótsza niż 8 min, a w co najmniej dwóch testach wystąpi SOREMP. W przypadku narkolepsji z katapleksją badanie MSLT może być zastąpione badaniem poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w przypadkach narkolepsji bez katapleksji oznaczenie poziomu hipokretyny jest traktowane jako różnicujące typ I narkolepsji od typu II.

### Etiologia

W oparciu o zgromadzone dotychczas dane uważa się, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w sporadycznej narkolepsji, ale nie są wystarczające do wywołania choroby

### Epidemiologia

Ogólna częstość występowania narkolepsji z katapleksją wynosi 0,02–0,18%, z pewnymi różnicami między określonymi populacjami. Częstość występowania narkolepsji w populacji ogólnej USA i większości państw europejskich ocenia się na ok. 50/100 tys. osób, szacunkowo na narkolepsję w Polsce choruje zatem 15–20 tys. osób. Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na wiek adolescencji (druga dekada życia). Prawdopodobnie nieco częściej występuje u mężczyzn, w porównaniu z kobietami.

### Objawy kliniczne, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy narkolepsji można podzielić na dwie kategorie:

- Niemożność konsolidacji czuwania i snu – nadmierna senność w ciągu dnia, epizody snu w ciągu dnia, fragmentacja snu nocnego.
- Zaburzenia snu REM – wystąpienie fazy REM na początku snu (sleep onset REM – SOREMP), katapleksja, omamy przysenne, porażenie przysenne.

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym należy podkreślić, że katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą,

<sup>6</sup> Zdaniem jednego ekspertów w polskiej praktyce klinicznej pacjenci mają też wpisywane rozpoznanie G47.1 - Zaburzenia z nadmierną sennością [hypersomniam] (patrz rozdz. 3.4.2)

która wpływając na większość aspektów życia pacjenta, w tym naukę, aktywność zawodową, uprawianie sportu, życie rodzinne i towarzyskie, prowadzi do wielopłaszczyznowej niepełnosprawności.

Napad katapleksji trwa zwykle kilka-kilkanaście sekund, rzadko kilka minut. Zmniejszenie napięcia może obejmować wszystkie grupy mięśni poprzecznie prążkowanych (z wyjątkiem mięśni oddechowych i gałkoruchowych) lub tylko niektóre partie mięśni; częściej twarzy, zuchwy i szyi niż rąk i nóg. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane. Najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, zuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymany przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów.

Źródło: OT.423.0.3.2023.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy SWIAD za lata 2019 – 2023 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: G47.1, G.47.4 oraz G.47. Zarejestrowano 17 pacjentów z rozpoznaniem G.47.1 oraz 16 pacjentów z rozpoznaniem G47.4. Rozpoznanie G47 jest zbyt szerokie, co uniemożliwia wyodrębnienie populacji, która została wskazana we wniosku. Dostępne dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację populacji docelowej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem Zaburzenia z nadmierną sennością (IC-10: G.47.1), narkolepsja i katapleksja (IC-10: G47.4) oraz zaburzenia snu (IC-10: G47 (źródło: baza SWIAD)).**

Pacjenci (unikalne numery id)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>G47.1 Zaburzenia z nadmierną sennością</b>	2	5	1	2	0	1	3	3
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>G47.4 Narkolepsja i katapleksja</b>	3	2	3	1	1	2	3	1
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>G47 Zaburzenia snu</b>	69 514	71 355	74 106	80 724	86 212	95 671	103 076	130 620

Według danych CeZ w okresie od lipca 2024 r. do 08.01.2025 r. z refundacji produktu leczniczego Wakix (pitolisantrum) skorzystało 95 osób we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję lub narkolepsję z katapleksją potwierdzoną badaniem polisomograficznym i wielokrotnym testem latencji snu w ośrodku medycyny snu. Leki zawierające metylofenidat (Concerta, Medikinet) stosuje się w leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i refundacja obejmuje to wskazanie. Z tego względu leki zawierające metylofenidat nie mogą być uwzględnione w oszacowaniu liczebności wnioskowanej populacji ani w prognozowaniu wielkości refundacji dla wskazania określonego we wniosku. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Dane dotyczące aktualnej refundacji produktów leczniczych Wakix, Concerta oraz Medikinet (źródło: baza CEZ).**

Lek	Substancja	GTiN refundowany	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba opakowań	Kwota refundacji
<b>Wakix</b>	pitolisantrum	3760254600377	49	298	291 001
<b>Wakix</b>		3760254600360	46	106	106 346
<b>Concerta</b>	Methylphenidati hydrochloridum	5909990655021	5 431	22 470	1 030 178
<b>Concerta</b>		5909990655038	3 896	21 160	1 770 582
<b>Medikinet</b>		5909990652198	10 596	47 277	1 214 445
<b>Medikinet</b>		5909990652204	3 296	21 050	771 334
<b>Medikinet CR</b>		5909990652235	25 781	108 288	3 250 914
<b>Medikinet CR</b>		5909990652242	16 515	81 228	5 079 104
<b>Medikinet CR</b>		5909990652259	5 628	30 493	2 617 770
<b>Medikinet CR</b>		5909990652266	1 948	12 092	1 365 390

W ramach prac otrzymano 3 opinie eksperckie, w których oszacowano dane epidemiologiczne – od dr hab. n. med. Jakuba Antczaka z Katedry Neurologii UJ CM, dr hab. n. med. Doroty Wołyńczyk-Gmaj

z Katedry i Kliniki Psychiatrycznej i WL WUM oraz od dr n. med. Wojciecha Kuczyńskiego Prezesa Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu.

Zgodnie z opinią przekazaną Agencji przez dr hab. Jakuba Antczaka, populacja pacjentów z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją w Polsce wynosi około 14 tys. osób, a liczba nowych przypadków diagnozowanych rocznie szacowana jest na 600. Z kolei populacja chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji obejmuje około 5 tys. osób, a roczna liczba nowych zachorowań wynosi około 300. Ekspert ocenia, że technologia będąca przedmiotem analizy mogłaby być stosowana po objęciu refundacją w grupie około 3 tys. pacjentów, zgodnie z szacunkami ICSD-3, lub w grupie 1,5 tys. osób według danych EMA, z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją. Ponadto, w przypadku osób z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji, szacuje się, że technologia ta mogłaby obejmować około 1 tys. pacjentów według szacunków ICSD-3 lub 500 osób na podstawie danych EMA.

W opinii Dr hab. Doroty Wołyńczyk-Gmaj populacja pacjentów z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją w Polsce wynosi ok. 15 tys., a liczba nowych zachorowań w ciągu roku szacowana jest na 100 osób. Populacja chorych z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji szacowana jest na 5 tys., a liczba nowych zachorowań w ciągu roku na 10-20 osób. Ekspertka szacuje, iż oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją u ok. 2-3 osób z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją oraz u ok. 1 osoby z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji. Ekspertka podkreśla, że potwierdzenie rozpoznania narkolepsji wiąże się z koniecznością przeprowadzenia trudnodostępnych badań. Dotychczas pacjenci z tym rozpoznaniem nie mogli liczyć na refundację leku Actimodan. Istnieje jednak możliwość, że wraz z wprowadzeniem refundacji tego leku, więcej pacjentów zdecyduje się na wykonanie wymaganych badań w celu uzyskania refundacji, co może prowadzić do wzrostu liczby pacjentów korzystających z tej refundacji.

Dr Wojciech Kuczyński szacuje populację chorych na nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją na 0,02-0,05% populacji ogólnej, a liczbę nowych zachorowań w ciągu roku na 50-100. Z tej populacji chorych 25 osób skorzystałoby z ocenianej technologii po objęciu refundacją. Natomiast populację chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją bez katapleksji ekspert ocenił na 0,1-0,04% populacji ogólnej, a liczbę nowych przypadków na 50-75 w ciągu roku. W opinii eksperta 25-50 osób skorzysta z Actimodanu po jego refundacji.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

**Tabela 7. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji**

Populacja	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
<b>Dorośli pacjenci z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją</b>			
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 14 000	Ok. 15 tys.	0.02–0.05% populacji ogólnej (50-75/100.000)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Okolo 600 osób	Ok. 100	50-100
Liczba pacjentów, u których <b>oceniana technologia (Actimodan) byłaby stosowana po objęciu refundacją</b>	Obecnie okolo 3000 (większość przypadków obecnie nie rozpoznana) - ICSD-3; Wg danych EMA częstość występowania narkolepsji może być nieco niższa (...): 1500	Ze względu na niską liczbę zgłaszających się osób do właściwych ośrodków leczenia narkolepsji – ok 2-3	25
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	ICSD-3: International Classification Of Sleep Disorders 3rd edition, 2014 American Academy of Sleep Medicine EMA 2022: Prevalence of narcolepsy in two European countries - France and Germany <sup>7</sup>	Oszacowanie na podstawie danych z innych krajów rozwiniętych	Maotä AM, et al.Exploring the Literature on Narcolepsy: Insights into the Sleep Disorder That Strikes during the Day. NeuroSci. 2023 Oct 12;4(4):263-279.

<sup>7</sup> [https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document\\_files/Final%20study%20report%20%20Prevalence%20of%20Narcolepsy%20in%20Europe\\_SK\\_KH.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/Final%20study%20report%20%20Prevalence%20of%20Narcolepsy%20in%20Europe_SK_KH.pdf)

Populacja	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
<b>Dorośli pacjenci z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji</b>			
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 5000	Ok. 5 tys.	0.01-0.04% populacji ogólnej (20-35/100.000)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Okolo 300 osób	Ok. 10-20	50-75
Liczba pacjentów, u których <b>oceniana technologia (Actimodan) byłaby stosowana po objęciu refundacją</b>	Obecnie okolo 1000 (większość przypadków obecnie pozostaje nierozpoznana) - ICSD-3; Wg danych EMA częstość występowania narkolepsji może być nieco niższa (...): 500	Ze względu na niską liczbę zgłaszających się osób do właściwych ośrodków leczenia narkolepsji – ok 1 osoba	25-50
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	ICSD-3: International Classification Of Sleep Disorders 3rd edition, 2014 American Academy of Sleep Medicine EMA 2022: Prevalence of narcolepsy in two European countries - France and Germany	Oszacowanie na podstawie danych z innych krajów rozwiniętych	Bassetti CLA, et al European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. Eur JNeurol. 2021 Sep;28(9):2815-2830.

Jak wcześniej wskazano, dostępne dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację populacji docelowej, co może wynikać z praktyki przypisywania kodów zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10. gdzie najczęściej świadczeniodawcy sprawozdają pacjentów z rozpoznaniami trójznakowymi, niezgodnie z przyjętą klasyfikacją ICD-10. Tego rodzaju klasyfikacja może nie odzwierciedlać pełnego obrazu klinicznego pacjentów, szczególnie w przypadkach, gdzie rozpoznanie narkolepsji jest stosowane w kontekście innych współistniejących schorzeń. Powyższe może prowadzić do trudności w dokładnym określeniu liczebności tej populacji. Według ankietowanych przez Agencję ekspertów pacjentom z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji przypisuje się rozpoznanie wg IC-10: G47.4 lub IC-10-CM: G47.419. Dodatkowo, w opinii

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) <https://ptneuro.pl/>;
- EAN (The European Academy of Neurology) <https://www.ean.org/>;
- AAN (American Academy of Neurology) <https://aan.com/>;
- ASENT (The American Society for Experimental NeuroTherapeutics) <https://asent.org/>;
- AASM (American Academy of Sleep Medicine) <https://aasm.org/>;
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) <https://nice.org.uk.uk/>
- strony towarzystw naukowych związanych z zaburzeniami snu:
  - PTBS (Polskie Towarzystwo Badań nad Snem) (<http://www.medycynasnu.pl/>);
  - ESRS (European Sleep Research Society) <https://esrs.eu/jsr-guidelines/>;



- WSS (World Sleep Society) <http://worldsleepsociety.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 20.12.2024 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: *narcolepsy, cataplexy, excessive daytime sleepiness, modafinil, guidelines, consensus*. Wyszukiwanie ograniczono do najaktualniejszych wytycznych, opublikowanych w latach 2021-2024.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 5 dokumentów stanowiących rekomendacje międzynarodowe i wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych: ogólnoeuropejskie zalecenia ESRS/EAN/EU-NN 2021 oraz amerykańskie wytyczne ASENT 2021 i AASM 2021 (USA), a także dokumenty dotyczące narkolepsji, ale nieodnoszące się do modafinilu: Konsensus Ekspertów – Kwon 2024 dotyczący ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z narkolepsją i Konsensus Ekspertów - Morse 2024, dotyczący stosowania hydroksymaślanu sodowego.

Zgodnie z wytycznymi ogólnoeuropejskimi ESRS/EAN/EU-NN 2021 modafinil zalecany jest do stosowania w leczeniu EDS związanej z narkolepsją u chorych dorosłych, jest także skuteczny w leczeniu EDS związanej z narkolepsją typu 1 i 2 (silna rekomendacja). Wytyczne zalecają stosowanie modafinilu w monoterapii w pierwszej linii leczenia (podobnie jak pitolisantu) lub w drugiej linii w skojarzeniu z pitolisantem. Stosowanie pitolisantu rekomenduje się w leczeniu narkolepsji (silna rekomendacja) a także katapleksji u chorych na narkolepsję (słaba rekomendacja). Stosowanie metylofenidatu jest sugerowane dopiero w dalszych liniach leczenia (słaba rekomendacja).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej<sup>8</sup>**

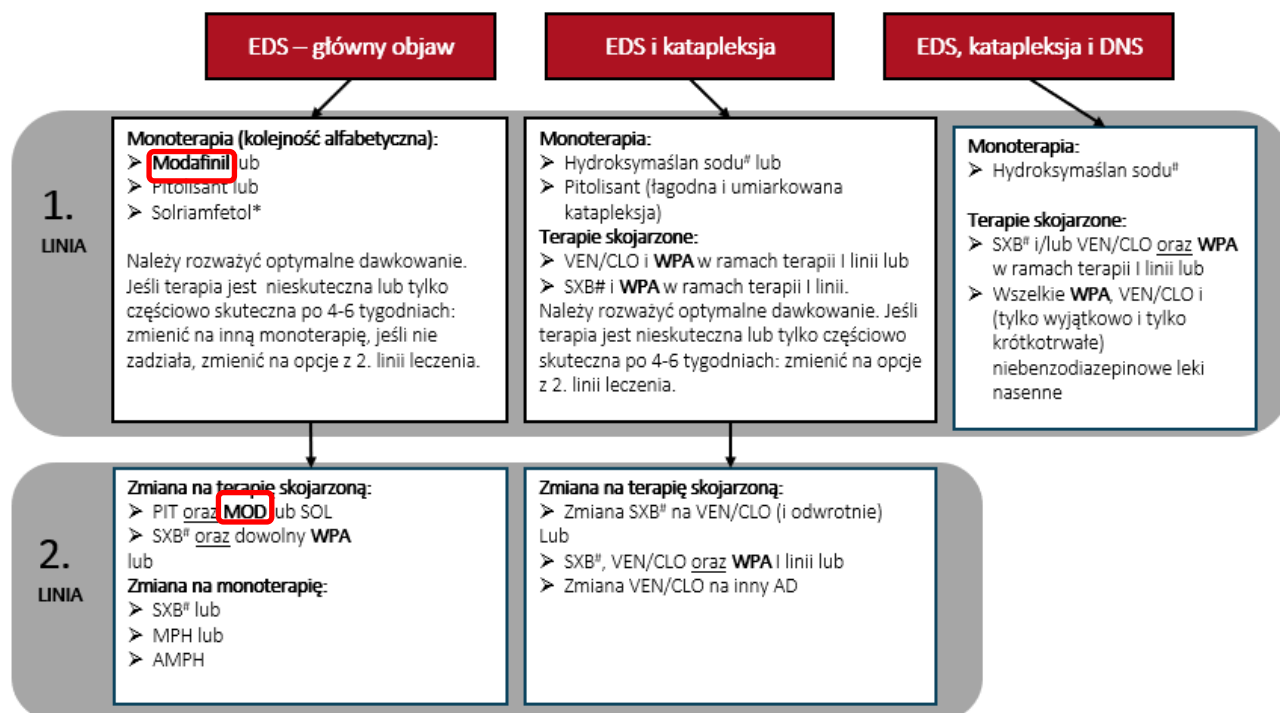
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESRS/EAN/EU-NN 2021 (Europa)</b></p>	<p><u>Leczenie narkolepsji u dorosłych i dzieci</u></p> <p><b>Modafinil</b> zalecany jest do stosowania w leczeniu EDS związanej z narkolepsją u chorych dorosłych [silna], jest także skuteczny w leczeniu 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> <p>Rekomenduje się stosowanie pitolisantu w leczeniu narkolepsji u chorych dorosłych [Silna].</p> <p>Sugeruje się stosowanie pitolisantu w leczeniu katapleksji u chorych na narkolepsję [Słaba].</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> <p>Metylofenidat 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>Hydroksymaślan sodu jest zalecany w leczeniu narkolepsji u dorosłych chorych, a według EMA może być stosowany również w narkolepsji bez katapleksji poza wskazaniem (off-label) [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.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów zostały przygotowane i ocenione zgodnie z metodyką GRADE</p>
<p><b>ASENT 2021 (USA)</b></p>	<p><u>Leczenie katapleksji i nadmiernej senności u dorosłych</u></p> <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>
<p><b>AASM 2021 (USA)</b></p>	<p><u>Leczenie chorych na hipersomnię pochodzenia ośrodkowego</u></p> <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>

<sup>8</sup> Szczegółowy opis wytycznych klinicznych przedstawiono w rozdz. 3.7.1 APD wnioskodawcy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><i>Silne</i> – „rekomendujemy”, u prawie wszystkich chorych powinno być zastosowane zalecane postępowanie.</p> <p><i>Warunkowe</i> – „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.</p>
<p><b>Konsensus Ekspertów - Kwon 2024</b></p>	<p><u>Rozpoznawanie ryzyka nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych/kardiometabolicznych u chorych z narkolepsją</u></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>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> <p>Należy dostosować terapię lekową narkolepsji w zależności od ryzyka nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowych [Siła zaleceń:4, Poziom dowodów: C-EO]</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do poszczególnych leków stosowanych w leczeniu narkolepsji.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Oceniana w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zgody z zalecaniem, a 4 całkowitą zgodę z zalecaniem. Punktację uśredniono.</p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>A – wysokiej jakości dowody z &gt;1 RCT, metaanalizy wysokiej jakości badań RCT, ≥1 RCT potwierdzone przez wysokiej jakości badania rejestracyjne</p> <p>B-R – randomizowane, dowody średniej jakości z ≥1 RCT, metaanalizy średniej jakości badań RCT</p> <p>B-NR – nierandomizowane, dowody średniej jakości z ≥1 dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych; metaanalizy takich badań</p> <p>C-EO – opinia ekspertów, konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym</p>
<p><b>Konsensus Ekspertów - Morse 2024</b></p>	<p><u>Zalecenia dotyczące optymalizacji dawkowania hydroksymaślanu<sup>9</sup> niskosodowego w narkolepsji i hipersomni idiopatycznej u dorosłych chorych.</u></p> <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. (...) 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 i wytyczne dotyczące unikania stosowania go z alkoholem lub innymi depresantami OUN. (...) [Siła zalecenia: 4]</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Oceniana w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak zgody z zalecaniem, a 4 całkowitą zgodę z zalecaniem. Punktację uśredniono.</p>

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

<sup>9</sup> Hydroksymaślan niskosodowy wskazany w Konsensusie Ekspertów - Morse 2024, np. produkt leczniczy Xywav®, nie został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej. Posiada rejestrację w USA.



