



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xyrem (hydroksymaślan sodu)
we wskazaniu:
narkolepsja z katapleksją

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.1.2025

(Aneks do opracowania nr:
OT.4211.36.2021)

Data ukończenia: 9 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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: nie dotyczy.

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 (tj. 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
SMD	standaryzowana różnica średnich (ang. standardized mean difference)
SXB	hydroksymaślan sodu (ang. sodium oxybate)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.3. Wyniki badań	9
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	12
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	13
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 14	
5. Podsumowanie	15
6. Źródła	18
7. Załączniki	19
7.1 Strategie wyszukiwania publikacji	19
7.1.1. Aktualizacja wyszukiwania	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.36.2021³. Produkt leczniczy Xyrem podlegał wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2021 r., kiedy to uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości⁴ oraz Prezesa Agencji⁵ ze względu na dane dot. skuteczności terapii w tej populacji oraz niewielki koszt dla płatnika publicznego.

Dodatkowo, został on oceniony w 2018 r. we wskazaniu off-label zbliżonym do obecnego zlecenia, tj. narkolepsja z katalepsją u osoby poniżej 18 roku życia. We wskazaniu pozarejestrycyjnym uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości⁶ oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji⁷. W swoim stanowisku Rada Przejrzystości wskazała na brak efektywności kosztowej dla ocenianej interwencji w populacji pediatrycznej, przy częstym występowaniu działań niepożądanych. W uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji Prezes Agencji zwraca uwagę na opinię ekspertów o słuszności stosowania hydroksymaślanu sodu w populacji poniżej 18 r. ż., skuteczność leku w populacji dorosłych i odnalezione wytyczne kliniczne mówiące o nie wykluczeniu zasadności terapii u dzieci.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem MZ od 1 lipca 2024 r. produkt leczniczy Wakix (pitolisant) jest objęty refundacją we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję lub narkolepsję z katalepsją potwierdzoną badaniem polisomograficznym i wielokrotnym testem latencji snu w ośrodku medycyny”.

Ponadto należy mieć także na uwadze, iż w styczniu 2025 r. ukończono pracę nad AWA dla produktu leczniczego Actimodan (OT.423.0.17.2024) we wskazaniu szerszym niż obecnie oceniane, mianowicie leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katalepsją lub bez kataleksji u osób dorosłych. Uzyskał on pozytywną opinię Rady Przejrzystości⁸ oraz Prezesa Agencji⁹ pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka.

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/RPT/155_OT.4211.36.2021_Xyrem.pdf data dostępu: 12.03.2025 r.

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/SRP/U_50_297_08112021_s_124_Xyrem_natrii%20hydroxybutyras_import_zacz.pdf data dostępu: 13.03.2025 r.

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/REK/2021_11_12_Rekomendacja_124_2021_Xyrem_egz_do_BIP.pdf data dostępu: 13.03.2025 r.

⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/013/SRP/U_14_116_180409_stanowisko_37_XYREM_sodium_oxybate_import_docelow.pdf data dostępu: 13.03.2025 r.

⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/013/REK/RP_38_2018.pdf data dostępu: 13.03.2025 r.

⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/183/SRP/U_28_20250127_s_13_Actimodan_w%20ref_zacz_BIP_REOPTR.pdf data dostępu: 27.03.2025 r.

⁹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/183/REK/2025%2001%2031%20BP%20Rekomendacja%20nr%2013%202025%20Actimodan%20BIP_REOPTR.pdf data dostępu: 27.03.2025 r.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2932.2024.1.KB z dnia 17 stycznia 2025 r. dołączono dane za 2024 r. obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (roztwór doustny 500 mg/ml, opakowanie 180 ml) liczbę unikalnych nr PESEL we wnioskach oraz kwotę, na jaką wydano zgody na refundację.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży ww. produktu leczniczego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 3 075,35 zł za 180 ml (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z grudnia 2024 r.). Produkt leczniczy Xyrem w 2024 r. został sprowadzony we wskazaniu narkolepsja z katapleksją w ilości 40 opakowań dla 2 pacjentów.

