



## **Rekomendacja nr 47/2025**

**z dnia 25 kwietnia 2025 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

#### **w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualna ocena, podobnie jak poprzednie z maja 2018 r. oraz z listopada 2021 r., dotyczy hydroksymaślanu sodu, sprowadzanego z zagranicy w produkcie o nazwie handlowej Xyrem we wskazaniu narkolepsja z katapleksją. Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem poprzedniej rekomendacji.

Odnaleziono 1 dokument wytycznych klinicznych, opisujący leczenie narkolepsji oraz innych hypersomnii pochodzenia ośrodkowego. Wytyczne zalecają stosowanie hydroksymaślanu sodu (ang. sodium oxybate, SXB) u dorosłych pacjentów z narkolepsją oraz warunkowo u pacjentów pediatrycznych. Alternatywnie, w leczeniu narkolepsji z katapleksją w ramach refundacji dostępny dla pacjentów jest produkt leczniczy Wakix zawierający substancję czynną pitolisant.

Analiza kliniczna dostarcza dowody na skuteczność hydroksymaślanu sodu we wnioskowanym wskazaniu. W przeglądzie systematycznym Chien 2022 wykazano istotnie statystyczną poprawę w punktach końcowych takich jak zmiany w zakresie odczuwania oraz wydłużenia czasu utrzymania czujności u pacjentów stosujących SXB w porównaniu z placebo. Zgodnie z wynikami badania Lecendreux 2022 SXB wykazuje skuteczność podczas długookresowego stosowania leku, w trakcie otwartej fazy przedłużonej ww. badania u pacjentów obserwowano trwałą poprawę w zakresie częstości ataków katapleksji, liczby dni wolnych od ataków. Wyniki badania Peraíta-Adrados 2023 wskazują na zmniejszenie katapleksji i halucynacji hipnagogicznych u wszystkich pacjentów stosujących SXB. Wyniki opracowania Chien 2022 w zakresie bezpieczeństwa wskazują, iż w grupie pacjentów przyjmujących SXB istotnie statystycznie częściej niż w grupie komparatorów (placebo, modafinil, pitolisant) pojawiały się zdarzenia żołądkowo-jelitowe, istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia występowało w grupie SXB niż w grupie placebo. W badaniu Lecendreux 2022 w grupie nieprzyjmującej wcześniej SXB częściej niż w grupie stosującej poprzednio SXB pojawiały się zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: moczzenie, nudności, wymioty, ból głowy i zmniejszony apetyt, nieprzyjemne uczucie chłodu i utrata masy ciała. Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa są spójne z poprzednimi ocenami Agencji.

Zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji wnioskowanej technologii dalsze finansowanie produktu Xyrem, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego. Szacuje się wydatki na podobnym poziomie co w 2024 roku tj.: 122 890 zł.

Mając na uwadze powyższe, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Xyrem, Natrii hydroxybutyras, roztwór doustny 500 mg/ml we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

#### **Problem zdrowotny**

Narkolepsja to przewlekła hypersomnia objawiająca się tzw. tetradą narkoleptyczną: nadmierną sennością dzienną, katapleksją, porażeniem przysennym i omamami przysennymi. Wyróżnia się jej postać z katapleksją i bez niej. Katapleksja to nagły spadek napięcia mięśni bez utraty przytomności, wywołowany silnymi emocjami. Przyczyny choroby nie są w pełni poznane; podejrzewa się zanik neuronów podwzgórza produkujących hipokretyny, najprawdopodobniej na tle autoimmunologicznym.

W Europie na narkolepsję choruje około 0,02–0,05% populacji, choć rzeczywista liczba może być wyższa z powodu trudności diagnostycznych, zwłaszcza u dzieci. Rodzinna postać choroby jest rzadka, ryzyko jej wystąpienia u krewnego I stopnia wynosi 1–2%.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych alternatywną technologią stanowi produkt leczniczy Wakix, tabletki powlekane 18 mg oraz 4,5 mg zawierające substancję czynną pitolisantum.