**Rysunek 1. Postępowanie farmakologiczne w zależności od dominujących objawów narkolepsji na podstawie wytycznych klinicznych (Źródło: AKL wnioskodawcy - 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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Pytanie	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów</b>	<i>pitolisant (5%, w Polsce najczęściej przyjmowany z innym lekiem); metylofenidat (75%); modafinil (25%); terapia behawioralna (100%)</i>	<i>pitolisant (60%); metylofenidat (20%) (pozostałe 20% pacjentów kupuje Actimodan bez refundacji)</i>	<i>pitolisant (ok. 50-100%) metylofenidat (ok. 50%) hydroksymaślan sodu (ok. 10%) solriamfetol (ok. 10%)</i>
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<i>Wynik skali senności Epworth</i>	<i>Istotne zmniejszenie senności w ciągu dnia, ustąpienie niekontrolowanego zapadania w drzemki, ustąpienie uogólnionych napadów katapleksji</i>	<i>1. Redukcja objawów nadmiernej senności w ciągu dnia (ESD) 2. Częstość epizodów katapleksji 3. Poprawa funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego 4. Jakość życia 5. Zmniejszenie potrzeby snu w ciągu dnia 6. Zmniejszenie negatywnego wpływu narkolepsji na codzienne życie 7. Poprawa parametrów snu nocnego 8. Tolerancja i bezpieczeństwo terapii 9. Satysfakcja pacjenta z terapii</i>
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	<i>Między 2 a 3 punkty (zakres skali 0 – 24 punkty)</i>	<i>Możliwość wykonywania pracy zarobkowej i funkcjonowania społecznego</i>	<i>1) Zmniejszenie odczuwalnej nadmiernej senności w ciągu dnia mierzonych przy pomocy narzędzi takich jak: a. Epworth Sleepiness Scale (ESS) – spadek o więcej niż 3 punkty w punktacji wskazuje na zmniejszenie senności b. Maintenance of Wakefulness Test (MWT) – wydłużenie czasu utrzymania czujności. c. Multiple Sleep Latency Test (MSLT) – wydłużenie średniej latencji snu. 2) <b>Modafinilum NIE redukuje ilości występowania epizodów katapleksji – bez wpływu na stan odczuwania chorego</b> 3) Poprawa zdolności koncentracji, podejmowania decyzji, wykonywania codziennych czynności poprzez redukcję nadmiernej senności w ciągu dnia.</i>

Pytanie	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
			<p>4) Poprawa jakości życia mierzonych poprzez skale np. takie jak SF-36; subiektywne postrzeganie pacjenta</p> <p>5) Ograniczenie ilości drzemek wykonywanych w ciągu dnia</p> <p>6) Poprawa jakości życia zawodowego, edukacyjnego, pożywania społecznego między innymi poprzez poprawę ogólnej kondycji psychologicznej, poczucie zdrowienia rozumiane poprzez redukcję nadmiernej senności w ciągu dnia.</p> <p>7) Zmniejszenie ilości wybudzeń w trakcie snu, poczucie regeneracji w trakcie snu, zmniejszenie ilości świadomych snów, stabilizacja snu.</p> <p>8) Samoświadomość chorego w zakresie występowania i monitorowania ewentualnych działań niepożądanych stosowania leku.</p> <p>9) Poczucie poprawy stanu ogólnego poprzez zmniejszenie nadmiernej senności w ciągu dnia; poczucie zdrowienia.</p>
<p><b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b></p>	<p>Największym problemem jest brak dostatecznie rozwiniętej sieci centrów zaburzeń snu oraz zbyt mała liczba lekarzy przeszkolonych w zakresie medycyny snu. Konsekwencją jest świadomości społecznej narkolepsji. Wg szacunków jedynie 20% pacjentów z tą chorobą jest prawidłowo zdiagnozowanych</p>	<p>Wysoka cena Actimodanu uniemożliwia części pacjentów stosowanie tego leku w optymalnych dawkach.</p>	<p>W Polsce obecnie zarejestrowany jest jeden lek – pitolisant, który jest objęty refundacją w terapii pacjentów z narkolepsją typu I lub typu II. Część chorych nie toleruje stosowanej substancji czynnej, zgłasza występowanie działań niepożądanych o większym lub mniejszym nasileniu. Dodanie substancji czynnej modafinilum do listy leków refundowanych zwiększyłoby możliwości terapeutyczne, ponadto z uwagi na działanie w zakresie redukcji nadmiernej senności w ciągu dnia przyczyniałoby się do dalszej poprawy klinicznej chorych w monoterapii lub terapii skojarzonej</p>
<p><b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b></p>	<p>Rozbudowa sieci ośrodków medycyny snu i zwiększenie obecności zagadnień z zakresu medycyny snu w programach edukacyjnych studiów medycznych i odpowiednich specjalizacji (neurologia, neurologia dziecięca, psychiatria, psychiatria dzieci i młodzieży).</p>	<p>Refundacja leku umożliwi stosowanie leku Actimodan w optymalnych dawkach a zatem poprawi możliwości lepszego funkcjonowania zawodowego i społecznego pacjentów z narkolepsją</p>	<p>1) <b>Utworzenie pracowni badań nad snem niezależnie od koszyka świadczeń w ramach kontraktów np. pulmonologicznych czy laryngologicznych.</b></p> <p>W Polsce w przeciwieństwie do krajów Europejskich, polisomnografia (złoty standard diagnostyki zaburzeń snu) jest procedurą (89.17), którą można wykonać w oddziałach: pulmonologii, neurologii, pediatrii, laryngologii w konkretnych wskazaniach jakim jest np. rozpoznanie G47.3 – bezdech senny. Obecny koszyk świadczeń nie przewiduje możliwości skierowania pacjenta z podejrzeniem narkolepsji do diagnostyki polisomnograficznej w ramach np. oddziału chorób płuc. Utworzenie niezależnych pracowni badań nad snem realizujących procedury diagnostyczne (podobnie jak np. pracownie radiologiczne) takie jak polisomnografia (89.17), polisomnografia w protokole MSLT (teście oceny pomiaru wielokrotnej latencji snu) czy MWT (test wielokrotnego pomiaru utrzymania czuwania) – procedury te nie są uwzględnione w koszyku świadczeń NFZ – zatem pacjenci zgłaszający się z</p>

Pytanie	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
			<p>powodu np. nadmiernej senności w ciągu dnia z podejrzeniem narkolepsji nie mają możliwości wykonania badania diagnostycznego w ramach NFZ. Niezależne pracownie badań nad snem realizowałyby badania diagnostyczne dla wszystkich chorych niezależnie od typu zaburzeń snu: bezdech senny, bezsenność, hipersomnia, narkolepsja, zaburzenia ruchowe w trakcie snu i inne. Lekarze pracowni stanowiliby zespół interdyscyplinarny obejmujący pulmonologa, psychiatrę, neurofizjologa, psychologa, psychoterapeutę ect.</p> <p>2) <b>Wyodrębnienie specjalizacji lekarskiej w zakresie medycyny snu.</b> 30% Polaków ma problemy ze snem, w Polsce jest tylko 3 somnologów – ekspertów medycyny snu, (Europejskich Specjalistów Medycyny Snu – zgodnie z wykazem Europejskiego Towarzystwa Badań nad Snem - <a href="https://esrs.eu/sleep-medicine-examination/statistics/">https://esrs.eu/sleep-medicine-examination/statistics/</a>)</p> <p>3) Zwiększenie dostępności leków stosowanych z powodzeniem w krajach zachodnich np. hydroksymaślan sodu (dostępny wyłącznie w ramach procedury RDTL).</p> <p>4) Zwiększenie zakresu stosowania leków refundowanych np. pitolisant jest zarejestrowany do stosowania w zakresie terapii nadmiernej senności dziennej u pacjentów z narkolepsją typu I i typu II, ale również w bezdechu sennym (Francja). W Polsce nie ma żadnego leku refundowanego, który mógłby przyjmować pacjent z nadmierną sennością w ciągu dnia przetrwałą pomimo stosowania protezy powietrznej CPAP u pacjentów z bezdechem sennym</p>
<p><b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Actimodan w omawianym wskazaniu</b></p>	<p>Ryzyko nadużywania refundowanego preparatu przez osoby zdrowe celem poprawy wyników w nauce oraz podniesienia wydajności pracy (redukcja czasu snu).</p>	<p>Brak</p>	<p>Nie dostrzegam takich</p>
<p><b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b></p>	<p>Pacjenci z cięższą postacią choroby (z wynikiem <math>\geq 15</math> punktów w Skali Senności Epworth).</p>	<p>Narkolepsja jest chorobą, która pojawia się najczęściej w młodym wieku. Wiele młodych osób studiujących lub rozpoczynających pracę ma trudności, żeby zakupić lek Actimodan ze względu na jego wysoką cenę. Refundacja Actimodanu szczególnie pomoże zatem młodym chorym w rozwoju intelektualnym i społecznym, a także zdobywaniu doświadczenia zawodowego.</p>	<p>Pacjenci, u których nadmierna senność dzienna nie jest związana z narkolepsją typu I lub typu II np. pacjenci z rozpoznaniem bezdechem sennym i przetrwałą nadmierną sennością dzienną w przebiegu leczonego skutecznie (redukcja wskaźnika AHI – ang. apnea-hypopnea index).</p>
<p><b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają</b></p>	<p>Pacjenci z lekką postacią choroby (z wynikiem <math>\leq 11</math> punktów w Skali Senności Epworth).</p>	<p>Brak</p>	<p>Chorzy, u których stosowanie substancji czynnej modafinilum spowoduje wystąpienie działań niepożądanych, lub tych u których stosowanie wymienionej substancji jest przeciwwskazane</p>

Pytanie	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
ze stosowania ocenianej technologii			
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Oprócz wymienionych wyżej, pewnym problemem mogą być działania niepożądane (wzrost ciśnienia tętniczego, zmniejszenie apetytu, ból głowy). Ich nasilenie jest zazwyczaj jednak niewielkie. Ponadto, pacjenci z łagodną postacią choroby, którzy powinni leczyć się wyłącznie za pomocą terapii behawioralnej (zaplanowane drzemki w ciągu dnia, higiena snu nocnego, regularna aktywność fizyczna), mogą niepotrzebnie przyjmować lek i zaniedbywać swoją terapię.</i>	<i>Brak, gdyż jest to lek bezpieczny i niezależniący</i>	<i>Ograniczenia w zakresie dostępności narzędzi diagnostycznych, procedur diagnostycznych. W Polsce badanie polisomnograficzne w protokole MSLT w diagnostyce różnicowej zespołów nadmiernej senności w tym narkolepsji typu I lub typu II wykonywane jest w zaledwie 3 miejscach, jako badania wyłącznie komercyjnie. Zasadnym jest tworzenie niezależnych pracowni diagnostycznych zaburzeń snu, w oparciu o interdyscyplinarne zespoły eksperckie mające możliwości wykonywania i rozliczania niezbędnych badań diagnostycznych oraz prowadzenia pacjentów w terapii przewlekłej. W Polsce jedynie 3 lekarzy posiada Europejską specjalizację w zakresie medycyny snu, pomimo że 30% populacji ogólnej ma problemy ze snem.</i>
Inne uwagi	-	<i>Refundacja leku Actimodan umożliwi pacjentom z narkolepsją leczenie odpowiednim lekiem w odpowiednich dawkach. Obecnie, ze względu na wysoką cenę tego preparatu i trudności w wykonywaniu pracy, większości pacjentów z narkolepsją nie stać na optymalne leczenie – biorą inne leki, np. metylofenidat, który ma wiele działań ubocznych i jest potencjalnie uzależniający lub stosują minimalne dawki leku Actimodanu. Obecnie wypisuję metylofenidat w narkolepsji tylko jeśli pacjenta nie stać na zakup Actimodanu. Metylofenidat jest lekiem znacznym potencjalnie uzależniającym, a także jest niebezpieczny kardiologicznie. Grupa pacjentów z narkolepsją, to zazwyczaj osoby już obciążone somatycznie, m.in.. otyłością, stąd nie przewiduje wypisywania tego leku w narkolepsji jeśli tylko Actimodan będzie refundowany.</i>	-
<b>Odpowiedzi na dodatkowe pytania</b>			
Jaka jest średnia dobową dawką Actimodanu stosowana w polskiej praktyce klinicznej?	<i>Stosowana dawka Actimodanu waha się między 100 a 400mg. 400mg stosowane jest jednak rzadko, więc możemy przyjąć, że dawka średnia wynosi 200mg (2 tabletki).</i>	<i>Najczęściej pacjenci stosują 1-2 tabl a 100 mg, czyli średnio ok 150 mg.</i>	<i>(...) Dawka początkowo do 100mg na dobę. Najczęściej stosowana dawka to 200mg/ dobę jednorazowo 200mg lub w dwóch dawkach podzielonych po 100mg. Jednakże lekarz może zwiększyć dawkę leku do 400mg/dobę: zazwyczaj 2x200mg</i>
W polskiej praktyce klinicznej jakie rozpoznania wg ICD-10	<i>W Polsce kod ICD-10 G47.4 przypisywany jest pacjentom z nadmierną sennością związaną z narkolepsją zarówno z jak i bez katapleksji.</i>	<i>z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją: G47.4;</i>	<i>Nadmierna senność związana z narkolepsją z katapleksją - G47.4 - Narkolepsja i katalepsja</i>

Pytanie	Dr hab. n. med. Jakub Antczak Katedra Neurologii UJ CM	Dr hab. n. med. Dorota Wołyńczyk-Gmaj Katedra i Klinika Psychiatryczna I WL WUM	Dr n. med. Wojciech Kuczyński Prezes Zarządu Senare Centrum Medycyny Snu
są przypisywane pacjentom?		z nadmierną sennością związaną z narkolepsją bez katapleksji: G47.419 <sup>10</sup>	Nadmierna senność związana z narkolepsją bez katapleksji - G47.1 - Zaburzenia z nadmierną sennością [hipersomnia]
Dodatkowe pytania o status refundacyjny modafinilu oraz o szacunki stosowania produktu leczniczego Actimodan i ich źródła.	<p>Obecnie, modafinil nie jest refundowany.</p> <p>Produkt Actimodan stosowany jest u 25% pacjentów. Inne preparaty zawierające modafinil pochodzą z zagranicy i stosowane są obecnie bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach. Szacowane liczby pacjentów, których dotyczyłaby refundacja opierają się na danych, figurujących w ICSD-3, dotyczących występowania narkolepsji w ogóle (0,05%). Szacunek uwzględnia także fakt, że większość przypadków pozostaje nierozpoznana. Dane dotyczące częstości narkolepsji w Polsce nie istnieją. W szacowaniu możemy się może jeszcze oprzeć na publikacji European Medicines Agency, gdzie podane są dane epidemiologiczne dla Niemiec i Francji<sup>11</sup></p> <p>Wg tych danych częstość występowania narkolepsji może być nieco niższa i szacunki możemy zredukować do odpowiednio 1500 i 500.</p>	<p>Obecnie wypisuję metylofenidat w narkolepsji tylko jeśli pacjenta nie stać na zakup Actimodanu. Metylofenidat jest lekiem znacznym potencjalnie uzależniającym, a także jest niebezpieczny kardiologicznie. Grupa pacjentów z narkolepsją, to zazwyczaj osoby już obciążone somatycznie, m.in.. otyłością, stąd nie przewiduje wypisywania tego leku w narkolepsji jeśli tylko Actimodan będzie refundowany.</p> <p>20% pacjentów kupuje Actimodan bez refundacji. Potwierdzenie rozpoznania narkolepsji wymaga wykonania trudnodostępnych badań. Dotychczas rozpoznanie narkolepsji nie dawało pacjentowi refundacji Actimodanu. Istnieje prawdopodobieństwo, że wraz z refundacją Actimodanu więcej pacjentów będzie decydowało się na wykonywanie tych badań, by uzyskać refundację i liczba refundacji wzrosnie.</p> <p>Refundacja Actimodanu na podstawie rozpoznania narkolepsji będzie wymagała potwierdzenia tej choroby. Obiektywnymi badaniami w narkolepsji są trudnodostępne i/lub kosztowne badania: - 2 noce badania polisomnograficznego i/lub badanie poziomu oreksyn w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dopiero potwierdzenie klinicznego rozpoznania za pomocą jednego z tych badań umożliwia refundację leku. Nie znam żadnych innych przepisów to regulujących.</p>	<p>Zgodnie z obecnymi zaleceniami terapeutycznymi, substancja czynna modafinilum może być stosowana zarówno w mono terapii jak również leczeniu skojarzonym. Jak najbardziej możliwe jest łączenie leków co tłumaczy wyższe niż 100% ilości pacjentów stosujących dane leki.</p> <p>Obecnie refundowana jest jedynie jedna substancja czynna jaką jest pitolisant. Wytyczne jasno określają, możliwość stosowania leków w mono terapii lub terapii skojarzonej. Oznacza to, że część pacjentów z przetrwałą nadmierną sennością dzienną będzie wymagała stosowania więcej niż jednej substancji czynnej, co nie zmniejszy ilości obecnie stosowanych farmaceutyków.</p>

<sup>10</sup> Przyp. analityka Agencji: klasyfikacja zgodnie z ICD-10-M (<https://icd10cmtree.cdc.gov/>), dane NFZ, do których Agencja ma dostęp, nie uwzględniają trzycyfrowego rozszerzenia kodu.

<sup>11</sup> [https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document\\_files/Final%20study%20report%20%20Prevalence%20of%20Narcolepsy%20in%20Europe\\_SK\\_KH.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/Final%20study%20report%20%20Prevalence%20of%20Narcolepsy%20in%20Europe_SK_KH.pdf)



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137 z 2024 r.), obecnie w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty lecznicze:

- Wakix (pitolisantum), tabl. powl., 18 mg,
- Wakix (pitolisantum), tabl. powl., 4,5 mg.

Produkty lecznicze Wakix są refundowane z odpłatnością ryczałtową, w ramach grupy: 238.1, Inne leki działające na układ nerwowy – pitolisant. Zakres wskazań refundacyjnych to: „Leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję lub narkolepsję z katapleksją potwierdzoną badaniem polisomograficznym i wielokrotnym testem latencji snu w ośrodku medycyny snu”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Wakix (Pitolisantum), tabl. powl., 18 mg	30 szt.	03760254600377	815,48	933,56	970,08	970,08	ryczałt	3,20
Wakix (Pitolisantum), tabl. powl., 4,5 mg	30 szt.	03760254600360	815,48	933,56	970,08	970,08	ryczałt	3,20

Z danych pozyskanych z bazy CeZ wynika, iż kwota refundacji leku Wakix w okresie od 1 lipca 2024 r. do 31 grudnia 2024 r. (dla grup uprawnionych do ryczałtowej refundacji) wynosiła 391 546 zł (patrz Tabela 6, rozdz. 3.3).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Pitolisant Metylofenidat	<p>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.. Spośród wskazanych opcji terapeutycznych, większość (oprócz modafinilu, pitolisantu i solriamfetolu) nie jest zarejestrowana w Polsce w leczeniu narkolepsji.</p> <p>(...) 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.</p> <p>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.</p>	Wybór zasadny

Zgodnie z raportem PTN 2024: [W leczeniu zaburzeń snu] *istoty problem stanowi bardzo ograniczona dostępność farmakoterapii. Np. wg zaleceń Europejskiej Akademii Neurologii (z 2021 r.) w leczeniu 1 linii w narkolepsji typu 1 (z katapleksją) stosuje się pitolisant i hydroksymaślan sodu w monoterapii (leki te są skuteczne zarówno w redukcji senności dziennej, jak i liczby epizodów katapleksji) lub terapię skojarzoną lekiem promującym czuwanie (modafinil, pitolisant lub solriamfetol) z lekiem przeciwdepresyjnym działającym przeciwkataplektycznie.*

*W narkolepsji typu 2 lub w przypadkach narkolepsji typu 1, w których dominuje nadmierna senność w ciągu dnia zalecane jest stosowanie leków promujących czuwanie: modafinilu lub pitolisantu lub solriamfetolu.*

*W Polsce dostępny jest modafinil jako lek promujący czuwanie, ale nie jest on objęty refundacją. Ze względu na zbyt wysoki koszt leczenia modafinilem, większość pacjentów przyjmuje metylofenidat (zalecany jako lek 2 lub 3 linii), który również nie jest refundowany. Jako leczenie przeciwkataplektyczne w Polsce stosowane są leki przeciwdepresyjne z różnych grup chemicznych, także nie refundowane w narkolepsji.*

*Hydroksymaślan sodu ani solriamfetol nie są w Polsce dostępne. Hydroksymaślan sodu jest sprowadzany dla wybranych pacjentów w ramach importu docelowego (kilkoro chorych w Polsce).*

*Pitolisant od 1 lipca 2024 r. jest dostępny z refundacją, pierwsi pacjenci dopiero zaczną przyjmować lek. Znaczna grupa chorych z narkolepsją typu 1 będzie wymagała leczenia skojarzonego, np. pitolisantem z modafinilem.*

Według ekspertów klinicznych (rozdz.3.4.2) w warunkach polskich technologiami alternatywnymi dla modafinilu jest pitolisant, refundowany w ocenianym wskazaniu, oraz metylofenidat – który jest stosowany pozarejestryjnie w warunkach polskich, ale nie jest refundowany w narkolepsji. Ponadto jeden z ekspertów wskazał hydroksymaślan sodu i solriamfetol, jako technologie alternatywne stosowane u ok. 10% pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi ogólnoeuropejskimi ESRS/EAN/EU-NN 2021 modafinil zalecany jest do stosowania w leczeniu EDS związanej z narkolepsją u chorych dorosłych, jest także skuteczny w leczeniu EDS związanej z narkolepsją typu 1 i 2 (silna rekomendacja). Wytyczne zalecają stosowanie modafinilu w monoterapii w pierwszej linii leczenia (podobnie jak pitolisantu) lub w drugiej linii w skojarzeniu z pitolisantem. Stosowanie pitolisantu rekomenduje się w leczeniu narkolepsji (silna rekomendacja) a także katapleksji u chorych na narkolepsję (słaba rekomendacja). Stosowanie metylofenidatu jest sugerowane dopiero w dalszych liniach leczenia (słaba rekomendacja).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

*Celem analizy klinicznej dla leku Actimodan (MOD, modafinil) stosowanego u dorosłych chorych w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.*

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Actimodan®.	-
Interwencja	Modafinil stosowany zgodnie z ChPL Actimodan®. Dawkowanie Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg. Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu chorego przez lekarza oraz odpowiedzi na leczenie. U chorych z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Stosowanie przewlekłe Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania u poszczególnych chorych. Sposób podania Stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości	-
Komparatory	<u>Pitolisant</u> Dawkowanie zgodne z ChPL Wakix®. 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: • 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. <u>Metylofenidat</u> Dawkowanie zgodne z FDA Ritalin label [redacted] 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. [redacted] W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatora włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<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>Komentarz: zakładano także uwzględnienie wyników z analiz post-hoc, jeśli były one źródłem istotnych wyników dla oceny skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>	-
<b>Typ badań</b>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.</p>	-
<b>Inne kryteria</b>	<p>Publikacje pełnotekstowe (założono włączenie abstraktów konferencyjnych, jeśli będą zawierać dodatkowe dane dla kluczowych punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.)</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	-

\* Kryteria wykluczenia - niespełnienie kryteriów włączenia (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.1 AKL wnioskodawcy).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library, a także w w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Jako datę wyszukiwania podano 25.11.2024 r. dla porównania bezpośredniego i 2.12.2024 r. dla porównania pośredniego.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach (PubMed) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących stosowania modafinilu u pacjentów z narkolepsją. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.01.2025 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność modafinilu (MOD) i (pitolisantu) PIT: badanie HARMONY I (Dauvilliers 2013).

Odnaleziono także dwa randomizowane badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 (MOD vs PLC) oraz otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie Mitler 2000, będące przedłużeniem badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo modafinilu w leczeniu narkolepsji. W niniejszej analizie ze względu na niewłaściwy komparator przedstawiono jedynie wyniki fazy przedłużonej badań, jako dostarczającej informacji o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie modafinilu.

Dodatkowo w analizie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa MOD i PIT w praktyce klinicznej na podstawie publikacji Zhou 2024, przedstawiającej retrospektywną analizę danych z rejestru FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOD względem metylofenidatu (MET). Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące stosowania MET u pacjentów z narkolepsją – obserwacyjne retrospektywne badanie Reinish 1995. Uwzględniając metodykę badania Reinish 1995 oraz długi okres obserwacji wynoszący 66,5 tyg. w grupie MET, zdecydowano o zestawieniu wyników dla MET z wynikami pochodzącymi z przedłużonej fazy badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, tj. publikacji Mitler 2000, w której okres obserwacji wynosił 40 tyg.

Ponadto włączono przeglądy systematyczne: Keam 2007, Golicki 2010, Kallweit 2017, Lehert 2018, Lehert 2020, Chien 2022 i Zhan 2023. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki najaktualniejszych przeglądów z metaanalizą tj. Lehert 2020, Chien 2022 i Zhan 2023. Wyniki pozostałych przeglądów znajdują się w rozdz. 16.6 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>HARMONY I</b></p> <p><b>Dauvilliers 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Bioprojet, Francja</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, fazy III</p> <p><u>Typ hipotezy:</u></p> <p>- <i>superiority</i> dla porównania PIT vs PLC</p> <p>- <i>non-inferiority</i> dla porównania PIT vs MOD (dla pierwszorzędnego punktu końcowego)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>8 tygodni</p> <p><u>Czas trwania badania:</u></p> <p>26.05.2009 r. – 30.06.2010 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p><b>PIT w kapsułkach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. tyg.: 10 mg/dobę</li> <li>2. tyg.: 20 mg/dobę</li> <li>3. tyg.: 10/20/40 mg/dobę</li> <li>następnie 5 tygodni stabilnego leczenia: 10/20/40 mg/dobę</li> </ul> <p><b>PLC w kapsułkach:</b></p> <p>pacjenci stosowali 4 kapsułki na dobę</p> <p><b>MOD w kapsułkach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Tyg.: 100 mg/dobę</li> <li>2. Tyg.: 200 mg/dobę</li> <li>3. Tyg.: 100/200/400 mg/dobę</li> <li>następnie 5 tygodni stabilnego leczenia: 100/200/400 mg/dobę</li> </ul> <p>Wszyscy chorzy przyjmowali 4 kapsułki dziennie bez względu na stosowane leczenie lub dawkę: 2 kapsułki przed śniadaniem i 2 przed lunchem, nie później niż o 14.30, aby umożliwić sen w nocy. Chorzy przyjmujący PIT lub MOD w dawce 100 mg przyjmowali rano całą dawkę leku i otrzymywali 2 kapsułki z PLC (ang. dummy capsules) przed lunchem.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <p>Dozwolona była kontynuacja terapii lekami przeciwkataplektycznymi (hydroksymaślanem sodu, lekami przeciwdepresyjnymi), pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. Przed randomizacją i w trakcie badania. Niedozwolone było stosowanie leków psychostymulujących i TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; większość z nich ma działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math>. R.ż.;</li> <li>zdiagnozowana narkolepsja z/bez katapleksji na podstawie kryteriów ICSD-2 (EDS (samodzielna ocena chorego) trwająca <math>&gt;3</math> miesiące, diagnoza narkolepsji potwierdzona badaniem PSG i w teście MSLT wykonanym w czasie ostatnich 5 miesięcy, w którym wykazano średnią latencję snu wynoszącą <math>\leq 8</math> min. Oraz <math>\geq 2</math> SOREMP);</li> <li>wynik w skali ESS <math>\geq 14</math> punktów;</li> <li>niestosowanie leków psychostymulujących w czasie <math>\geq 14</math> dni przed rozpoczęciem badania (dozwolone było kontynuowanie stosowania leków przeciwkataplektycznych takich jak hydroksymaślan sodu lub leki przeciwdepresyjne, pod warunkiem stosowania ich w stabilnych dawkach co najmniej 1 mies. Przed randomizacją i w trakcie badania; niedozwolone było stosowanie TLPD, spośród których większość wykazuje działanie przeciwhistaminowe poprzez receptor H1);</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym zobligowane były do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leków podawanych w ramach badań klinicznych w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>inna choroba niż narkolepsja mogąca być główną przyczyną występowania EDS u chorych bez katapleksji (np. zaburzenia oddychania podczas snu, ze wskaźnikiem bezdechów wynoszącym <math>\geq 10</math> na godzinę, wskaźnikiem bezdechów i splotonych oddechów wynoszącym <math>\geq 15</math> na godzinę; okresowe zaburzenia ruchów kończyn ze wskaźnikiem wzbudzeń wynoszącym <math>\geq 10</math>);</li> <li>stwierdzone w wywiadzie nadużywanie substancji, ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe, nieprawidłowości nerek lub wątroby lub zaburzenia psychiczne.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa PIT: 31 Grupa PLC: 30 Grupa MOD: 33</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nadmiernej senności wg skali ESS (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS) – ocean pomiędzy wartości wyjściowej, a wartością po 8 tygodniach leczenia.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba i czas trwania epizodów snu dziennego i senności – mierzone 14 dni przed randomizacją oraz 7 dni przed każdą wizytą;</li> <li>liczba napadów katapleksji – mierzone 14 dni przed randomizacją oraz 7 dni przed każdą wizytą;</li> <li>jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D;</li> <li>ocena czujności wg MWT – ocean pomiędzy wartości wyjściowej, a wartością po 8 tygodniach leczenia;</li> <li>test podtrzymywania uwagi SART (ang. Sustained Attention to Response Test) – ocean pomiędzy wartości wyjściowej, a wartością po 8 tygodniach leczenia.</li> </ul>

## Reinish 1995

Obserwacyjne, retrospektywne badanie Reinish 1995 miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MET stosowanego w średniej dawce 43 mg/dobę względem terapii selegiliną (SEL) u dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Czas terapii wynosił średnio 66,5 tyg. w grupie MET i 32,7 tyg. w grupie SEL. W badaniu uczestniczyło 11 chorych w grupie MET i 11 chorych w grupie SEL.

## Zhou 2024

W retrospektywnym badaniu Zhou 2024 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa modafinilu oraz pitolisatu na podstawie danych pochodzących z rejestru FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System). Rejestr ten służy jako źródło rzeczywistych danych dotyczących działań niepożądanych. Analizę danych przeprowadzono dla okresu 5 lat – gromadzono dane z lat 2019-2023. Łącznie zidentyfikowano 101 200 chorych.

## Lehert 2020

Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę równoważności pitolisantu w porównaniu z modafinilem (hipoteza non-inferiority). W ramach badania została przeprowadzona metaanaliza sieciowa, do której włączono 10 badań RCT obejmujących łącznie 1375 pacjentów (od 16 do 283 pacjentów w zależności od badania), z okresem obserwacji wynoszącym od 2 do 12 tygodni:

- modafinil vs placebo: Billiard 1994, Broughton 1997, US-MDF 1998, US-MDF 2000, Moldofsky 2000, Harsh 2006, Black and Houghton 2006, Saletu 2005;

- pitosilant vs placebo i pitosilant vs modafinil: Dauvilliers 2013 (HARMONY I);

- pitosilant vs placebo: Szakacs 2017 (HARMONY CTP).

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 16.8.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 16.8.2, 16.8.3 i 16.8.4 AKL wnioskodawcy. Przeglądy systematyczne przedstawiono w rozdz. 16.6 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 14. Opis wybranych skal / testów**

Skala	Kierunek zmian / istotność kliniczna
<b>CGI-C</b>	Skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (ang. Clinical Global Impression – Change, CGI-C) – im niższy wynik w skali, tym skuteczniejsze leczenie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. W przypadku skali CGI-C nie została ona ustalona [Kallweit 2017a].
<b>EQ-5D</b>	Europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu EQ-5D, tym lepsza jakość życia chorych i tym samym skuteczniejsze leczenie.
<b>ESS</b>	Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS) stanowi zwalidowane narzędzie służące do subiektywnej oceny odczuwania senności [EMA AR 2015, IPIIN 2024a]. Formularz do skali ESS jest wypełniany przez chorych, którzy oceniają prawdopodobieństwo zaśnięcia w 8 codziennych sytuacjach, takich jak podczas oglądania telewizji. Im większa redukcja wyniku uzyskana w skali ESS, tym skuteczniejsze leczenie. Liczba punktów w skali ESS < 10 świadczy o braku nadmiernej senności, natomiast >14 świadczy o senności patologicznej [IPIIN 2024b]. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference, MCID) w skali ESS wynosi 3 punkty [Dauvilliers 2013].
<b>MSLT</b>	Test Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu (ang. Multiple Sleep Latency Test, MSLT) stanowi zwalidowane i obiektywne narzędzie do pomiaru senności [EMA AR 2015, IPIIN 2024a]. Średnia latencja snu powyżej 10 minut w teście MSLT świadczy o braku nadmiernej senności, natomiast <5 min świadczy o patologicznej senności [IPIIN 2024].
<b>MWT</b>	Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania (ang. Maintenance of Wakefulness Test, MWT) stanowi zwalidowane i obiektywne narzędzie do pomiaru senności [EMA AR 2015, IPIIN 2024a]. Prawidłowa wartość uzyskana w teście MWT wynosi 8 min, wynik < 8 min świadczy o patologicznej senności [AASM 2024].
<b>PGO</b>	Skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności (ang. Patient Global Opinion on Efficacy, PGO) – im niższy wynik w skali, tym skuteczniejsze leczenie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy przyjąć za istotną klinicznie w populacji chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. W przypadku skali CGI-C nie została ona ustalona [Kallweit 2017a].
<b>SART</b>	Test podtrzymania uwagi (ang. Sustained Attention to Response Test, SART) stanowi obiektywne narzędzie pomiaru uwagi, m.in. u chorych z narkolepsją. Test SART zawiera trzy wyniki dla różnych błędów: liczba naciśnięć przycisku nieprawidłowo (NO GO), liczba pominiętych naciśnięć klawisza (GO) oraz suma tych 2 ocen (łączna liczba błędów).
<b>SF-36</b>	Krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. Short Form 36 Health Survey, SF-36) składa się z ośmiu skal wielopunktowych, mierzących ogólne pojęcia związane ze zdrowiem: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów fizycznych, ból ciała, żywotność, ogólne postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych oraz zdrowie psychiczne. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie. W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 za MCID w narkolepsji uważa się zmianę o pięć punktów [Bogan 2016]

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Badania HARMONY I, Fry 1998, US MNMSG 2000 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie wszystkich domen wg Cochrane Collaboration.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2. Przeglądy Lehert 2018, Chien 2022 i Zhan 2023 są przeglądami o wysokiej jakości, przeglądy Golicki 2010 i Lehert 2020 – umiarkowanej jakości, przeglądy Keam 2007 i Kallweit 2017 – bardzo niskiej jakości.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

###### 1. Ograniczenia badania HARMONY I:

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

###### 2. Ograniczenia badań Fry 1998 i US MNMSG 2000:

- a. większość uczestników badania Fry 1998 ( $\geq 85,0\%$ ) miała narkolepsję z katapleksją, dlatego też wnioski z badania mogą być ograniczone w odniesieniu do skuteczności modafinilu u chorych na narkolepsję z katapleksją. Ponadto do badania zostali włączeni jedynie chorzy, którzy nie wymagali leczenia przeciwkataplektycznego. Oznacza to jednak, że w badaniu przedstawiono efekt terapeutyczny modafinilu, na który wpływu nie miały inne leki stosowane dodatkowo w leczeniu katapleksji;
- b. ocenę jakości życia w publikacji Beusterien 1999 przeprowadzono łącznie dla badań Fry 1998 i US MNMSG 2000;
- c. podczas fazy przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000 oceniano wyniki z tych badań łącznie, pomimo, że w badaniach tych stosowano różne protokoły leczenia. W badaniu US MNMSG 2000 wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do grupy MOD, otrzymywali lek w dawce 100 mg przez pierwsze 7 dni leczenia, a 8. dnia dawka zostawała zmieniona i wynosiła 200 mg. W 2. tygodniu fazy przedłużonej, w oparciu o ocenę skuteczności i tolerancji MOD, chorym przydzielono dawkowanie MOD 200 mg lub 400 mg, które stosowali do końca badania.

*W badaniu Fry 1998 chorzy stosowali MOD w dawce 200 lub 400 mg, a dawkowanie MOD można było dostosowywać przez cały okres fazy przedłużonej, zwiększając dawkę o 100 mg, w zakresie 200 ± 400 mg. Ponadto przed przystąpieniem do otwartej fazy przedłużonej badań nastąpił 2-tygodniowy okres wymywania. Należy jednak zauważyć, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, chorzy byli leczeni zgodnie z zasadniczo spójnym schematem leczenia przez okres 40 tygodni. Dane z tego okresu obserwacji są kluczowe, ponieważ dostarczają informacji na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku;*

3. **Ograniczenia zestawienia wyników MOD i MET:**

- a. *w badaniach dla MOD i MET zaobserwowano różnice w wielkości analizowanej populacji (478 chorych vs 11 chorych), długości okresu obserwacji (66,5 tyg. vs 40 tyg.), metodyce badań (badanie dla MOD stanowiło przedłużoną fazę badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, natomiast w badaniu dla MET porównywano MET i SEL) oraz odmienne definicje punktów końcowych. Pomimo ograniczeń, zestawienie danych stanowi najlepsze źródło danych umożliwiających wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z MOD.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano.

#### 4.1.4. **Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

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

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

### SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

#### Modafinil vs pitolisant

Badanie HARMONY I zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu (PIT) względem placebo (PLC) oraz względem modafinilu (MOD). Dla porównania PIT z PLC zastosowano hipotezę superiority w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania. Po jej potwierdzeniu testowano hipotezę non-inferiority dla porównania PIT vs MOD. Margines (delta) dla hipotezy non-inferiority określono jako 2 punkty w skali ESS, co stanowi połowę różnicy uzyskanej dla porównania PIT vs MOD we wcześniejszych badaniach.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania PIT vs MOD. W analizie klinicznej wnioskodawcy ze względu na charakter badania i zastosowaną w nim analizę statystyczną odstąpiono od samodzielnego obliczania parametru dla porównania MOD vs PIT.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w badaniu HARMONY I (Dauvilliers 2013) – średnie wartości ESS

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

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

ESS – Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale); IS – istotność statystyczna; MD – różnica średnich (ang. mean difference); MOD – modafinil; OBS – okres obserwacji; PIT – pitolisant; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); tyg. – tygodnie

W badaniu HARMONY I dla porównania PIT vs MOD odrzucono hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. średniej redukcji wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w badaniu HARMONY I (Dauvilliers 2013) – katapleksja, MWT, SART (iloraz średnich)

Punkt końcowy	OBS	PIT		MOD		Ratio (95% CI)	IS	
		Iloraz średnich (GSD) *	N **	Iloraz średnich (GSD) *	N **			
Zmiana w czułości na podstawie testu MWT [min] - wynik ogółem	8 tyg.	1,32 (b/d)	31	1,72 (b/d)	33	0,77 (0,52; 1,13)	NIE p=0,173	
Zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów]	8 tyg.	SART-NO-GO	0,82 (b/d)	31	1,0 (b/d)	33	0,97 (0,81; 1,17)	NIE p=0,765
		SART-GO	0,6 (b/d)	31	0,76 (b/d)	33	0,77 (0,54; 1,20)	NIE p=0,141
		Wynik ogółem	0,8 (b/d)	31	1,0 (b/d)	33	0,90 (0,71; 1,14)	NIE p=0,370
Zmiana w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji (analiza post-hoc)	8 tyg.	0,38 (b/d)	20	0,64 (b/d)	23	rR: 0,54 (0,24; 1,23) ***	NIE p=0,138	

\* zmiana (DCRk/p) została obliczona w badaniu jako iloraz wartości (średnich geometrycznych) z końca (DCRk; między 49. a 56. dniem badania) i z początku (DCRp) badania

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

\*\*\* rR uzyskane na podstawie quasi-modelu regresji Poissona; uwaga autorów AKL wnioskodawcy: w publikacji EMA AR 2015 przedstawiono wartość (rR=0,70, 95%CI [0,297; 1,629]; p=0,396). Nieznana jest przyczyna rozbieżności.

b/d – brak danych;

DCR – dobowy wskaźnik epizodów katapleksji (ang. daily cataplexy rate); GSD – geometryczne odchylenie standardowe (ang. geometric standard deviation); IS – istotność statystyczna; min – minuty; MOD – modafinil; MWT – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania (ang. Maintenance of Wakefulness Test); OBS – okres obserwacji; PIT – pitolisant; rR – współczynnik częstości (ang. rate ratio); SART – test podtrzymania uwagi (ang. Sustained Attention to Response Test); SART-GO – liczba pominiętych naciśnięć klawisza w teście SART; SART-NO-GO – liczba naciśnięć przycisku nieprawidłowo w teście SART; tyg. – tygodnie

W badaniu HARMONY I dla porównania PIT vs MOD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana w czujności na podstawie testu MWT [min], zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów]. Analiza post-hoc nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w badaniu HARMONY I (Dauvilliers 2013) – ESS, CGI-C, PGO (odsetki pacjentów)**