Należy mieć także na uwadze, iż w styczniu 2025 r. wydano pozytywną warunkową Rekomendację Prezesa dla produktu leczniczego Actimodan (modafinil) we wskazaniu: leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych. Modafinil jest także wskazywany jako opcja leczenia przez wytyczne.

Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ w 2024 r. nie sprowadzano w ramach importu docelowego innych produktów leczniczych w narkolepsji z katapleksją.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Xyrem zawiera hydroksymaślan sodu. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego to lek o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy, który zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia i katapleksję u chorych na narkolepsję oraz modyfikuje strukturę snu redukując nieciągły, nocny sen. Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany.

Lek jest wskazany do leczenia narkolepsji z katapleksją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat. Oceniane wskazanie jest zatem zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej przedmiotem oceny Agencji, zarówno w 2018 roku we wskazaniu narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia, jak i w 2021 roku we wskazaniu narkolepsja z katapleksją, uznano objęcie refundacją produktu leczniczego Xyrem za zasadne.

#### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

W ramach przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Chien 2022 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności i tolerancji pomiędzy terapiami farmakologicznymi stosowanymi w leczeniu narkolepsji - armodafinil, niskosodowy SXB, modafinil, pitolisant, SXB i solriamfetol w porównaniu z placebo lub aktywnym lekiem;

- Lecendreux 2022 - podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, które miało na celu ocenę długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa SXB u dzieci i młodzieży (7-16 lat) z narkolepsją z katapleksją;

- Peraíta-Adrados 2023 - badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę efektu SXB na senność w ciągu dnia i strukturę snu za pomocą polisomnografii połączonej z wideo u pacjentów z narkolepsją i katapleksją.

#### *Skuteczność*

##### Chien 2022

Wzięto pod uwagę wyniki badań dla SXB, pitolisantu oraz modafinilu.

W populacji ogólnej pacjentów z narkolepsją obserwowano istotnie statystyczną (IS) poprawę w zakresie ESS (zmiana w Epworth Sleepiness Scale, im większa redukcja wyniku tym wyższa korzyść kliniczna, wyższe wyniki w skali wskazują na zwiększoną nadmierną senność w ciągu dnia) po zastosowaniu SXB lub pitolisantu lub modafinilu w porównaniu do placebo (PLC), nie wykazano IS różnic dla porównań SXB z aktywnymi komparatorami tj. pitolisantem i modafinilem:

- SXB vs PLC MD -2,20; 95% CI: (-3,75; -0,65)
- pitolisant vs PLC MD -1,88; 95% CI: (-3,36; -0,40)
- SXB vs pitolisant MD -0,32; 95% CI: (-2,46; 1,82)
- modafinil vs PLC MD -3,37; 95% CI: (-4,42; -2,33)
- SXB vs modafinil MD 1,17; 95% CI: (-0,70; 3,04).

W subpopulacji pacjentów z narkolepsją z katapleksją obserwowano istotnie statystyczną poprawę w zakresie ESS po leczeniu SXB lub pitolisantem w porównaniu do placebo, nie wykazano IS różnic dla porównania SXB vs pitolisant:

- SXB vs PLC MD -2,22; 95% CI: (-3,49; -0,96)
- pitolisant vs PLC MD -3,50; 95% CI: (-5,76; -1,24)
- SXB vs pitolisant MD 1,28; 95% CI: (-1,31; 3,86).

W populacji ogólnej pacjentów z narkolepsją, w zakresie MWT (zmiana w Maintenance of Wakefulness Test) obserwowano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących SXB lub pitolisant lub modafinil względem placebo, nie wykazano IS różnic dla porównań SXB z aktywnymi komparatorami tj. pitolisantem i modafinilem:

- SXB vs PLC SMD 0,55; 95% CI: (0,23; 0,87)
- pitolisant vs PLC SMD 0,52; 95% CI: (0,22; 0,83)
- SXB vs pitolisant SMD 0,03; 95% CI: (-0,41; 0,47)
- modafinil vs PLC SMD 0,55; 95% CI: (0,34; 0,77)
- SXB vs modafinil SMD 0,00; 95% CI: (-0,35; 0,35).