Punkt końcowy	OBS	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
ESSk ≤10 punktów	8. tyg.	15 (45,5)	33	14 (45,2)	31	1,01 (0,38; 2,71)	-0,003 (-0,24; 0,25)	NIE
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję*	8 tyg.	8 (28,6)	28	9 (34,6)	26	0,76 (0,24; 2,39)	-0,06 (-0,31; 0,19)	NIE
Poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS	8 tyg.	24 (85,7)	28	19 (73,1)	26	2,21 (0,56; 8,68)	0,13 (-0,09; 0,34)	NIE
Poprawa wyniku w skali PGO	8 tyg.	24 (85,7)	28	24 (85,7)	28	1,00 (0,22; 4,47)	0,00 (-0,18; 0,18)	NIE

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

CGI-C – skala ogólnego wrażenia poprawy klinicznej (ang. Clinical Global Impression – Change); EDS – nadmierna senność w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness); ESSk – końcowy wynik w Skali Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale); IS – istotność statystyczna; MD – różnica średnich (ang. mean difference); MOD – modafinil; OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PGO – skala ogólnej opinii chorego na temat skuteczności (ang. Patient Global Opinion on Efficacy); PIT – pitolisant; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); tyg. – tygodnie

W badaniu HARMONY I dla porównania MOD vs PIT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych: ESSk ≤10 punktów, poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca katapleksję, poprawa wyniku w skali CGI-C – domena oceniająca EDS, poprawa wyniku w skali PGO.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności w badaniu HARMONY I (Dauvilliers 2013) – średnie wartości EQ-5D**

Punkt końcowy	OBS	MOD		PIT		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ogółem) [punkty] – wynik końcowy	8. tydz.	72,6 (16,5) *	33	73,8 (17,8) *	31	-1,20 ** (-9,62; 7,22)	NIE

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

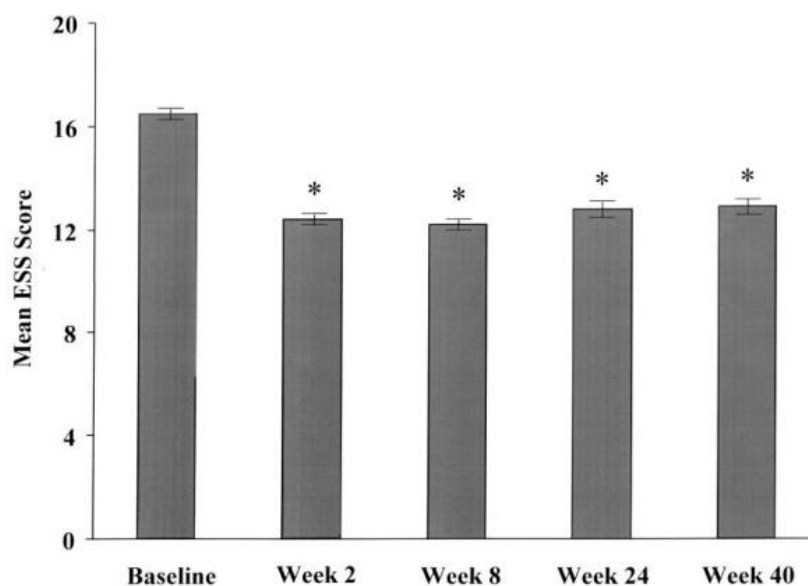
\*\* ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania w AKL wnioskodawcy dokonano obliczeń własnych, wynik przedstawiono jako MD (95% CI) zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook [Higgins 2023], w których wskazano, iż MD służy do obliczenia różnic w średnich, nie wskazując czy są to średnie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

EQ-5D – europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire); IS – istotność statystyczna; MD – różnica średnich (ang. mean difference); MOD – modafinil; OBS – okres obserwacji; PIT – pitolisant; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); tyg. – tygodnie

W badaniu HARMONY I dla porównania MOD vs PIT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

### Długookresowa skuteczność modafinilu względem placebo

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



Rysunek 2. Średni wynik w skali ESS na podstawie badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 (Mitler 2000) – faza przedłużona

W fazie przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, u pacjentów przyjmujących modafinil średnia redukcja wyniku ESS względem wartości początkowych była istotna statystycznie w 2., 8., 24. i 40. tygodniu obserwacji.

W 40 tyg. obserwowano również znaczną redukcję nasilenia objawów choroby u większości chorych, przy czym efekty leczenia były widoczne już w 2. tygodniu fazy przedłużonej. Odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa w zakresie nasilenia objawów narkolepsji utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres 40-tygodniowej fazy przedłużonej. W 40. tygodniu fazy przedłużonej obserwowano poprawę w jakości życia chorych. Wyniki w skali SF-36 były wyższe względem wartości początkowej (tj. końca fazy podwójnie zaślepionej) we wszystkich domenach. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy.

### Modafinil vs metylofenidat

Brak badań bezpośrednio porównujących, brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

#### Reinish 1995

Terapia MET nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian względem wartości początkowych dla parametrów snu. Ponadto, autorzy badania *Reinish 1995* wskazali, iż zarówno czas trwania terapii, jak i stosowana przez chorych dawka MET nie miały wpływu na uzyskane wyniki dotyczące latencji REM, czy zmian w stadiach snu na godzinę. U 4 (57,1%) chorych odnotowano poprawę, natomiast u 3 (42,9%) z 7 chorych zaobserwowano brak zmian lub pogorszenie w EDS w subiektywnej ocenie chorych

### BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RWE)

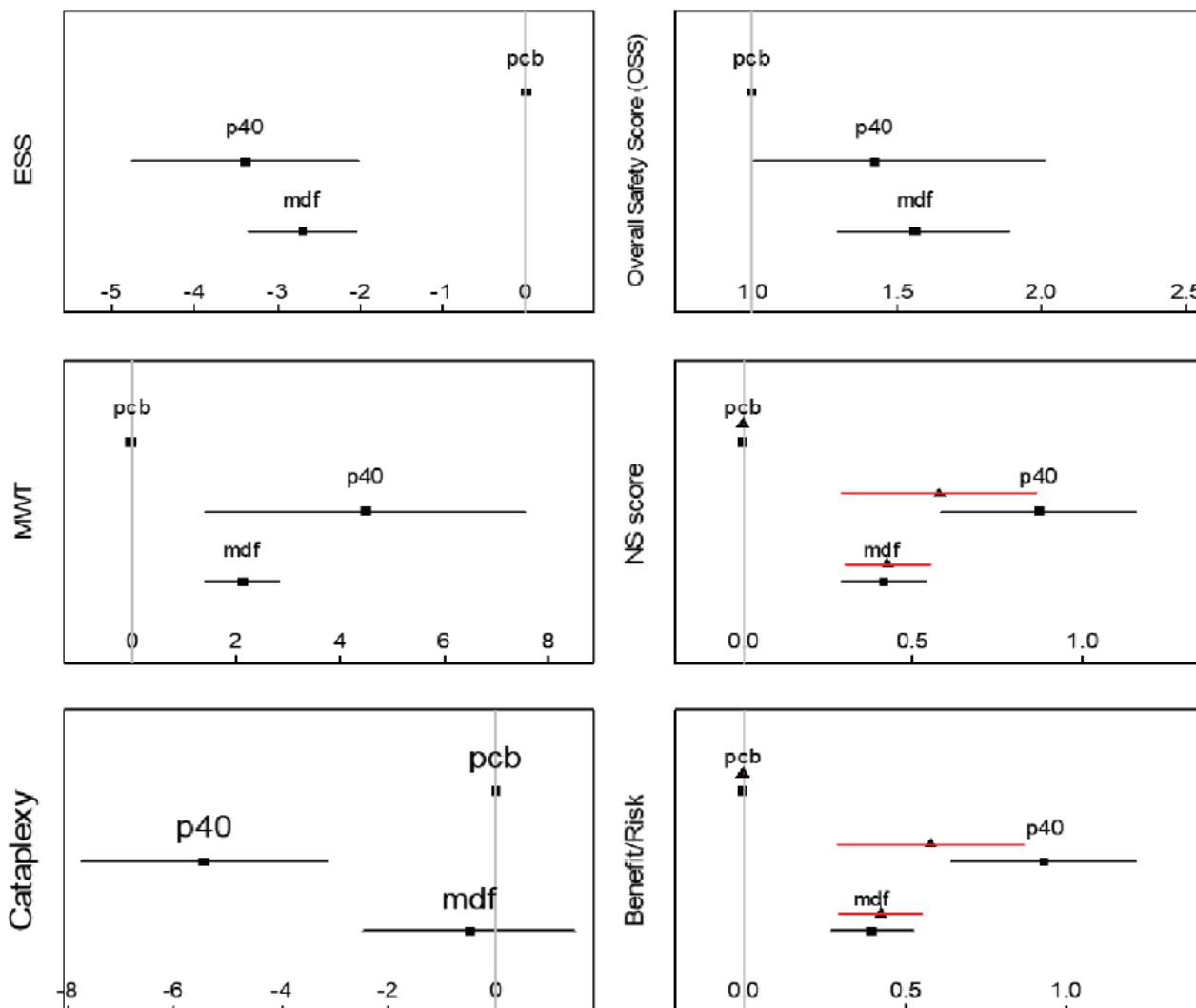
#### Zhou 2024

Dane z rejestru FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System) dotyczą długoterminowej analizy bezpieczeństwa, jednak według publikacji wykazano znaczną liczbę przypadków nieskuteczności leczenia u pacjentów przyjmujących modafinil (patrz rozdz. 4.2.1.2, Rysunek 6 – zdarzenie niepożądane określone jako *drug ineffective*)

## PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

## Lehert 2020

Wyniki metaanalizy mającej na celu ocenę równoważności pitolisantu w porównaniu z modafinilem (hipoteza non-inferiority) przedstawiono na wykresie poniżej:



Rysunek 3. Wyniki metaanalizy sieciowej Lehert 2020

Oceniane punkty końcowe: ESS – średnia zmiana w punktacji względem wartości wyjściowych; MWT – średnia zmiana w minutach względem wartości wyjściowych; katapleksja (cataplexy) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych w tygodniowej częstości występowania katapleksji; OSS – ryzyko względne zdefiniowane jako stosunek liczby zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (nTEAE) w przypadku rozważanego leku do liczby zdarzeń niepożądanych występujących w grupie placebo.

W przypadku punktacji dla narkolepsji (NS) i wykresu korzyści do ryzyka – czarne kwadraty (na czarnej linii) przedstawiają dane dotyczące pacjentów z narkolepsją typu 1, czarne trójkąty 9 (na czerwonej linii) – pacjentów z narkolepsją typu 2.

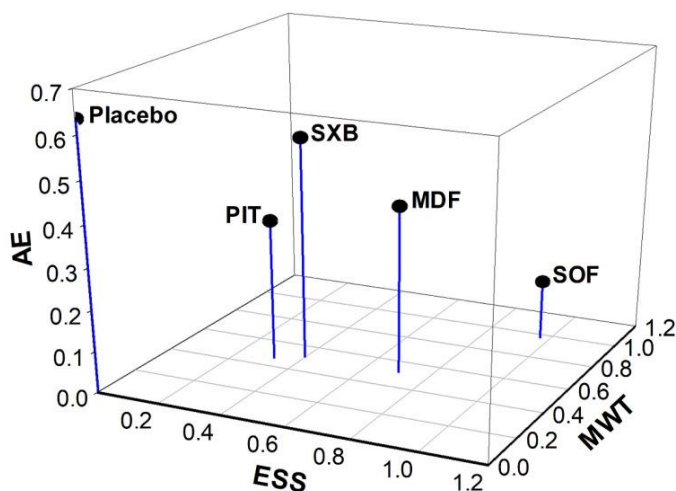
ESS – Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale); MDF – modafinil (w dawce do 400 mg); MWT – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania (ang. Maintenance of Wakefulness Test); NS – narkolepsja; OSS – ogólny wynik bezpieczeństwa, (ang. Overall Safety Score); P40 – pitolisant (w dawce do 40 mg); PCB – placebo;

Wyniki metaanalizy Lehert 2020 wykazały, że w odniesieniu do nadmiernej senności wg skali ESS oraz oceny czujności wg MWT, MOD i PIT są technologiami o podobnej skuteczności. W przypadku katapleksji stwierdzono statystycznie wyższą skuteczność PIT.

W przypadku oceny bezpieczeństwa potwierdzono hipotezę non-inferiority dla PIT w porównaniu do MOD.

### Chien 2022

Główne wyniki metaanalizy sieciowej Chien 2022 mającej na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) u dorosłych pacjentów z narkolepsją przedstawiono na wykresie poniżej.



**Rysunek 4. Trójwymiarowy wykres rankingowy (clustered ranking plot) - zmiany ESS, MWT i AE (wartości p) dla poszczególnych interwencji (Chien 2022)**

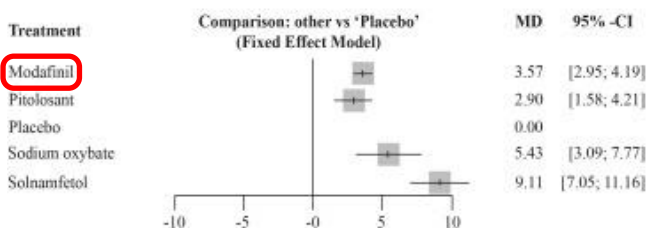
AE – zdarzenia niepożądane; ESS – Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale); MDF – modafinil; MWT – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania (ang. Maintenance of Wakefulness Test); PIT – pitolisant; SOF – solriamfetol; SXB - hydroksymaślan sodu

Wyniki metaanalizy Chien 2022 wykazały, że zgodnie z wykresem rankingowym solriamfetol wykazywał największą skuteczność w łagodzeniu objawów nadmiernej senności w ciągu dnia (ocena w oparciu o ESS i MWT), natomiast profil skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu, hydroksymaślanu sodu i modafinilu jest bardziej zbalansowany niż solriamfetolu.

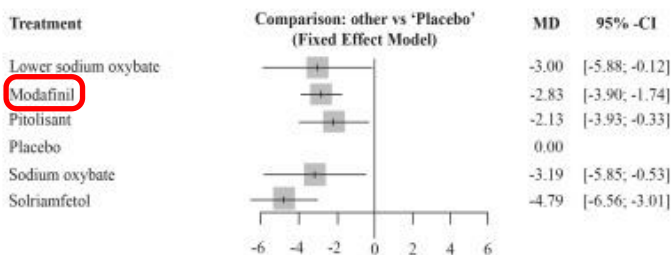
### Zhan 2023

Główne wyniki metaanalizy sieciowej Shan 2023 mającej na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków pobudzających stosowanych w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) u dorosłych pacjentów z narkolepsją przedstawiono na wykresie poniżej.

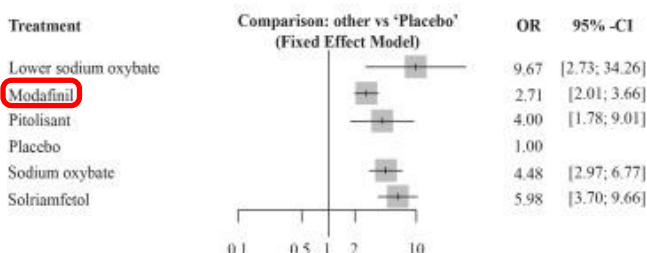
(A) Maintenance of Wakefulness Test



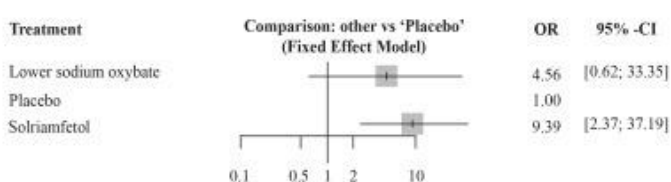
(B) Epworth Sleepiness Scale



(C) Clinical Global Impression of Change



(D) Patients' Global Impression of Change



**Rysunek 5. Główne wyniki metaanalizy sieciowej Zhan 2023**

Wyniki metaanalizy Zhan 2023 uwzględniające skuteczność leków względem placebo wykazały, że solriamfetol był skuteczniejszy w zakresie MWT, ESS, PGI-C niż pozostałe leki, natomiast w zakresie CGI-C najskuteczniejszy był hydroksymaślan sodu o niższej zawartości sodu (LXB).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### BADANIA EKSPERYMENTALNE

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu HARMONY I

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	MOD		PIT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
HARMONY I (Dauvilliers 2013)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	26 (78,8)	33	22 (71,0)	31	1,52 (0,49; 4,75)	0,08 (-0,13; 0,29)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (6,1)	33	2 (6,5)	31	0,94 (0,12; 7,08)	0,0039 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
		Ból głowy	6 (18,2)	33	11 (35,5)	31	0,40 (0,13; 1,28)	-0,17 (-0,39; 0,04)	n/d	NIE
		Bezsenna	0 (0,0)	33	3 (9,7)	31	0,12 (0,01; 1,18)	-0,10 (-0,21; 0,02)	n/d	NIE
		Nudności	1 (3,0)	33	2 (6,5)	31	0,45 (0,04; 5,26)	-0,03 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
		Ból lub dyskomfort w jamie brzusznej	6 (18,2)	33	2 (6,5)	31	3,22 (0,6; 17,36)	0,12 (-0,04; 0,27)	n/d	NIE
		Zwiększenie masy ciała	0 (0,0)	33	1 (3,2)	31	0,13 (0,003; 6,41)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
		Biegunka	4 (12,1)	33	1 (3,2)	31	4,14 (0,44; 39,26)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
		Drażliwość	2 (6,1)	33	1 (3,2)	31	1,94 (0,17; 22,48)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	4 (12,1)	33	1 (3,2)	31	4,14 (0,44; 39,26)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
		Lęk	2 (6,1)	33	0 (0,0)	31	7,18 (0,44; 117,46)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
HARMONY I (EMA AR 2015)	8. tydz.	Nieprawidłowy poziom eozynofili	0 (0,0)	33	5 (16,1)**	31	<b>0,11 (0,02; 0,68)</b>	<b>-0,16 (-0,30; -0,02)</b>	<b>7 (4; 50)</b>	<b>TAK</b>
HARMONY I (Dauvilliers 2013)	9. tydz.*	Zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy	3 (9,1)	33	0 (0,0)	31	7,41 (0,74; 74,00)	0,09 (-0,02; 0,20)	n/d	NIE

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

W badaniu HARMONY I w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni w grupie przyjmującej MOD nie zaobserwowano wystąpienia nieprawidłowego poziomu eozynofili, podczas gdy w grupie przyjmującej PIT wystąpił on u 5 pacjentów (16%). Zaobserwowana różnica była istotna statystycznie.

Dla porównania MOD vs PIT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych: ból głowy, bezsenność, nudności, ból lub dyskomfort w jamie brzusznej, zwiększenie masy ciała, biegunka, drażliwość, zawroty głowy, lęk, jednak wartości numeryczne w przypadku niektórych AEs znacznie różniły się między sobą, co może jednak być związane z niewielką liczebnością grup (MOD=33, PIT=31). W grupie MOD w porównaniu z PIT u wyższego odsetka pacjentów (różnica nieistotna statystycznie) wystąpił: ból lub dyskomfort w jamie brzusznej (18,2 vs 6,5%), biegunka (12,1 vs 3,2%), zawroty głowy (12,1 vs 3,2%). Natomiast u niższego odsetka pacjentów odnotowano: ból głowy (18,2 vs 35,5%), bezsenność i zwiększenie masy ciała (w obu przypadkach 0 vs 3,2%).

W 9. tygodniu obserwacji zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy w grupie przyjmującej MOD odnotowano u 3 pacjentów (9%), w grupie PIT – nie odnotowano, różnica nie była istotna statystycznie.

**Tabela 20. Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa - częstość występowania AE, które wystąpiły u ≥5% chorych podczas fazy przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000 (Mittler 2000)**

Rodzaj AE	OBS	Punkt końcowy	MOD 200 mg		MOD 400 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	40 tyg.	Zakażenie	22 (15,0)	147	86 (22,2)	388
		Objawy grypopodobne	6 (4,1)		31 (8,0)	
		Zapalenie zatok	10 (6,8)		25 (6,4)	
		Zapalenie gardła	7 (4,8)		24 (6,2)	
Zaburzenia układu immunologicznego	40 tyg.	Reakcja alergiczna	6 (4,1)	147	17 (4,4)	388
Zaburzenia psychiczne	40 tyg.	Nerwowość	15 (10,2)	147	23 (5,9)	388
		Depresja	8 (5,4)		25 (6,4)	
		Lęk	15 (10,2)		15 (3,9)	
Zaburzenia układu nerwowego	40 tyg.	Ból głowy	51 (34,7)	147	142 (36,6)	388
		Katapleksja	8 (5,4)		29 (7,5)	
		Senność	5 (3,4)		19 (4,9)	
		Zawroty głowy	7 (4,8)		16 (4,1)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	40 tyg.	Nieżyt nosa	9 (6,1)	147	49 (12,6)	388
		Kaszel	4 (2,7)		17 (4,4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	40 tyg.	Nudności	13 (8,8)	147	30 (7,7)	388
		Biegunka	6 (4,1)		15 (3,9)	
		Niestrawność	13 (8,8)		45 (11,6)	
		Suchość jamy ustnej	10 (6,8)		16 (4,1)	
		Choroba zębów	7 (4,8)		35 (9,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	40 tyg.	Ból pleców	4 (2,7)	147	23 (5,9)	388
		Ból mięśni	5 (3,4)		24 (6,2)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	40 tyg.	Ból	9 (6,1)	147	44 (11,3)	388
		Przypadkowy uraz	5 (3,4)		27 (7,0)	

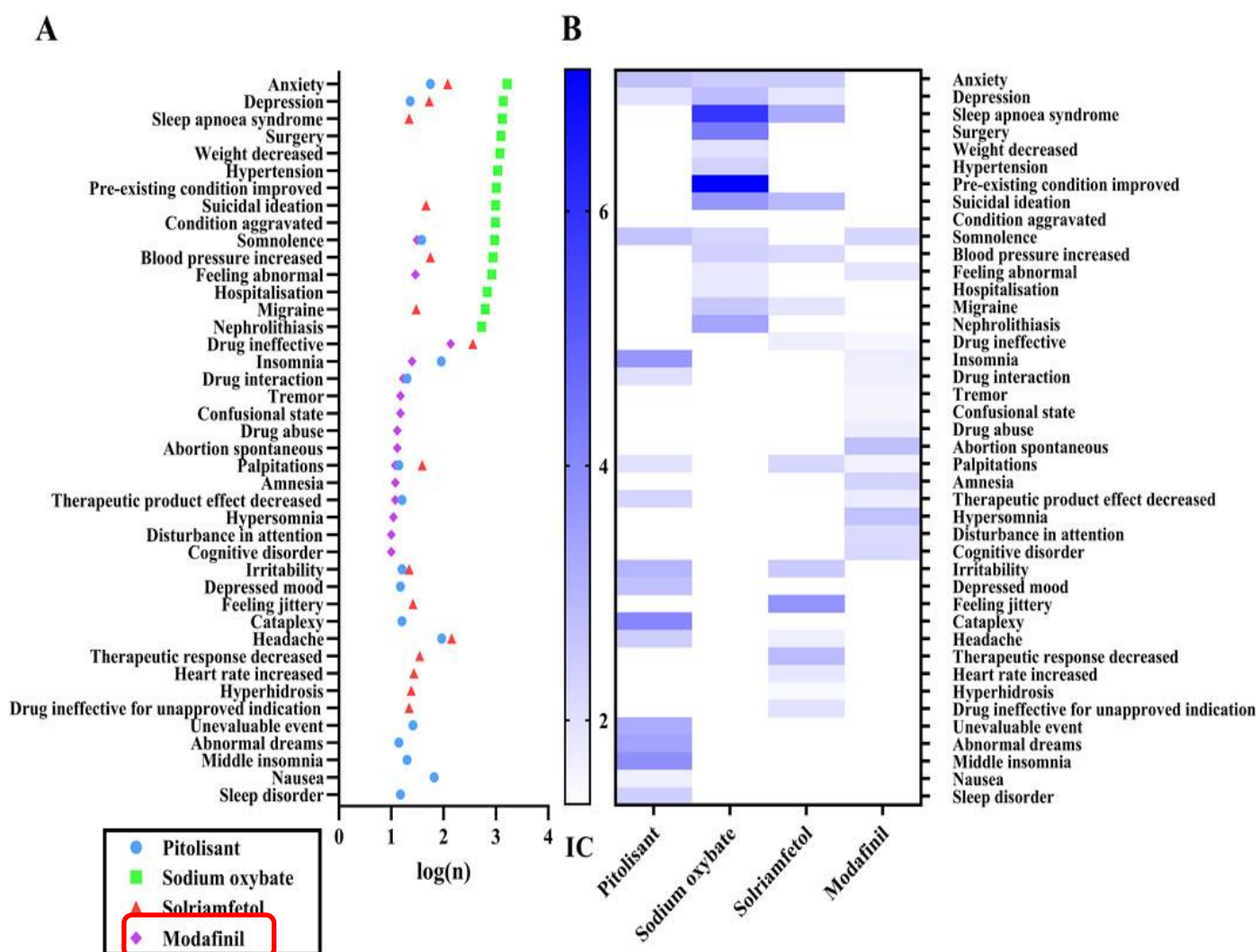
Podczas fazy przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000 (Mittler 2000) w okresie obserwacji wynoszącym 40 miesięcy, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy, który wystąpił u ponad jednej trzeciej pacjentów zarówno w grupie przyjmującej modafinil w dawce 200 mg, jak i 400 mg.

### BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RWE)

**Tabela 21. Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa w badaniu Zhou 2024 – dane z rejestru FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System)**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD	PIT
			Liczba zdarzeń (%)	Liczba zdarzeń (%)
Zhou 2024	5 lat	Zgon	18 (5,0)	1 (1,3)
		Zagrożenie życia	21 (5,8)	6 (8,0)
		Hospitalizacja - początkowa lub długotrwała	77 (21,2)	22 (29,3)
		Niepełnosprawność	21 (5,8)	3 (4,0)
		Wady wrodzone	22 (6,1)	0 (0,0)
		Wymagana interwencja w celu zapobieżenia trwałemu upośledzeniu	0 (0,0)	0 (0,0)
		Inne zdarzenia o ciężkim nasileniu (istotne zdarzenia medyczne)	204 (56,2)	43 (57,3)

Według danych z rejestru FAERS (N= 101 200) zgon odnotowano wśród 5% chorych stosujących MOD oraz wśród 1,3% chorych stosujących PIT, natomiast wady wrodzone (u dzieci matek stosujących) odpowiednio u 6,1% vs 0%. W badaniu nie przeprowadzono analizy porównującej badane grupy, dlatego też niniejsze wyniki mogą posłużyć jedynie do analizy jakościowej.



Rysunek 6. Dane z rejestru FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System) – najczęstsze zdarzenia niepożądane

Część A wykresu – liczba działań niepożądanych; Część B wykresu – wartość składnika informacyjnego (IC) działań niepożądanych; n – liczba raportowanych zdarzeń

## PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Wyniki metaanalizy Lehert 2020 potwierdziły hipotezę non-inferiority w zakresie bezpieczeństwa dla PIT w porównaniu do MOD (patrz rozdz. 4.2.1.1, Rysunek 3).

Wyniki metaanalizy Chien 2022 wykazały, że profil skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu, hydroksymaślanu sodu i modafinilu jest bardziej zbalansowany niż solriamfetolu (patrz rozdz. 4.2.1.1, Rysunek 4).

Wyniki metaanalizy Zhan 2023 uwzględniające skuteczność leków względem placebo wykazały, że wszystkie oceniane interwencje, w tym modafinil i pitolisant miały akceptowalny profil bezpieczeństwa. Hydroksymaślan sodu o niższej zawartości sodu (LXB) miał najniższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem i AEs prowadzących do zaprzestania leczenia.

### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.



#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL Actimodan

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy.

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100 \leq 1/10$ ): zmniejszenie łaknienia, nerwowość, bezsenność, lęk, depresja, zaburzenia myślenia, splątanie, drażliwość, zawroty głowy, senność, parestezja, zawroty głowy, senność, parestezja, częstoskurcz, kołatanie serca, rozszerzenie naczyń, ból brzucha, nudności, suchość w jamie ustnej, biegunka, niestrawność, zaparcia, ogólne osłabienie, ból w klatce piersiowej, nieprawidłowości badań czynności wątroby, obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i gammaglutamylotransferazy.

##### EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Actimodan.

### 4.3. Komentarz Agencji

W badaniu RCT HARMONY I dla porównania PIT vs MOD odrzucono hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. średniej redukcji wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla drugorzędowych punktów końcowych: zmiana w czułości na podstawie testu MWT [min], zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów], dobowa częstość występowania epizodów katapleksji (analiza post-hoc). Należy zwrócić uwagę na niewielką liczebność próby (PIT=31, MOD=33), co mogło wpłynąć zarówno na nieosiągnięcie istotności statystycznej dla hipotezy *non-inferiority*, jak i niewykazanie statystycznie istotnych różnic dla takich punktów końcowych jak częstość katapleksji. Przeglądy systematyczne z metaanalizami wskazują na porównywalną skuteczność modafinilu i pitolisantu w zakresie ESS i MWT, natomiast niższą skuteczność modafinilu w zakresie zapobiegania katapleksji.

Według badania HARMONY I częstość zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów przyjmujących MOD i PIT jest porównywalna, natomiast profil bezpieczeństwa nieco się różni (zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie). Niemniej jednak wyniki metaanalizy Lehert 2020 potwierdziły hipotezę *non-inferiority* w zakresie bezpieczeństwa dla PIT w porównaniu do MOD. Pozostałe przeglądy systematyczne również wskazują na porównywalny i akceptowalny profil bezpieczeństwa modafinilu i pitolisantu.

Ograniczeniem analizy jest niemożność przeprowadzenia porównania z drugim komparatorem, tj. metylofenidatem (MET) i bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku w narkolepsji. Metylofenidat stosowany jest w warunkach polskich pozarejestryjnie, a eksperci wskazują na jego niekorzystny profil bezpieczeństwa.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów stosowania leku Actimodan (modafinil, MOD) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

##### Technika analityczna

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

##### Porównywane interwencje

Jako komparatory dla wnioskowanego leku wnioskodawca przyjął metylofenidat (MET) oraz pitolisant (PIT).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 52 tygodnie.

##### Model analizy

W celu oszacowania kosztów stosowania analizowanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym wnioskodawca wykorzystał model wykonany w programie Microsoft Excel. W związku z przyjętym założeniem, że zarówno prawdopodobieństwo przerwania terapii oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie, wykorzystano model Markowa typu niejednorodnego (macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego).

Zmiana pomiędzy stanami w modelu zachodzić może w cyklach tygodniowych w horyzoncie 52-tygodniowym. Ponieważ zdarzenia takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogą nastąpić w dowolnym momencie, wnioskodawca uwzględnił korektę połowy cyklu.

Wyjściową charakterystykę chorych (wiek 37,5 lat, odsetek płci żeńskiej 45,7%) uwzględniono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego HARMONY I (publikacja Dauvilliers 2013).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji i komparatorów przedstawiono zestawienie wyników badań klinicznych, które nie wpływa na modelowanie w analizie ekonomicznej ze względu na wybór techniki analitycznej. Skuteczność i bezpieczeństwo porównania MOD i PIT oceniono na podstawie badania HARMONY I, natomiast dla porównania MOD i MET wykonano zestawienie wyników na podstawie publikacji Reinish 1995, uzupełnionej o dane dot. bezpieczeństwa z publikacji Kallweit 2017 oraz dokumentu amerykańskiej agencji FDA dla leku Ritalin (metylofenidat).

W modelu uwzględniono możliwość przerwania leczenia poszczególnymi technologiami przez chorego. Przyjęto, że w scenariuszu podstawowym należy uwzględnić proporcjonalną dyskontynuację chorych w przypadku porównywanych terapii, tj. wykorzystano tę samą krzywą dyskontynuacji w przypadku wszystkich technologii medycznych. Krzywe dyskontynuacji leczenia przyjęto na podstawie wyników badania HARMONY I i modelowano na okres dłuższy niż czas leczenia w badaniu (8 tygodni) wykorzystując rozkład Weibulla.

Wnioskodawca nie odnalazł dowodów wskazujących na zwiększoną śmiertelność chorych z narkolepsją, katapleksją ani zaburzonym snem nocnym, względem populacji generalnej, zatem w modelu ekonomicznym nie uwzględniano zwiększonej śmiertelności modelowanych chorych (przyjęto śmiertelność uzależnioną od wieku chorego na podstawie tablic trwania życia w Polsce w 2023 roku).

### Uwzględnione koszty

W przeprowadzonej analizie uwzględniono jedynie koszt zakupu leków, natomiast koszty diagnostyki, monitorowania, oceny skuteczności leczenia, a także koszty leków przeciwdepresyjnych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

W analizie przyjęto, że Actimodan po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej i przyjęto, że prezentacja Actimodan 100 mg, tabl., 30 szt., będzie wyznaczała podstawę limitu w tej grupie. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

**Tabela 22. Koszt technologii wnioskowanej**

Prezentacja	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt pacjenta [zł]
Actimodan 100 mg, tabl., 30 szt.						
Actimodan 100 mg, tabl., 100 szt.						

W analizie wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których chorzy stosują wyłącznie opakowania 30 szt. lub wyłącznie 100 szt.

Wg ChPL Actimodan dawka początkowa modafinilu wynosi 200 mg/dobę, ale u części chorych, z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową, dawka może zostać podniesiona do 400 mg/dobę, a u części (np. z zaburzeniami czynności wątroby) będzie ona wynosić 100 mg/dobę. W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto, że średnia dawka dobową modafinilu wynosi 200 mg/dobę, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano średnią dzienną dawkę MOD na poziomie , 300 mg oraz 400 mg.

W analizie uwzględniono dodatkowy parametr compliance, . Zatem przyjęte w scenariuszu podstawowym analizy średnie dobowe zużycie modafinilu przez chorego wynosi .

Średni koszt za mg substancji obliczono na podstawie danych z Wykazu leków refundowanych oraz danych refundacyjnych NFZ. W obliczeniach średni koszt terapii wazono liczbą zrefundowanych mg (kwota refundacji podzielona przez liczbę mg w opakowaniu) dotyczącą wybranych prezentacji leków zawierających metylofenidat. Średnie dawkowanie metylofenidatu

Koszt pitolisantu przyjęto wg cen produktu Wakix (tabl. powł., 4,5 mg, 30 szt. oraz tabl. powł., 18 mg, 30 szt.) zgodnych z Wykazem Leków Refundowanych. W analizie podstawowej przyjęto, że w pierwszym tygodniu dobową dawkę pitolisantu wynosi 9 mg, zgodnie ze schematem dawkowania uwzględnionym w ChPL Wakix, natomiast od 2 tygodnia założono zwiększenie dawki do przeciętnej dawki docelowej wynoszącej, według WHO, 18,0 mg/dobę.

Tabelaryczne zestawienie kosztów wnioskowanej technologii oraz komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Zestawienie kosztów wnioskowanej technologii oraz komparatorów**

Kategorie kosztowe	Modafinil [zł]	Metylofenidat [zł]	Pitolisant (1. tydzień) [zł]	Pitolisant (2. tydzień) [zł]	Pitolisant (3+ tydzień) [zł]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>					
Koszt leków					
<b>Perspektywa wspólna</b>					

Kategorie kosztowe	Modafinil [zł]	Metylofenidat [zł]	Pitolisant (1. tydzień) [zł]	Pitolisant (2. tydzień) [zł]	Pitolisant (3+ tydzień) [zł]
Koszt leków					

### Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na przyjętą technikę analityczną w modelu nie uwzględniano różnic w jakości życia chorych dla poszczególnych terapii. Jednak na potrzeby analizy kosztów i konsekwencji wnioskodawca przeprowadził niesystematyczne przeszukanie baz medycznych w celu wybrania publikacji, na podstawie której przypisane zostaną wartości jakości życia. W niniejszej analizie wykorzystano średni wynik EQ-5D dla chorych na narkolepsję (0,566), obliczony na podstawie wyników badania Cambron-Mellot 2022.

### Dyskontowanie

Nie dotyczy (horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekracza roku).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej CMA – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna

Parametr	Modafinil [zł]	Metylofenidat [zł]	Pitolisant [zł]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Całkowity koszt różniący			
Koszt Actimodan			
Koszt inkrementalny	-	3 697	-4 707
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Całkowity koszt różniący			
Koszt Actimodan			
Koszt inkrementalny	-	2 756	-4 703

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów i konsekwencji (CCA)

Parametr	Modafinil	Metylofenidat	Pitolisant
QALY	0,566	0,566	0,566
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Całkowity koszt [zł]			
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Całkowity koszt [zł]			

Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez wnioskodawcę stosowanie leku Actimodan jest droższe od terapii metylofenidatem i tańsze od terapii pitolisantem. Oszacowana różnica rocznych kosztów stosowania dla porównania Actimodan vs metylofenidat wyniosła z perspektywy NFZ ok. 3,7 tys. zł, a z perspektywy wspólnej ok. 2,8 tys. zł, natomiast dla porównania Actimodan vs pitolisant różnica wyniosła ok. -4,7 tys. zł zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Tabela 26. Analiza progowa

Parametr	Metylofenidat [zł]	Pitolisant [zł]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>		
Cena za opakowanie Actimodan 100 mg, 30 szt. (zł)	[redacted]	[redacted]
Cena za opakowanie Actimodan 100 mg, 100 szt. (zł)	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Cena za opakowanie Actimodan 100 mg, 30 szt. (zł)	[redacted]	[redacted]
Cena za opakowanie Actimodan 100 mg, 100 szt. (zł)	[redacted]	[redacted]

Dla porównania Actimodan vs pitolisant oszacowana przez wnioskodawcę cena opakowania produktu Actimodan 100 mg 30 szt. wynosi ok. [redacted] cena opakowania Actimodan 100 mg 100 szt. wynosi ok. [redacted]

Dla porównania Actimodan vs metylofenidat oszacowane przez wnioskodawcę ceny [redacted]

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Actimodan nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowane ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (pitolisantu) przedstawiono w poniższej tabeli. Ceny wnioskowanej technologii zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji są takie same jak ceny oszacowane w zgodności z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, które przedstawiono powyżej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę, w której przetestowane zostały scenariusze uwzględniające alternatywne wartości następujących parametrów:

- średnia dobową dawką wnioskowanej technologii oraz pitolisantu;
- odsetek pacjentów przestrzegających przyjętego dawkowania (compliance);
- nieuwzględnienie dyskontynuacji leczenia w modelu;
- krzywe dyskontynuacji leczenia wnioskowaną terapią oraz komparatorami;
- udział każdej z prezentacji produktu Actimodan w liczbie zrefundowanych mg modafinilu;
- prezentacji produktu Actimodan wyznaczającej podstawę grupy limitowej w scenariuszu nowym.

Dla porównania modafinil vs metylofenidat największy wpływ na wyniki analizy miało:

[redacted]

- [redacted]

Dla porównania modafinil vs pitolisant największy wpływ na wyniki analizy miało:

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) ze względu na założony brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną a komparatorami.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony, natomiast w należy zauważyć, że wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w głównym badaniu włączonym do AKL (HARMONY I) świadczą jedynie o odrzuceniu hipotezy non-inferiority dla porównania pitolisantu z modafinilem.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 1 roku (12 miesięcy), co jest zasadne w przypadku analizy minimalizacji kosztów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) w analizie nie dokonywano oszacowań efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Nie uwzględniono dyskontowania ze względu na fakt, iż przyjęty horyzont czasowy nie przekracza 1 roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził niesystematyczne przeszukanie baz medycznych w celu wyszukania wartości jakości życia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Zgodnie z założeniami CMA wartości użyteczności nie miały wpływu na wyniki analizy.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano scenariusze uwzględniające alternatywne wartości kluczowych parametrów analizy.

„?” - nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację), nd – nie dotyczy

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 13)

1. Jako ograniczenie niniejszej analizy należy uznać brak odnalezionych badań klinicznych, które porównałyby bezpośrednio modafinil z metylofenidatem. W związku z powyższym, konserwatywnie odstąpiono od wykorzystania analizy kosztów-użyteczności jako techniki analitycznej, mimo oczekiwanej

przewagi modafinilu nad metylofenidatem w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. W przypadku porównania z MET w ramach Analizy klinicznej zdecydowano się jedynie na zestawienie wyników z publikacji opisującej skuteczność metylofenidatu z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla MOD, które dowiodło skuteczności modafinilu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia, redukcji epizodów katapleksji czy halucynacji.

W przypadku porównania skuteczności modafinilu z pitolisantem uwzględniono wyniki badania randomizowanego HARMONY I, na podstawie którego wpływ wymienionych technologii na punkty końcowe związane z nadmierną sennością oceniono jako zbliżony, jednakże nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do hipotezy non-inferiority. Na podstawie Analizy klinicznej stwierdzono, że MOD jest nie gorszy niż PIT w odniesieniu do nadmiernej senności, oceny czujności oraz jakości życia chorych podczas terapii.