W subpopulacji pacjentów z narkolepsją z katapleksją, w zakresie MWT obserwowano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących SXB lub pitolisant względem placebo. Wykazano IS różnicę na niekorzyść SXB względem pitolisantu:

- SXB vs PLC SMD 0,36; 95% CI (0,06; 0,67)
- pitolisant vs PLC SMD 0,93; 95% CI (0,53; 1,34)
- SXB vs pitolisant SMD -0,57; 95% CI (-1,07; -0,06).

##### Lecendreux 2022

Mediana zmiany liczby ataków katapleksji w tygodniu od ostatnich 2 tygodni fazy stabilnej dawki (Stable-dose period, SDP) do 39 tygodnia fazy przedłużonej (Open-Label Period, OLP) wyniosła 0,0 (Q1; Q3: -2,5; 4,9) dla pacjentów nie stosujących wcześniej SXB oraz 0,0 (Q1; Q3: -3,4; 2,6) w grupie stosującej SXB przed rozpoczęciem badania (p=0,3895). Po zakończeniu badania (lub po 52 tygodniach) mediana wyniosła 0,0 (-2,5; 3,0) i 0,0 (-3,4; 2,6) odpowiednio dla niestosujących i stosujących wcześniej SXB (p=0,89).

Dla punktu końcowego liczba dni wolnych od ataków katapleksji w tygodniu mediana na początku badania wyniosła 0,0 (0,0; 2,0) oraz 4,0 (1,0; 6,0) odpowiednio u pacjentów nie przyjmujących i przyjmujących SXB. Pod koniec fazy SDP mediana w obu grupach była podobna jak na początku badania w grupie stosującej SXB: odpowiednio 4,3 (1,0; 5,8) i 4,8 (0,8; 6,5). W trakcie fazy withdrawal mediana spadła do 0,0 (0,0; 2,6) u pacjentów przyjmujących placebo, natomiast pozostała stała u przyjmujących SXB 4,0 (1,0; 6,0). W ostatnim tygodniu OLP mediana wyniosła 4,7 (0,0; 7,0) w grupie niestosującej początkowo SXB i 5,0 (0,0; 7,0) w grupie stosującej wcześniej SXB.

#### Peraita- Adrados 2023

Obserwowano zmniejszenie katapleksji i halucynacji hipnagogicznych u wszystkich pacjentów. Nie obserwowano IS różnicy w ESS w czasie 6 miesięcy (średnia 17,67; SD=7,5) i 3 lat (średnia 20,5; SD=4,9), a także pomiędzy pacjentami stosującymi SXB w monoterapii lub w skojarzeniu z modafinilem.

#### Bezpieczeństwo

##### Chien 2022

Wzięto pod uwagę wyniki badań dla SXB, pitolisantu oraz modafinilu.

Dla ogólnej populacji pacjentów obserwowano IS wyższe ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych (AE) żołądkowo-jelitowych dla porównań SXB względem PLC, modafinilu oraz pitolisantu, dla porównań modafinilu i pitolisantu względem PLC wyniki nie były IS:

- SXB vs PLC RR 6,09; 95% CI: (2,78; 13,34)
- modafinil vs PLC RR 1,64; 95% CI: (0,98; 2,78)  
SXB vs modafinil RR 3,70; 95% CI (1,61; 8,33)
- pitolisant vs PLC RR 1,32; 95% CI: (0,40; 4,35)  
SXB vs pitolisant RR 4,56; 95% CI (1,15; 20,00).

Dla ogólnej populacji pacjentów obserwowano IS niższe ryzyko w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania SXB z modafinilem, w przypadku pozostałych porównań wyniki nie były IS:

- SXB vs PLC RR 0,40; 95% CI: (0,10; 1,65)
- modafinil vs PLC RR 9,92; 95% CI: (0,99; 99,17)  
SXB vs modafinil RR 0,04; 95% CI (0,00; 0,61)
- pitolisant RR 2,87; 95% CI: (0,31; 26,99)  
SXB vs pitolisant RR 0,14 95% CI: (0,01; 1,99).