#### Komentarz analityków:

Należy zwrócić uwagę, że różnica dla porównania PIT vs MOD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu HARMONY I (zmiana w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania) nie była istotna statystycznie co świadczy o odrzuceniu hipotezy non-inferiority dla tego porównania. Jednak, jak wskazał wnioskodawca: „autorzy badania odrzucenie hipotezy non-inferiority uzasadniają niewielką liczbą chorych uczestniczących w badaniu”.

2. Biorąc pod uwagę fakt, iż w ramach uwzględnionych w Analizie klinicznej badań nie udowodniono niższej skuteczności wnioskowanej interwencji względem komparatorów, w niniejszej analizie przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności terapii - zdecydowano się jedynie na przedstawienie oszacowania różnicy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych, co jest ograniczeniem w kontekście ekonomicznej ewaluacji działania uwzględnionych interwencji. Założono również brak różnic dotyczących śmiertelności chorych oraz że chorzy przyjmują porównywane technologie przy uwzględnieniu tej samej krzywej dyskontynuacji leczenia. Zastosowana została zatem technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Ustawie o refundacji oraz Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.
3. W niniejszej analizie wystąpiła również potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (52-tygodniowy). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
4. W ramach kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych uznano, że koszty leków przeciwdepresyjnych mogą zostać pominięte, ze względu na to, że są one przyjmowane niezależnie od stosowanej terapii. Wynika to z faktu, że leki te nie są one optymalną opcją w leczeniu narkolepsji i w przypadku zmiany terapii, np. z metylofenidatu na modafinil, ich stosowanie nie uległoby zmianie (tj. jeśli były stosowane to będą dalej stosowane, a jeśli nie to nie zaczną być stosowane), [redacted]. Zatem koszt inkrementalny dotyczący porównania modafinilu z metylofenidatem lub pitolisantem byłby taki sam niezależnie od tego, czy koszty leków przeciwdepresyjnych są uwzględniane w ramach kategorii kosztowych, czy nie.
5. Obecnie modafinil jest dostępny, w postaci leku Actimodan®, w aptece na receptę jako preparat nieobjęty refundacją. [redacted]

[redacted] Przyjęto również, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej chorzy na narkolepsję bez lub z katapleksją stosujący obecnie modafinil będą leczeni lekiem Actimodan®. W niniejszej analizie nie uwzględniano zatem kosztów ponoszonych na inne leki, zawierające modafinil, dostępne w ramach importu docelowego.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Przyjęta w analizie wnioskodawcy cena pitolisantu (produktu Wakix) [redacted]

W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych uwzględniających [REDAKTOWANE].

Ponadto wg nowego Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r., od stycznia 2025 roku nastąpiła zmiana cen leków zawierających metylofenidat, co spowodowało obniżenie średniego kosztu drugiego z przyjętych komparatorów. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia alternatywnego scenariusza analizy z uwzględnieniem niższych cen, jednak podobnie jak w przypadku pitolisantu, nie wykazały one zmiany wnioskowania z analizy, natomiast [REDAKTOWANE].

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 13)

1. Kolejne ograniczenie niniejszej analizy związane jest ze sposobem obliczania średnich dawek pitolisantu i modafinilu w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. Z uwagi na to, że dawkowanie tych substancji czynnych jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie odpowiedzi na leczenie, a dobową dawkę można być modyfikowaną między 4,5 mg a 36 mg, dla pitolisantu, oraz między [REDAKTOWANE], dla modafinilu, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej dawki w cyklu leczenia.

Średnie dawkowanie pitolisantu w badaniu HARMONY I, ważone liczbą pacjentów stosujących daną dawkę, wynosiło 29,2 mg. Zatem dawkowanie przyjęte w analizie podstawowej jest konserwatywne w kontekście analizy minimalizacji kosztów.

#### Komentarz analityków:

Duży wpływ na wynik końcowy AE ma przyjęta wysokość dawki modafinilu. Uwzględniona w analizie podstawowej wnioskodawcy dawka 200 mg/dziennie jest niższa niż dawka sugerowana przez WHO (300 mg/dziennie). Wg obliczeń wnioskodawcy uwzględnienie wyższej średniej dobowej dawki modafinilu powodowało [REDAKTOWANE]. Według dr hab. Doroty Wołyńczyk-Gmaj, ekspertki ankietowanej przez AOTMiT, w polskiej praktyce klinicznej do tej pory stosowana była niższa dawka Actimodanu – ok. 150 mg/dziennie. [REDAKTOWANE]

2. Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, rozkład płci) dla chorych na podstawie badania HARMONY I [Dauvilliers 2013] związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.
3. Ponadto przyjęto na potrzeby analizy, że 1 rok trwa dokładnie 52 tygodnie.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów).

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny dla populacji wskazanej we wniosku. Odnalazł dwie publikacje: Bolin 2020, w której przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności, zarówno dla porównania PIT vs MOD, jak i dla dodania pitolisantu do terapii modafinilem (MOD vs MOD+PIT), w leczeniu narkolepsji oraz NICE 2017, w której przedstawiono koszty pitolisantu i rozpatrywanych w raporcie komparatorów w okresie 30-dniowym w warunkach Wielkiej Brytanii.

W analizie Bolin 2020 wykazano przewagę leczenia pitolisantem względem modafinilu w skojarzeniu z wenlafaksyną w zakresie wyższego efektu zdrowotnego (QALY) przy jednoczesnym niższym koszcie terapii modafinilem. Wielkość efektów zdrowotnych oszacowano przy użyciu symulacji Monte Carlo, które przeprowadzono dla próby 1000 pacjentów. Metoda ta została wykorzystana ze względu na brak danych pierwotnych z badań klinicznych.

W opinii wnioskodawcy analiza zawiera szereg ograniczeń, takich jak: różnice w średnim wieku chorych w obu kohortach (33,0 lat dla PIT i 40,0 lat dla MOD), średniej początkowej jakości życia badanych (65,3 dla PIT, 58,7



dla MOD) co rzutowało na wynik średniej jakości życia (0,738 dla PIT i 0,726 dla MOD) czy nieuwzględnienie dyskontowania kosztów ani wyników zdrowotnych mimo 50-letniego horyzontu czasowego. Według wnioskodawcy wątpliwość budzi również wzrost jakości życia w przypadku chorych leczonych pitolisantem (u których jakość życia po 5 latach leczenia została dodatkowo zwiększona do wartości 0,775) uzasadniony wynikami niepublikowanego badania dotyczącego wyłącznie kohorty PIT.

Wyniki analizy NICE 2017 wskazują na niższe koszty technologii wnioskowanej w porównaniu do pitolisantu. Koszty metylofenidatu podane w tej analizie są natomiast porównywalne z kosztami modafinilu.

### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej ze względu na 1-letni horyzont czasowy analizy. W jego opinii z tego powodu nie ma potrzeby porównania wyników analizy z długoterminowymi badaniami oceniającymi skuteczność wnioskowanej interwencji.

### Komentarz Agencji

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analitycy Agencji dokonali aktualizacji danych wejściowych (opisano w rozdz. 5.3.1 AWA), co w niewielkim stopniu wpłynęło na wyniki analiz, bez wpływu na wnioskowanie z analizy.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie kosztów stosowania leku Actimodan (modafinil) z komparatorami, tj. pitolisant (PIT) i metylofenidatem (MET) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. W związku z założeniem dotyczącym braku różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorami, analiza została wykonana techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Actimodan jest droższe od terapii metylofenidatem i tańsze od terapii pitolisantem. Oszacowana różnica rocznych kosztów stosowania modafinilu w porównaniu do metylofenidatu wyniosła z perspektywy NFZ ok. 3,7 tys. zł, a z perspektywy wspólnej ok. 2,8 tys. zł, natomiast dla porównania MOD vs PIT różnica wyniosła ok. -4,7 tys. zł zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Oszacowane przez wnioskodawcę w ramach analizy progowej ceny opakowania produktu Actimodan 100 mg 30 szt., przy której zrównano koszt stosowania Actimodanu i pitolisantu wyniosła ok. [redacted]

[redacted] cena opakowania Actimodan 100 mg 100 szt. wyniosła ok. [redacted]

Dla porównania Actimodan vs metylofenidat [redacted]

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** a oszacowane ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (pitolisantu) są takie same jak ceny oszacowane w zgodności z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że uwzględniona w analizie podstawowej wnioskodawcy dawka modafinilu 200 mg/dziennie jest niższa niż dawka sugerowana przez WHO (300 mg/dziennie), jednak eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT jako średnią dawkę tego leku stosowaną w polskiej praktyce klinicznej wskazywali zakres 150-200 mg/dziennie.

Ograniczeniem analizy w ocenie analityków Agencji jest brak uwzględnienia w cenie pitolisantu

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono również zmian cen leków zawierających metylofenidat, które nastąpiły od 2025 roku. Przeprowadzone przez analityków AOTMiT obliczenia alternatywnego scenariusza analizy z uwzględnieniem niższych cen MET nie wykazały jednak zmiany wnioskowania z analizy, natomiast

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Actimodan (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej – płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

##### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (brak finansowania modafinilu z budżetu płatnika publicznego).
- nowy, w którym założono finansowanie produktu Actimodan w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją bez katapleksji, z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego) oraz z katapleksją i zaburzonym snem nocnym w oddzielnej grupie limitowej.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej określono w analizie podstawowej na podstawie wskazań ekspertów dotyczących przejęcia udziałów od obecnie stosowanych technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej odsetka populacji docelowej. W analizie przyjęto, że w przypadku rozpoczęcia refundacji wnioskowana technologia przejmie udziały od obecnie stosowanych technologii medycznych (metylofenidat, pitolisant, hydroksymaślan sodu).

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych, którzy rozpoczną leczenie technologią wnioskowaną w danym roku.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków jako koszty różniące rozpatrywane terapie.

##### Warianty analizy

Dla analizowanych scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej: minimalny, prawdopodobny i maksymalny. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano parametry obciążone największym ryzykiem wpływu na wyniki analizy. *W analizie wrażliwości udziały w rynku technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie średniej, minimalnej oraz maksymalnej z odpowiedzi ekspertów dotyczących odsetka chorych, którzy rozpoczną terapię lekiem Actimodan, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wśród obecnie zdiagnozowanych oraz zdiagnozowanych w przyszłości.*

##### Grupa limitowa

Nie jest możliwe włączenie leku Actimodan do istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla produktów leczniczych, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Objęcie refundacją modafinilu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z ChPL Actimodan, modafinil wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

#### Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z ChPL Actimodan, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana.

Oszacowania liczebności populacji uwzględnione w analizach wnioskodawcy zostały przeprowadzone na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych

**Tabela 28. Populacja docelowa, wskazana we wniosku, oszacowana na podstawie badania ankietowego.**

Wskazanie	Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Chorzy na narkolepsję bez katapleksji	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■
Chorzy na narkolepsję z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego)	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■
Chorzy na narkolepsję z katapleksją i zaburzoną snem nocnym	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■
Populacja docelowa łącznie	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■

#### Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana:

■ w leczeniu chorych na narkolepsję bez katapleksji; chorych na narkolepsję z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego) i chorych na narkolepsję z katapleksją i zaburzoną snem nocnym. Na podstawie liczebności populacji docelowej oraz oszacowanych udziałów modafinilu oszacowano liczbę chorych, którzy stosują obecnie modafinil.

**Tabela 29. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.**

Wariant	Populacja, w której stosowany jest obecnie
<b>Modafinil*</b>	
Minimalny	■
Prawdopodobny	■
Maksymalny	■
<b>Modafinil, w postaci leku Actimodan®</b>	

Wariant	Populacja, w której stosowany jest obecnie
Minimalny	■
Prawdopodobny	■
Maksymalny	■

\* Na podstawie odpowiedzi jednego z ekspertów oszacowano, że ■ udziałów modafinilu dotyczy chorych kupujących lek Actimodan (preparat nieobjęty refundacją) w aptece na receptę, natomiast ■ udziałów dotyczy chorych, którzy sprowadzają inne preparaty zawierające modafinil z zagranicy.

#### Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Actimodan osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej.

W oszacowaniach uwzględniono, że wszyscy chorzy stosujący brak leczenia (■ chorych bez katapleksji i ■ chorych z katapleksją) będą leczeni modafinilem w przypadku jego refundacji. W analizie wrażliwości udziały w rynku technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie średniej, minimalnej oraz maksymalnej z odpowiedzi ekspertów dotyczących odsetka chorych, którzy rozpoczną terapię lekiem Actimodan, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wśród obecnie zdiagnozowanych oraz zdiagnozowanych w przyszłości.

Udziały przyjęte w analizie podstawowej (warianty analizy wrażliwości) oszacowane na podstawie odpowiedzi ekspertów wynoszą ■ w przypadku chorych bez katapleksji, ■ w przypadku chorych z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego) oraz ■ w przypadku chorych z katapleksją i zaburzonym snem nocnym.

Wielkość populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na system ochrony zdrowia w pierwszym roku analizy, obliczono jako sumę liczby chorych, którzy rozpoczną leczenie wnioskowaną technologią w ciągu pierwszych 12 miesięcy horyzontu czasowego analizy. Wielkość populacji w drugim roku analizy oszacowano jako sumę wielkości populacji z pierwszego roku analizy oraz prognozowanej liczby nowych chorych rozpoczynających leczenie technologią wnioskowaną w okresie od 13 do 24 miesiąca horyzontu czasowego analizy. Założono, że chorzy rozpoczynający leczenie MOD w pierwszym roku analizy wliczają się również do populacji w drugim roku analizy, ponieważ generowane przez nich koszty różnią się pomiędzy scenariuszami istniejącym i nowym w drugim roku analizy. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, natomiast podsumowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przedstawiono w poniższych tabelach. Populacja ta jest jednoznaczna z populacją, która będzie stosować modafinil w scenariuszu nowym.

Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi ■ chorych w 1. roku refundacji oraz ■ chorych w 2 roku refundacji.

**Tabela 30. Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana.**

Wariant	Chorzy bez katapleksji		Chorzy z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego)		Chorzy z katapleksją i zaburzonym snem nocnym	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
minimalny	■	■	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■	■	■

#### Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana bez finansowania ze środków publicznych

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Actimodan przyjęto, że udziały modafinilu pozostaną na takim samym poziomie jak obecnie, tj. ■ u chorych na narkolepsję bez katapleksji; chorych na narkolepsję z katapleksją (bez zaburzonego snu nocnego) i chorych na narkolepsję z katapleksją i zaburzonym snem nocnym.

**Tabela 31. Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją**

Wariant	1 rok analizy	2 rok analizy
<b>Populacja, w której stosowany będzie modafinil</b>		
minimalny	■	■
prawdopodobny	■	■
maksymalny	■	■
<b>Populacja, w której stosowany będzie modafinil, w postaci leku Actimodan®</b>		
minimalny	■	■
prawdopodobny	■	■
maksymalny	■	■

**Koszty**

W zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego (rozdział 5.3). Koszty uwzględnione w analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W analizie przyjęto, że Actimodan po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej i przyjęto, że prezentacja Actimodan 100 mg, tabl., 30 szt., będzie wyznaczała podstawę limitu w tej grupie. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej jako koszty różniące uwzględniono koszty leków, natomiast pozostałe kategorie kosztów zostały uznane za nieróżniące i nie zostały brane pod uwagę w obliczeniach (koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych).

Wśród kosztów leków wyróżniono koszty ponoszone wyłącznie na lek Actimodan. Dodatkowo, uwzględniono koszty leków alternatywnych wskazanych przez ekspertów: hydroksymaślan sodu oraz leków przeciwdepresyjnych, tj. fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna, sertralina i klomipramina. Ponadto, koszt w scenariuszu nowym został pomniejszony o koszt leków, które zostaną zastąpione przez modafinil stosowany w monoterapii.

**Poziom „compliance”**

Na podstawie przedstawionych odsetków chorych stosujących modafinil sporadycznie oraz oszacowanej średniej tygodniowej częstości pomijania dawki u chorych stosujących modafinil sporadycznie ■ oszacowano średnie „compliance” modafinilu jako równy ■ (średnia z oszacowania na podstawie odpowiedzi ekspertów). Zatem efektywna dawka modafinilu uwzględniona w analizie podstawowej wynosi ■ we wszystkich trzech analizowanych populacjach.

**Technologie alternatywne**

Dawkowanie pitolisantu oraz metylofenidatu, zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej (rozdz.5.1.2).

W analizie uwzględniono również dawkowanie hydroksymaślanu sodu, który stosowany jest przez niewielki odsetek populacji docelowej, a także leków przeciwdepresyjnych.

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań liczebności populacji wykorzystanych w analizie wpływu na budżet.

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

\*Obecnie modafinil nie jest refundowany; chorzy stosują modafinil sprowadzany z zagranicy ( █████ udziałów modafinilu obecnie).

Koszty policzone zostały jedynie w populacji, w której będzie stosowany modafinil po objęciu refundacją leku Actimodan. Ponadto uwzględniono wyłącznie tę linię leczenia, na której stosowany jest Actimodan nie analizując potencjalnego leczenia po dyskontynuacji modafinilu lub innych technologii medycznych, gdyż koszty te uznano za nieróżniące.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (Tabela poniżej).

**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant prawdopodobny, minimalny, maksymalny.**

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
<b>Perspektywa NFZ</b>						
<b>Całkowite koszty różniące</b>						
Minimalny	██████	██████	██████	██████	1 276 010,36	1 653 204,49
Prawdopodobny	██████	██████	██████	██████	1 540 759,93	2 010 547,17
Maksymalny	██████	██████	██████	██████	1 803 343,03	2 369 520,47
<b>Wydatek związany z ceną leku Actimodan®</b>						
Minimalny	██	██	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobny	██	██	██████	██████	██████	██████
Maksymalny	██	██	██████	██████	██████	██████
<b>Perspektywa wspólna</b>						
<b>Całkowite koszty różniące</b>						
Minimalny	██████	██████	██████	██████	823 893,15	1 067 498,89
Prawdopodobny	██████	██████	██████	██████	994 974,80	1 298 416,26
Maksymalny	██████	██████	██████	██████	1 164 677,04	1 530 417,92
<b>Wydatek związany z ceną leku Actimodan®</b>						
Minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████

\*Całkowite koszty różniące dotyczą kosztów leków z uwzględnieniem kosztów technologii alternatywnych, hydroksymaślanu sodu oraz leków przeciwdepresyjnych.

Po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego, wyniosą ok. 1,541 mln zł w I roku refundacji i 2,011 mln zł w II roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej 0,994 mln zł w I roku refundacji i ok. 1,298 mln zł w II roku refundacji.

Wg nowego Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. nastąpiła zmiana cen leków zawierających metylofenidat, co spowodowało █████ średniego kosztu drugiego z przyjętych komparatorów. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia alternatywnego scenariusza analizy z uwzględnieniem niższych cen MET, jednak nie spowodowało to zmiany wniosku z analizy █████

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela poniżej przedstawia ocenę poszczególnych elementów metodyki analizy wpływu na budżet.

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W związku z brakiem danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, oszacowania zostały przeprowadzone na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych. Według danych uzyskanych z bazy NFZ latach 2016-2023 zarejestrowano 17 pacjentów z rozpoznaniem G47.1, 16 pacjentów z rozpoznaniem G47.4 oraz łącznie 711278 z rozpoznaniem G47 (zaburzenia snu). Dane nie odzwierciedlają rzeczywistej populacji chorych, o których mowa we wniosku.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Przyjęte wartości były zgodne z warunkami obowiązującymi na dzień złożenia wniosku, niemniej warunki finansowania komparatora uległy zmianie podczas prowadzonej oceny wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowania zostały przeprowadzone na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dostępne dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.2 niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono warianty maksymalny i minimalny analizy oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla niepewnych założeń/parametrów.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia dla wszystkich terapii na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (2-letni). Wiąże się to z niepewnością. Ponadto, nie odnaleziono danych dotyczących dyskontynuacji metylofenidatu oraz hydroksymaślanu sodu, dla których wykorzystano krzywą dyskontynuacji oszacowaną na bazie danych dla modafinilu. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych dotyczących dyskontynuacji wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
2. Jednym z ograniczeń jest również sposób oszacowania liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w poszczególnych scenariuszach analizy, które ze względu na brak dokładnych badań określono na podstawie wyników badania ankietowego [Analiza problemu decyzyjnego]. Mimo to, dane uzyskane od ekspertów są zgodne z danymi przedstawionymi przez pozostałych ekspertów, co zwiększa ich wiarygodność. Aby zminimalizować niepewność związaną z precyzją oszacowań wykonano kilka dodatkowych wariantów obliczeń, które przedstawiono w analizie wrażliwości.



3. *Istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest niepewność związana z prognozowanymi udziałami leku Wakix (pitolisant), będącego komparatorem modafinilu we wnioskowanej populacji. [redacted]. W efekcie wynik inkrementalny analizy wpływu na system ochrony zdrowia znacznie zmienia się w zależności od przyjętego wariantu.*
4. *Kolejne ograniczenie niniejszej analizy związane jest ze sposobem obliczania średnich dawek pitolisantu i modafinilu w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. Z uwagi na to, że dawkowanie tych substancji czynnych jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie odpowiedzi na leczenie, a dobową dawkę można być modyfikowaną między 4,5 mg a 36 mg, dla pitolisantu, oraz między [redacted], dla modafinilu, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej dawki w cyklu leczenia.*

#### Ograniczenia analizy według analityków Agencji

1. Biorąc pod uwagę dane NFZ przedstawiające liczbę osób z rozpoznaniem narkolepsji i katapleksji (G47.4) oraz dane z bazy CeZ dotyczące wielkości refundacji pitolisantu (AWA rozdz.3.3.) analitycy Agencji stwierdzili, że liczebność populacji uwzględniona w analizie wnioskodawcy może być przeszacowana. W opracowaniu AOTMiT Wakix prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wyniosła w wariancie prawdopodobnym [redacted].  
[redacted] Należy jednak zwrócić uwagę, iż w opinii eksperta ankietowanego przez Wnioskodawcę [redacted].  
Ponadto, eksperci ankietowani przez Agencję zwrócili uwagę, że diagnoza narkolepsji wiąże się z koniecznością przeprowadzenia trudnodostępnych i kosztownych badań, co może ograniczać liczbę pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani, a w konsekwencji populacja może być niedoszacowana.
2. Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca przejmowania rynku innych leków stosowanych w leczeniu narkolepsji i katapleksji przez Actimodan. Zgodnie z prognozami przedstawionymi przez wnioskodawcę, Actimodan w monoterapii przejmie [redacted] oraz [redacted] rynku pitolisantu. Natomiast w terapii skojarzonej, Actimodan [redacted] oraz około [redacted] rynku pitolisantu. Zgodnie z opinią jednego z ekspertów Agencji, po objęciu produktu Actimodan refundacją, lek ten przejmie 50% udziałów w rynku pitolisantu oraz całkowicie zastąpi metylofenidat w leczeniu narkolepsji. Taka prognoza zakłada, że Actimodan stanie się preferowaną terapią w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją. Inny ekspert wskazuje, że Actimodan przejmie około 50% udziałów metylofenidatu, jednak nie wpłynie znacząco na udziały pitolisantu, które pozostaną na obecnym poziomie. Natomiast, według trzeciego eksperta, Actimodan nie przejmie udziałów leków już obecnie stosowanych w leczeniu narkolepsji, a ich udziały pozostaną na dotychczasowym poziomie. Prognozy tego eksperta wskazują, że pitolisant będzie stosowany przez 50-100% pacjentów, metylofenidat przez około 50%, a hydroksymaślan sodu przez około 10% pacjentów. Ekspert tłumaczy tę sytuację zaleceniami wytycznych, które preferują stosowanie terapii skojarzonej.
3. Przyjęta w analizie wnioskodawcy cena pitolisantu (produktu Wakix) [redacted].
4. Zgodnie z nowym Obwieszczeniem MZ z dnia 18.12.2024 r., od stycznia 2025 roku zmienione zostały ceny leków zawierających metylofenidat, co skutkowało [redacted] średniego kosztu drugiego z przyjętych komparatorów. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia alternatywnego scenariusza analizy, uwzględniając niższe ceny. [redacted], wyniki tych obliczeń nie wpłynęły na wnioski z analizy, ale doprowadziły do obniżenia średniego rocznego kosztu stosowania metylofenidatu o około 3,7% (wzrost wydatków inkrementalnych z 0,994 mln zł do 1,032 mln zł w I roku oraz z 1,298 mln do 1,345 mln w II roku).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które są obciążone największą niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Parametry testowane w analizie wrażliwości przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 35. Parametry testowane w analizie wrażliwości.**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
Odsetek chorych, którzy rozpoczną leczenie modafinilem w przypadku jego refundacji został oszacowany jako	średnie wskazania ekspertów dotyczące przejścia udziałów od obecnie stosowanych technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej	alter	średnie wskazania ekspertów w populacji docelowej
		alter	minimalne udziały Actimodan® wskazane przez ekspertów
		alter	maksymalne udziały Actimodan® wskazane przez ekspertów
Średnia dawka dobową modafinilu (mg)	200,00	min	
		alter	300,00
		max	400,00
Compliance modafinilu		max	100%
Zmiana dawkowania pitolisantu od 2 tygodnia leczenia	przeciętne dawkowanie	alter	dawkowanie minimalne
		alter	dawkowanie maksymalne
Średnia dawka dobową hydroksymaślanu sodu (mg)	6 750,00	min	4 500,00
		max	9 000,00
Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia	TAK	alter	NIE
Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil	Weibulla	alter	Log-logistyczny
			Log-normalny
			Gompertza
Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi pitolisant lub metylofenidat	analogiczna do terapii zawierających modafinil	alter	Weibulla
		alter	Log-logistyczny
		alter	Log-normalny
		alter	Wykładniczy
Odsetek leku Actimodan® wśród chorych obecnie stosujących modafinil		min	
		max	
Oszacowane, na podstawie odpowiedzi ekspertów, udziały pitolisantu w scenariuszu istniejącym	Dotyczą sytuacji obecnej	alter	
Oszacowanie udziałów prezentacji leku Actimodan® w liczbie zrefundowanych mg modafinilu	na podstawie opracowania AOTMiT modafinilum 2019	min	wyłącznie opakowanie 30 szt./opak.
	na podstawie opracowania AOTMiT modafinilum 2019	max	wyłącznie opakowanie 100 szt./opak.
Podstawa grupy limitowej	Actimodan® 100 mg, 30 szt.	alter	Actimodan® 100 mg, 100 szt.

Z uwagi na znaczne rozbieżności w dawkowaniu modafinilu w ramach analizy wrażliwości uwzględniono skrajne wartości: najmniejszą z oszacowanych średnich dawek zaproponowanych przez ekspertów ( na dobę) oraz dawkę maksymalną określoną przez ChPL Actimodan (400 mg na dobę). Dodatkowo, testowano również

dawkowanie rekomendowane przez WHO (300 mg na dobę). Przeanalizowano także wariant zakładający 100% compliance, czyli sytuację, w której wszyscy pacjenci stosują modafinil codziennie, nie pomijając żadnych dawek. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy, dotyczące parametrów mających największy wpływ na wyniki analizy (zmiana wartości z analizy podstawowej powyżej 10%) zostały przedstawione w tabelach poniżej.

**Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy NFZ.**

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	Wynik inkrementalny (PLN) Perspektywa NFZ		Zmiana wyniku w Perspektywa NFZ	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	1 540 760	2 010 547	n/d	n/d
Średnia dawka dobową modafinilu (mg)					
	300				
	400				
Compliance modafinilu					
Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia	NIE	2 008 999	3 834 934	30%	91%
Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil	Log-normalny	1 594 071	2 409 829	3,50%	20%
	Gompertza	1 441 829	1 450 931	-6,40%	-28%
Udziały pitolisantu w scenariuszu istniejącym					

**Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu: perspektywa wspólna.**

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	Wynik inkrementalny (PLN) Perspektywa wspólna		Zmiana wyniku inkrementalnego Perspektywa wspólna	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	994 975	1 298 416	n/d	n/d
Średnia dawka dobową modafinilu (mg)					
	300				
	400				
Compliance modafinilu					
Uwzględnienie dyskontynuacji leczenia	NIE	1 297 367	2 476 619	30%	91%
Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi modafinil	Log-normalny	1 029 404	1 556 276	3,50%	20%
	Gompertza	931 084	937 012	-6,40%	-28%
Krzywa dyskontynuacji leczenia terapiami zawierającymi pitolisant hydroksymaślan sodu lub metylofenidat	Weibulla	1 043 901	1 508 449	4,90%	16%
Udziały pitolisantu w scenariuszu istniejącym					

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (perspektywa NFZ; perspektywa wspólna):

- maksymalna dobową dawką modafinilu (400 mg)

- nieuwzględnienie dyskontynuacji leczenia (+30% w 1. roku i +91% w 2. roku; +30% w 1. roku i +91% w 2. roku);
- 100% compliance modafinilu [redacted];
- minimalna dobowa dawka modafinilu [redacted];
- alternatywne krzywe dyskontynuacji leczenia (od -6,4% do +3,5% w 1. roku i od -28% do +20% w 2. roku; od -6,4% do +4,9% w 1. roku i od -28% do +20% w 2. roku);
- [redacted];

Zmiana któregokolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na koszt inkrementalny w stopniu mniejszym niż 10% (w obu analizowanych perspektywach).

Ponadto, przyjęcie któregokolwiek alternatywnego scenariusza analizy wrażliwości lub zmiana wartości któregokolwiek pojedynczego parametru nie powoduje zmiany wniosku z analizy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych. Aktualizacja danych nie wpływa na wnioskowanie, co zostało omówione w ograniczeniach analizy.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Actimodan (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty leków, w tym także koszty technologii alternatywnych, hydroksymaślanu sodu oraz leków przeciwdepresyjnych jako koszty różniące rozpatrywane terapie.

Wnioskodawca oszacował, że łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wyniesie [redacted] chorych w 1. roku refundacji oraz [redacted] chorych w 2. roku refundacji.

Refundacja technologii wnioskowanej spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane z refundacją leku Actimodan, wyniosą ok. 1,54 mln zł w I roku refundacji i 2,01 mln zł w II roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej 0,994 mln zł w I roku refundacji i ok. 1,298 mln zł w II roku refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki miały następujące parametry: maksymalna (400 mg) dobowy dawka modafinilu [redacted], nieuwzględnienie dyskontynuacji leczenia (+30% w 1. roku i +91% w 2. roku; +30% w 1. roku i +91% w 2. roku); 100% compliance modafinilu [redacted], jak również minimalna [redacted] dobowy dawka modafinilu [redacted], alternatywne krzywe dyskontynuacji leczenia (od -6,4% do +3,5% w 1. roku i od -28% do +20% w 2. roku; od -6,4% do +4,9% w 1. roku i od -28% do +20% w 2. roku), [redacted]).

Ponadto wg nowego Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. nastąpiła zmiana cen leków zawierających metylofenidat, co spowodowało [redacted] średniego kosztu drugiego z przyjętych komparatorów. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia alternatywnego scenariusza analizy z uwzględnieniem niższych cen MET, jednak nie spowodowały one zmiany wniosku z analizy [redacted]).

Analiza wnioskodawcy wiąże się z ograniczeniami, w tym niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku technologii wnioskowanej, niepewność związana z prognozowanymi udziałami leku Wakix (pitolisant), będącego komparatorem modafinilu we wnioskowanej populacji. Duży wpływ na końcowe wyniki ma przyjęte dawkowanie zarówno pitolisantu, jak i modafinilu.

Dostępne dane nie pozwalają na pełną weryfikację populacji docelowej, ponieważ narkolepsja często nie jest podstawowym rozpoznaniem [REDACTED], a zgodnie z opinią ekspertów często pozostaje nierozpoznana. Potwierdzenie rozpoznania narkolepsji wymaga specjalistycznych badań, do których dostęp jest utrudniony.

W analizie AOTMiT dotyczącej refundacji leku Wakix (pitolisant), prognozowana liczba pacjentów w pierwszym roku refundacji [REDACTED]

[REDACTED] Analitycy Agencji zauważyli, że populacja uwzględniona w analizie może być przeszacowana. Wskazano również, że diagnoza narkolepsji jest trudna i kosztowna, co może prowadzić do niedoszacowania liczby pacjentów. Dodatkowo, [REDACTED]

[REDACTED] Istnieje niepewność co do tego, jak Actimodan będzie wpływał na udziały innych leków stosowanych w leczeniu narkolepsji i katapleksji, takich jak metylofenidat, modafinil, czy pitolisant. Wnioskodawca przewiduje, że Actimodan w monoterapii przejmie [REDACTED] rynku metylofenidatu i modafinilu oraz [REDACTED] rynku pitolisantu, a w terapii skojarzonej – [REDACTED] rynku hydroksymaślanu sodu oraz około [REDACTED] rynku pitolisantu. Jednak eksperci Agencji przedstawili różne prognozy. Niektórzy przewidują, że Actimodan stanie się preferowaną terapią, przejmując znaczną część rynku pitolisantu, podczas gdy inni są zdania, że lek nie wpłynie znacząco na rynek pitolisantu, a udziały leków pozostaną na dotychczasowym poziomie, głównie z powodu zaleceń dotyczących terapii skojarzonej.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Actimodan w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - [www.tlv.se](http://www.tlv.se) oraz <https://www.sbu.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.12.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Actimodan, modafinil. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących wnioskowanego produktu leczniczego (Actimodan).

Odnaleziono natomiast 6 dokumentów dotyczących finansowania modafinilu w leczeniu narkolepsji u dorosłych pacjentów: 3 francuskiej agencji HAS oraz 3 australijskiej agencji PBAC. Pozytywna rekomendacja dla finansowania modafinilu (produkt leczniczy Modiodal 100 mg) agencji HAS została wydana w 1998 roku, natomiast w dokumentach z 2001, 2011 oraz w 2019 roku podtrzymano tę rekomendację, a decyzję uzasadniono wyższą skutecznością modafinilu w porównaniu do placebo. W rekomendacji zwracano ponadto uwagę na brak dostępnych alternatywnych opcji leczenia narkolepsji.

Australijska agencja PBAC w 2008 roku najpierw odrzuciła wniosek dla modafinilu (produkt leczniczy Modavigil 100 mg) z powodu przyjęcia w analizie nieodpowiedniego komparatora (placebo). Następnie w 2020 roku odroczyła wydanie rekomendacji do czasu przedstawienia odpowiednich dowodów skuteczności i ekonomicznej opłacalności stosowania tego leku we wnioskowanym wskazaniu, po czym w 2022 roku wydała pozytywną rekomendację na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów dla porównania modafinil vs deksamfetamina. W rekomendacji wskazano, że finansowanie modafinilu nie powinno skutkować dodatkowymi kosztami dla budżetu płatnika.

Ponadto odnaleziono raport kanadyjskiej agencji CADTH z 2012 roku (Rapid Review report) dotyczący m.in. stosowania modafinilu w leczeniu narkolepsji u dorosłych pacjentów. Według autorów raportu nie można wyciągnąć wniosków na temat skuteczności modafinilu w porównaniu z metylofenidatem lub amfetaminami ze względu na brak bezpośrednich badań klinicznych. Natomiast w porównaniu z placebo, modafinil był związany z poprawą senności i niektórych dziedzin jakości życia związanych ze zdrowiem, jednak kliniczne znaczenie tych wyników jest niejasne, a dostępne dane były niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski na temat bezpieczeństwa modafinilu u pacjentów z zaburzeniami snu. Z informacji przedstawionych na stronie kanadyjskiej agencji wynika, że raportu tego nie należy traktować jednak jako rekomendacji.

Dodatkowo na stronie szkockiej agencji SMC odnaleziono informację, iż 22 lipca 2010 roku Europejska Agencja Leków zaleciła ograniczenie stosowania leków zawierających modafinil wyłącznie do leczenia senności związanej z narkolepsją. Przegląd przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji został zainicjowany z powodu szeregu obaw dotyczących bezpieczeństwa, związanych z zaburzeniami psychicznymi, reakcjami skóry i tkanki podskórnej, a także ze stosowaniem niezgodnym z przeznaczeniem i potencjalnym znacznym nadużywaniem. Na podstawie dostępnych danych Komitet stwierdził, że korzyści płynące ze stosowania tych leków przewyższają ryzyko jedynie w przypadku wskazania terapeutycznego narkolepsji oraz przewlekłego zaburzenia snu charakteryzującego się nadmierną sennością w ciągu dnia, natomiast dla wszystkich innych wskazań powinny zostać wycofane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego leku.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.



Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla modafinilu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2019/2011/2001 (Francja)</b>	Leczenie narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji	<p><b>Pozytywna opinia</b> dotycząca refundacji leku Modiodal (modafinil) we wskazaniu: leczenie narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji.</p> <p>W 2001 r., 2011 r. oraz w 2019 r. HAS podtrzymał opinię Komisji wydaną 7 października 1998 roku o finansowaniu leku Modiodal zgodnie z procedurą dotyczącą pokrywania kosztów leków wyjątkowych (65% refundacji) w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji.</p> <p>W opinii z 2001 roku Komisja zwracała uwagę m.in. na brak dostępnych alternatywnych opcji leczenia narkolepsji (poza metylofenidatem) oraz na brak dostępnych danych klinicznych, które pochodzą z badań innych niż przeprowadzonych z inicjatywy wnioskodawcy.</p> <p>W 2011 roku uzupełnione dane kliniczne o metaanalizę obejmującą 9 badań (1054 pacjentów), która potwierdziła skuteczność modafinilu w porównaniu z placebo w leczeniu narkolepsji. Zwrócono również uwagę na zmiany w charakterystyce produktu leczniczego jakie wprowadziła EMA w 2010 roku oraz na fakt, że od momentu wprowadzenia modafinilu na rynek zidentyfikowano istotne problemy związane z bezpieczeństwem leku, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko wystąpienia poważnych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi – zespół DRESS);</li> <li>• ryzyko reakcji nadwrażliwości wielonarządowej;</li> <li>• wystąpienie lub pogorszenie zaburzeń psychicznych (lęk, zachowania samobójcze, objawy psychotyczne lub maniakalne, zachowanie agresywne lub wrogie);</li> <li>• ryzyko sercowo-naczyniowe.</li> </ul> <p>W 2019 roku podkreślono, iż modafinil pozostaje opcją I rzutu w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji.</p> <p>W rekomendacji zwrócono również uwagę, iż monitorowanie stosowania modafinilu wskazuje, że jest on stosowany ze średnią dawką 300 mg/dobę, a programy monitorujące nie dostarczają dowodów na niewłaściwe stosowanie tego leku.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982856/en/modiodal-modafinil">https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982856/en/modiodal-modafinil</a></p>
<b>PBAC 2008 (Australia)</b>		<p>W 2008 roku PBAC <b>odrzucił</b> wniosek z powodu niewystarczających dowodów na poparcie twierdzenia, że placebo, a nie deksamfetamina, jest odpowiednim komparatorem dla modafinilu w leczeniu pierwszego rzutu narkolepsji. Komitet zwrócił również uwagę na brak systematycznego przeglądu dowodów klinicznych oraz brak analizy ekonomicznej.</p>
<b>PBAC 2020 (Australia)</b>	I linia leczenia narkolepsji	<p>W 2020 roku PBAC <b>odroczył</b> wydanie rekomendacji zmiany wykazu modafinilu (oraz armodafinilu), aby umożliwić ich stosowanie jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu narkolepsji. Komitet zwrócił się do Departamentu PBS o przeprowadzenie dalszej analizy dostępnych danych w celu oceny porównawczej opłacalności i określenia skutków finansowych proponowanej zmiany. PBAC uznał, że przedstawione dowody dotyczące bezpieczeństwa deksamfetaminy w porównaniu z modafinilem/armodafinilem były niewystarczające, a także że ze względu na znaczną różnicę w koszcie stosowania między modafinilem/armodafinilem a deksamfetaminą, zezwolenie na stosowanie tych leków w leczeniu pierwszego rzutu choroby miałyby znaczące konsekwencje finansowe.</p>
<b>PBAC 2022 (Australia)</b>		<p>W 2022 roku PBAC <b>zalecił włączenie</b> modafinilu (i armodafinilu) do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów cierpiących na narkolepsję. Komitet uznał, że nie ma dowodów klinicznych sugerujących, że modafinil (lub armodafinil) mają lepszą skuteczność kliniczną lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z deksamfetaminą, natomiast rekomendację wydano na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów w porównaniu do tego komparatora. Wykazano, że finansowanie modafinilu i/lub armodafinilu nie powinno skutkować dodatkowymi kosztami dla budżetu płatnika.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 30.09.2024 r.) produkty lecznicze Actimodan (zarówno prezentacja 100 mg, 30 tabl., jak i 100 tabl.) nie są dostępne w obrocie w żadnym z wyżej wymienionych krajów UE i EFTA.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.3641.2024.5.KKL oraz PLR.4500.3640.2024.4.KKL (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 100 szt., GTIN: 05909991443856,
- Actimodan, modafinilum, tabl., 100 mg, 30 szt., GTIN: 05909991443849,

we wskazaniu: Leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych.