Dla ogólnej populacji pacjentów obserwowano IS wyższe ryzyko w zakresie wycofania z badań z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania SXB z placebo, w przypadku pozostałych porównań wyniki nie były IS:

- SXB vs PLC RR 4,85; 95% CI: (1,42; 16,50)
- modafinil vs PLC RR 1,83; 95% CI: (0,84; 3,98)  
SXB vs modafinil RR 2,63; 95% CI: (0,75; 9,09)
- pitolisant vs PLC RR 0,60; 95% CI: (0,07; 5,07)  
SXB vs pitolisant RR 8,33; 95% CI (0,71; 100,00).

Hydroksymaślan sodu nie był związany ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, psychologicznym oraz neurologicznym w porównaniu z placebo.

##### Lecendreux 2022

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (Treatment emergent adverse events, TEAE) było łagodnych lub umiarkowanych. W grupie nieprzyjmującej wcześniej SXB TEAE pojawiały się częściej niż w grupie, która przyjmowała SXB (83,3% vs 62,5%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE były moczenie, nudności, wymioty, ból głowy i zmniejszony apetyt. U dwóch pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events, SAE) związane z przyjmowaniem SXB: myśli samobójcze i samookaleczanie bez intencji samobójczych, które ustąpiły po zaprzestaniu terapii.

#### Peraita- Adrados 2023

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że 56,5% pacjentów przerwało leczenie SXB, przy czym powodem u wszystkich pacjentów prócz jednego było niestosowanie się do schematu leczenia. Zanotowano występowanie umiarkowanych AE: zawroty głowy, moczenie, nieprzyjemne uczucie chłodu i utrata masy ciała.

#### **Ograniczenia**

Główne ograniczenie stanowi brak badań bezpośrednio porównujących SXB względem innych aktywnych form leczenia.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Cena produktu leczniczego Xyrem 500 mg/ml, butelka à 180 ml, wynosi 3 075,35 zł.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)**

Nie dotyczy.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Cena produktu leczniczego Xyrem 500 mg/ml, butelka à 180 ml, wynosi 3 075,35 zł (wzrost kosztu o ok. 18% względem ceny detalicznej brutto w 2020 r. wynoszącej 2 612,93 zł).

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu, Xyrem w 2024 r. sprowadzano dla 2 pacjentów, w 2020 r. dla 1 pacjenta. Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta w 2024 r. wynosiła 20 natomiast w 2020 r. 36.

Oszacowane koszty NFZ w 2020 r. wyniosły 93 950,37 zł. Roczny koszt płatnika w 2024 r. wynosił 122 890 zł. Powyższe dane pozwalają przyjmować, iż wydatki płatnika w kolejnych latach utrzymają się na zbliżonym poziomie.

#### **Ograniczenia**

Należy mieć na uwadze niepewności związane z liczbą sprowadzanych opakowań dla pacjentów i dawkowaniem leku.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 1 wytyczne kliniczne AASM 2021, które stanowią aktualizację dokumentu Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (AASM) dot. leczenia narkolepsji oraz innych hipersomnii pochodzenia ośrodkowego.

Wytyczne zalecają stosowanie hydroksymaślanu sodu u dorosłych pacjentów z narkolepsją oraz warunkowo u pacjentów pediatrycznych. Oprócz SXB w leczeniu narkolepsji wytyczne sugerują stosowanie modafinilu, pitolisantu, solriamfetolu (siła zaleceń: silne) oraz warunkowo armodafinilu,

dekstroamfetaminy oraz metylofenidatu. W populacji pediatrycznej oprócz warunkowego stosowania SXB wymienia się również modafinil.

Spośród siedmiu rekomendacji refundacyjnych, trzy dokumenty wydane przez HAS w latach 2006, 2007 i 2017 były pozytywne w odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Xyrem we wskazaniu leczenie narkolepsji u dorosłych pacjentów z katapleksją. Pozostałe rekomendacje tj. SMC 2006, 2007 oraz CADTH 2009 były negatywne z uwagi na koszty leczenia.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.01.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2932.2024.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem we wskazaniu narkolepsja z katapleksją, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2025 z dnia 14 kwietnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją
2. Raport nr: OT.4211.1.2025 „Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją.” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 9 kwietnia 2025 r.