### Problem zdrowotny

Narkolepsja jest chorobą należącą do hipersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Cechuje się występowaniem nadmiernej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych.

Według zaleceń ICSD-3, u pacjenta z podejrzeniem narkolepsji należy wykonać badanie PSG, na podstawie którego ocenia się długość snu nocnego, jego strukturę oraz obecność zaburzeń, mogących powodować hipersomnię (np. bezdech senny). W dniu następującym po badaniu PSG zaleca się wykonanie badania MSLT, w czasie którego na podstawie pięciokrotnego zapisu ocenia się średnią latencję snu oraz występowanie zaśnięcia stadium REM (ang. sleep onset REM period, SOREMP).

Ogólna częstość występowania narkolepsji z katapleksją wynosi 0,02–0,18%, z pewnymi różnicami między określonymi populacjami. Częstość występowania narkolepsji w populacji ogólnej USA i większości państw europejskich ocenia się na ok. 50/100 tys. osób, szacunkowo na narkolepsję w Polsce choruje zatem 15–20 tys. osób. Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na wiek adolescencji (druga dekada życia). Prawdopodobnie nieco częściej występuje u mężczyzn, w porównaniu z kobietami.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako komparatory pitolisant, który jest refundowany w ocenianym wskazaniu, oraz metylofenidat – który jest stosowany pozarejestryjnie w warunkach polskich, ale nie jest refundowany w narkolepsji. Wybór komparatorów zgodny jest ze stanowiskami eksperckimi. Ponadto jeden z ekspertów wskazał hydroksymaślan sodu i solriamfetol, jako technologie alternatywne stosowane u ok. 10% pacjentów. Jednak zgodnie z raportem PTN 2024 ani hydroksymaślan sodu, ani solriamfetol nie są w Polsce dostępne. Hydroksymaślan sodu jest sprowadzany dla wybranych pacjentów w ramach importu docelowego (kilkoro chorych w Polsce).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność modafinilu (MOD) i (pitolisantu) PIT: badanie HARMONY I (Dauvilliers 2013). Odnaleziono także dwa randomizowane badania Fry 1998 i US MNMSG 2000 oraz otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie Miltler 2000, będące przedłużeniem badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo modafinilu w leczeniu narkolepsji.

Dodatkowo w analizie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa MOD i PIT w praktyce klinicznej na podstawie publikacji Zhou 2024, przedstawiającej retrospektywną analizę danych z rejestru FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System)

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MOD względem metylofenidatu (MET). Zidentyfikowano jedno badanie dotyczące stosowania MET u pacjentów z narkolepsją – obserwacyjne retrospektywne badanie Reinish 1995.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki także najaktualniejszych przeglądów z metaanalizą tj. Leher 2020, Chien 2022 i Zhan 2023.

Badanie HARMONY I zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu (PIT) względem placebo (PLC) oraz względem modafinilu (MOD). Dla porównania PIT z PLC zastosowano hipotezę

superiority w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia oceniana na podstawie skali ESS w 8. tygodniu badania. Po jej potwierdzeniu testowano hipotezę non-inferiority dla porównania PIT vs MOD. Margines (delta) dla hipotezy non-inferiority określono jako 2 punkty w skali ESS, co stanowi połowę różnicy uzyskanej dla porównania PIT vs MOD we wcześniejszych badaniach. W analizie klinicznej wnioskodawcy ze względu na charakter badania i zastosowaną w nim analizę statystyczną odstąpiono od samodzielnego obliczania parametru dla porównania MOD vs PIT.

W badaniu HARMONY I dla porównania PIT vs MOD odrzucono hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. średniej redukcji wyniku w skali ESS względem wartości początkowych w 8. tygodniu badania. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana w czujności na podstawie testu MWT [min], zmiana w uwadze na podstawie testu SART [liczba błędów]. Analiza post-hoc nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany w dobowej częstości występowania epizodów katapleksji.

W fazie przedłużonej badań Fry 1998 i US MNMSG 2000, u pacjentów przyjmujących modafinil średnia redukcja wyniku ESS względem wartości początkowych była istotna statystycznie w 2., 8., 24. i 40. tygodniu obserwacji.

Wyniki metaanalizy Lehert 2020 wykazały, że w odniesieniu do nadmiernej senności wg skali ESS oraz oceny czujności wg MWT, MOD i PIT są technologiami o podobnej skuteczności. W przypadku katapleksji stwierdzono statystycznie wyższą skuteczność PIT.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu HARMONY I w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni w grupie przyjmującej MOD nie zaobserwowano wystąpienia nieprawidłowego poziomu eozynofilów, podczas gdy w grupie przyjmującej PIT wystąpił on u 5 pacjentów (16%). Zaobserwowana różnica była istotna statystycznie.

Dla porównania MOD vs PIT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych: ból głowy, bezsenność, nudności, ból lub dyskomfort w jamie brzusznej, zwiększenie masy ciała, biegunka, drażliwość, zawroty głowy, lęk, jednak wartości numeryczne w przypadku niektórych AEs znacznie różniły się między sobą, co może jednak być związane z niewielką liczebnością grup (MOD=33, PIT=31). W grupie MOD w porównaniu z PIT u wyższego odsetka pacjentów (różnica nieistotna statystycznie) wystąpił: ból lub dyskomfort w jamie brzusznej (18,2 vs 6,5%), biegunka (12,1 vs 3,2%), zawroty głowy (12,1 vs 3,2%). Natomiast u niższego odsetka pacjentów odnotowano: ból głowy (18,2 vs 35,5%), bezsenność i zwiększenie masy ciała (dla każdego z tych AEs: 0 vs 3,2%).

W 9. tygodniu obserwacji zespół odstawienia podobny do objawów występujących po odstawieniu amfetaminy w grupie przyjmującej MOD odnotowano u 3 pacjentów (9%), w grupie PIT – nie odnotowano, różnica była istotna statystycznie.

Wyniki metaanalizy Lehert 2020 potwierdziły hipotezę non-inferiority w zakresie bezpieczeństwa dla PIT w porównaniu do MOD. Wyniki metaanalizy Chien 2022 wykazały, że profil skuteczności i bezpieczeństwa pitolisantu, hydroksymaślanu sodu i modafinilu jest bardziej zbalansowany niż solriamfetolu. Wyniki metaanalizy Zhan 2023 uwzględniające skuteczność leków względem placebo wykazały, że wszystkie oceniane interwencje, w tym modafinil i pitolisant miały akceptowalny profil bezpieczeństwa. Hydroksymaślan sodu o niższej zawartości sodu (LXB) miał najniższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem i AEs prowadzących do zaprzestania leczenia.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie leku Actimodan jest droższe od terapii metylofenidatem i tańsze od terapii pitolisantem. Oszacowana różnica rocznych kosztów stosowania modafinilu w porównaniu do metylofenidatu wyniosła z perspektywy NFZ ok. 3,7 tys. zł, a z perspektywy wspólnej ok. 2,8 tys. zł, natomiast dla porównania MOD vs PIT różnica wyniosła ok. -4,7 tys. zł zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Oszacowane przez wnioskodawcę w ramach analizy progowej ceny opakowania produktu Actimodan 100 mg 30 szt., przy której zrównano koszt stosowania Actimodanu i pitolisantu wyniosła ok. [redacted]

[redacted] cena opakowania Actimodan 100 mg 100 szt. wyniosła ok. [redacted]

Dla porównania Actimodan vs metylofenidat [redacted]

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** a oszacowane ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (pitolisantu) są takie same jak ceny oszacowane w zgodności z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała,

Uwzględniona w analizie podstawowej wnioskodawcy dawka modafinilu 200 mg/dziennie jest niższa niż dawka sugerowana przez WHO (300 mg/dziennie), jednak eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT jako średnią dawkę tego leku stosowaną w polskiej praktyce klinicznej wskazywali zakres 150-200 mg/dziennie.

Ograniczeniem analizy w ocenie analityków Agencji jest również brak uwzględnienia w cenie pitolisantu

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono również zmian cen leków zawierających metylofenidat, które nastąpiły od 2025 roku. Przeprowadzone przez analityków AOTMiT obliczenia alternatywnego scenariusza analizy z uwzględnieniem niższych cen MET nie wykazały jednak zmiany wnioskowania z analizy, natomiast

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z decyzją o finansowaniu leku Actimodan (modafinil) w leczeniu dorosłych pacjentów z nadmierną sennością związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty leków, w tym również koszty alternatywnych technologii, takich jak hydroksymaślan sodu i leki przeciwdepresyjne, stanowiące koszty porównywane w ramach rozpatrywanych terapii.

Wnioskodawca oszacował, że łączna liczba pacjentów leczonych wnioskowaną technologią wyniesie [redacted] pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] pacjentów w drugim roku refundacji.

Refundacja leku Actimodan spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane z refundacją Actimodanu wyniosą około 1,54 mln zł w pierwszym roku refundacji i 2,01 mln zł w drugim roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą 0,99 mln zł w pierwszym roku refundacji i około 1,3 mln zł w drugim roku refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że na wyniki największy wpływ miały następujące parametry: maksymalna dobową dawką modafinilu (400 mg), nieuwzględnienie dyskontynuacji leczenia, 100% compliance modafinilu oraz minimalna dobową dawką modafinilu [redacted]. Zmiany te miały wpływ na wyniki prognozowanych wydatków w obu latach. Ponadto uwzględnienie alternatywnych krzywych dyskontynuacji leczenia oraz zmiany udziałów pitolisantu w rynku po rozpoczęciu refundacji także wpłynęły na wyniki analizy.

W związku z nowym Obwieszczeniem MZ z dnia 18.12.2024 r. dotyczącym wykazu refundowanych leków, nastąpiła zmiana cen leków zawierających metylofenidat, co [redacted] średni koszt drugiego z przyjętych komparatorów. Agencja przeprowadziła obliczenia alternatywnego scenariusza z uwzględnieniem niższych cen metylofenidatu, co spowodowało [redacted], jednak nie wpłynęło to na zmianę konkluzji analizy.

Analiza wnioskodawcy wiąże się z pewnymi ograniczeniami, w tym niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej. W analizie AOTMiT dotyczącej refundacji leku Wakix (pitolisant), prognozowana liczba pacjentów w pierwszym i drugim roku [redacted]

[redacted] Analitycy Agencji zauważyli, że populacja uwzględniona w analizie może być przeszacowana. Należy także zwrócić uwagę, że narkolepsja często nie jest głównym rozpoznaniem, [redacted], a zgodnie z opinią ekspertów często pozostaje nierozpoznana. Potwierdzenie rozpoznania narkolepsji wymaga specjalistycznych badań, do których dostęp jest utrudniony.

Analiza wnioskodawcy wiąże się z ograniczeniami dotyczącymi udziałów w rynku technologii wnioskowanej. Istnieje również niepewność związana z prognozowanymi udziałami leku Wakix (pitolisant), który jest komparatorem modafinilu w analizowanej populacji. Duży wpływ na końcowe wyniki miało przyjęte dawkowanie zarówno pitolisantu, jak i modafinilu. Wnioskodawca przewiduje, że Actimodan w monoterapii przejmie [redacted] rynku metylofenidatu i modafinilu oraz [redacted] rynku pitolisantu, a w terapii skojarzonej – [redacted] rynku hydroksymaślanu sodu oraz około [redacted] rynku pitolisantu. Jednak eksperci Agencji przedstawili różne prognozy. Niektórzy przewidują, że Actimodan stanie się preferowaną terapią, przejmując znaczną część rynku pitolisantu, podczas gdy inni są zdania, że lek nie wpłynie znacząco na rynek pitolisantu, a udziały leków pozostaną na dotychczasowym poziomie, głównie z powodu zaleceń dotyczących terapii skojarzonej.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących wnioskowanego produktu leczniczego (Actimodan).

Odnaleziono natomiast 6 dokumentów dotyczących finansowania modafinilu w leczeniu narkolepsji u dorosłych pacjentów: 3 francuskiej agencji HAS oraz 3 australijskiej agencji PBAC. Pozytywna rekomendacja dla finansowania modafinilu (produkt leczniczy Modiodal 100 mg) agencji HAS została wydana w 1998 roku, natomiast w dokumentach z 2001, 2011 oraz w 2019 roku podtrzymano tę rekomendację, a decyzję uzasadniono wyższą skutecznością modafinilu w porównaniu do placebo. W rekomendacji zwracano ponadto uwagę na brak dostępnych alternatywnych opcji leczenia narkolepsji.

Australijska agencja PBAC w 2008 roku najpierw odrzuciła wniosek dla modafinilu (produkt leczniczy Modavigil 100 mg) z powodu przyjęcia w analizie nieodpowiedniego komparatora (placebo). Następnie w 2020 roku odroczyła wydanie rekomendacji do czasu przedstawienia odpowiednich dowodów skuteczności i ekonomicznej opłacalności stosowania tego leku we wnioskowanym wskazaniu, po czym w 2022 roku wydała pozytywną rekomendację na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów dla porównania modafinil vs deksamfetamina. W rekomendacji wskazano, że finansowanie modafinilu nie powinno skutkować dodatkowymi kosztami dla budżetu płatnika.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

ADRReports 2024	European database of suspected adverse drug reaction reports, modafinil, <a href="https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages">https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages</a> (data dostępu: 19.04.2024 r.)
Beusterien 1999	Beusterien K.M., Rogers A. E., Walsleben J. A. i in., Health-Related Quality of Life Effects of Modafinil for Treatment of Narcolepsy, <i>Sleep</i> 1999, 22(6): 757–765
Chien 2022	Chien P.-Y., Kuo C.-Y., Lin M.-H., i in. Pharmacological Interventions for Excessive Daytime Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2022 11:21 Article Number 6302.
ChPLActimodan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan® <a href="https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43870/characteristic">https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43870/characteristic</a> (data dostępu: 25.04.2024 r.)
Dauvilliers 2013	Dauvilliers Y., Bassetti C., Lammers G. J. i in., HARMONY I study group., Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial, <i>Lancet Neurol</i> 2013, 12 (11): 1068-1075
EMA AR 2011	European Medicines Agency, Assessment report for modafinil containing medicinal products, EMA/4038/2011
EMA AR 2015	European Medicines Agency, Assessment report, Wakix, EMA/828546/2015, 2015, 1-102
FDA 2015	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, PROVIGIL® (modafinil) tablets, 2015
FDA Ritalin label	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Ritalin®, 2023, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/010187s092s0961bl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/010187s092s0961bl.pdf</a> (data dostępu: 29.07.2024 r.)
Fry 1998	US MNMSG. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. <i>Ann Neurol.</i> 1998;43(1):88–97.
Golicki 2010	Golicki D., Bała M., Niewada M., Wierzbicka A., Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis, <i>Medical science monitor</i> 2010, 16(8): 177-186
Kallweit 2017	Kallweit U., Bassetti C. L., Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy, <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2017, 18 (8): 809-817
Keam 2007	Keam S., Walker M.C., Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review, <i>Current Opinion in Neurology</i> 2007, 20(6): 699–703
Lehert 2018	Lehert P., Falissard B., Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis, <i>Sleep</i> 2018, 41 (12): 1-13
Lehert 2020	Lehert P, Szoeki C. Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach. <i>Drugs Context.</i> 2020 Jul 8;9:2020-6-2. doi: 10.7573/dic.2020-6-2. PMID: 32699548; PMCID: PMC7357684
Mitler 2000	Mitler M.M., Harsh J., Hirshkowitz M., Guilleminault C., Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL®) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy, <i>Sleep Medicine</i> 2000, 1(3): 231–243
Reinish 1995	Reinish L. W., MacFarlane J. G., Sandor P., Shapiro C. M., REM Changes in Narcolepsy With Selegiline, <i>Sleep</i> 1995, 18 (5): 362-367
US MNMSG 2000	US MNMSG. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US MNMSG. <i>Neurology.</i> 2000;54(5):1166–1175.
WHO UMC 2024	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Actimodan®, 2024, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 19.04.2024 r.)
Zhan 2023	Zhan S., Ye H., Li N., i in., Comparative Efficacy and Safety of Multiple Wake-Promoting Agents for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy: A Network Meta-Analysis, <i>Nat Sci Sleep</i> 2023, 15:217-230
Zhou 2024	Zhou X., Chen J., Xu B., Chen L., Evaluation of pitolisant, sodium oxybate, solriamfetol, and modafinil for the management of narcolepsy: a retrospective analysis of the FAERS database. <i>Front Pharmacol.</i> 2024 Nov 11;15:1415918

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AASM 2021	Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. <i>J Clin Sleep Med.</i> 2021;17(9):1881-1893
-----------	---



ASENT 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
CADTH 2012	Modafinil for Sleep Disorders and Fatigue Secondary to Multiple Sclerosis: A Review of the Clinical Efficacy and Safety <a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2012/RC0372%20Modafinil%20Final.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2012/RC0372%20Modafinil%20Final.pdf</a>
ESRS/EAN/EU-NN 2021	Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L i in., European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. <i>Eur J Neurol.</i> 2021
HAS 2001	Haute Autorité de Santé. MODIODAL 100 mg, comprimé (B/30). Opinions on drugs - Posted on Nov 21 2001 - Updated on Aug 14 2006 <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_399258/en/modiodal-100-mg-comprime-b/30">https://www.has-sante.fr/jcms/c_399258/en/modiodal-100-mg-comprime-b/30</a>
HAS 2011	Haute Autorité de Santé. MODIODAL (modafinil) Opinions on drugs - Posted on Dec 14 2011 - Updated on Jan 13 2012. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_1188955/en/modiodal-modafinil">https://www.has-sante.fr/jcms/c_1188955/en/modiodal-modafinil</a>
HAS 2019	Haute Autorité de Santé. MODIODAL (modafinil) Opinions on drugs - Posted on Mar 12 2019 <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908441/en/modiodal-modafinil">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908441/en/modiodal-modafinil</a>
Kwon 2024	Kwon Y., Gami A.S., Javaheri S., i in., Cardiovascular Risks in People With Narcolepsy: Expert Panel Consensus Recommendations, <i>J Am Heart Assoc.</i> 2024;13:e035168
Morse 2024	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
PBAC 2008	PBAC. Public summary document for Modafinil, tablet, 100 mg, Modavigil November 2008 <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-modafinil-nov08">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-modafinil-nov08</a>
PBAC 2020	PBAC. Public summary document for Armodafinil and Modafinil: modafinil: Tablet 100 mg; armodafinil: Tablet 50 mg, Tablet 150 mg, Tablet 250 mg; July 2020 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/armodafinil-and-modafinil-psd-july-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/armodafinil-and-modafinil-psd-july-2020.pdf</a>
PBAC 2022	PBAC. Public summary document for Armodafinil and Modafinil: armodafinil: Tablet 50 mg, Tablet 150 mg, Tablet 250 mg; modafinil: Tablet 100 mg; Various brands – May 2022 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/files/modafinil-armodafinil-psd-may-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/files/modafinil-armodafinil-psd-may-2022.pdf</a>

#### Pozostałe publikacje

AOTMiT Wakix 2023	< Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, OT.423.0.3.2023
Cambron-Mellott 2022	Cambron-Mellott M., Mettam S., Li V. i in., <i>Examining the impact of excessive daytime sleepiness on utility scores in patients with obstructive sleep apnoea and/or narcolepsy in five European countries.</i> <i>BMC Neurol.</i> 2022 Aug 25;22(1):317
ChPL Actimodan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan (02.08.2022)
ChPL Wakix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix
FDA Ritalin	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information, Ritalin 2023, <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>
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

## 14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza problemu decyzyjnego. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Zał. 2. [REDACTED], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Zał. 3. [REDACTED], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza ekonomiczna. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Zał. 4. [REDACTED], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Zał. 5. [REDACTED], Actimodan® (modafinil) w leczeniu dorosłych chorych na nadmierną senność związaną z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji. Uzupełnienie analiz HTA. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2024.