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

2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu w dniu 13 marca 2025 r. przeszukano następujące źródła:

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

Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.36.2021 tj. 20 października 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji, a także włączono publikacje odnalezione podczas wyszukiwania systematycznego w bazie danych PubMed. Wykorzystano hasła guidelines, recommendations, consensus, wytyczne oraz narcolepsy, narkolepsja, cataplexy i katapleksja.

W ramach wyszukiwań odnaleziono jedno wytyczne opublikowane przed datą odcięcia, które nie zostały włączone do poprzedniego opracowania, zatem zostały przedstawione w niniejszym raporcie. W publikacji AASM 2021 wskazano, iż u pacjentów z narkolepsją zalecane jest stosowanie hydroksymaślanu sodu (ang. sodium oxybate, SXB). Jednocześnie należy zaznaczyć, iż zalecenia dla dorosłych pacjentów skategoryzowano jako silne, natomiast u pacjentów pediatrycznych jako warunkowe. Nie rozróżniano zaleceń w zależności od występowania katapleksji przy zaleceniach dotyczących SXB. Wytyczne odnalezione w ramach niniejszego opracowania są zgodne w opisanymi w poprzednich opracowaniach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AASM 2021 (Amerykańskie) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> American Academy of Sleep Medicine	Wytyczne leczenia hipersomnii pochodzenia ośrodkowego Zaleca się stosowanie hydroksymaślanu sodu (and. sodium oxybate, SXB) u dorosłych pacjentów z narkolepsją (silne). Zaleca się stosowanie SXB u pacjentów pediatrycznych z narkolepsją (warunkowe). Wytyczne traktują zbiorczo pacjentów z narkolepsją, bez podziału na narkolepsję z i bez katapleksji przy zaleceniach dotyczących SXB. <u>Sila zaleceń</u> Silne – „rekomendujemy”, u prawie wszystkich chorych powinno być zastosowane zalecane postępowanie. Warunkowe – „sugerujemy”, większość chorych powinno otrzymać zalecany sposób postępowania, jednak różne sposoby postępowania mogą być stosowane u różnych chorych. Lekarz powinien indywidualnie ustalić z każdym chorym, czy sugerowany sposób postępowania jest klinicznie odpowiedni i zgodny z jego wartościami i preferencjami.

Skróty: SXB – hydroksymaślan sodu (ang. sodium oxybate).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dnia 14 marca 2025 r. analitycy przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego we wcześniejszym opracowaniu w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xyrem we wskazaniu narkolepsja przebiegająca z katapleksją. Jako datę odcięcia przyjęto 20 października 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.36.2021. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 7.1 *Strategie wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	narkolepsja w przebiegu z katapleksją.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	produkt leczniczy Xyrem hydroksymaślan sodu w dawce 4,5 g/d podawane w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę (dawka maksymalna 9 g/dobę podzielona na dwie równe dawki, po 4,5 g/dawkę).	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia.
Komparatory	nie ograniczono.	nie ograniczono.
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne; badania wtórne: • przeglądy systematyczne/ metaanalizy, w przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, • badania przekrojowe.	nie włączano opisów przypadków, serii przypadków, prac poglądowych, listów do redakcji.
Inne kryteria	• publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim, w przypadku braku publikacji pełnotekstowej dopuszczano włączenie publikacji w formie abstraktu konferencyjnego, • publikacje opublikowane po 20 października 2021 r.	• publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Chien 2022 – przegląd systematyczny literatury z metaanalizą sieciową, dotyczący stosowania interwencji farmaceutycznych u pacjentów z narkolepsją (2 504 pacjentów);
- Lecendreux 2022 – RCT z fazą *withdrawal* (wycofania leku) oraz otwartą fazą przedłużoną, dotyczący oceny długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa SXB u dzieci i młodzieży (7-16 lat) z narkolepsją z katapleksją (106 pacjentów, do 52 tygodni obserwacji);
- Peraita-Adrados 2023 – badanie obserwacyjne, dotyczące efektu SXB na senność w ciągu dnia i strukturę snu oraz zbadanie obecności chorób współwystępujących w populacji dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją (23 pacjentów, 3 lata obserwacji).

Dodatkowo, w ramach dodatkowej analizy włączono 3 dokumenty opisujące punkt końcowy (BMI), który nie jest charakterystyczny dla leczenia narkolepsji:

- Dauvilliers 2024 - RCT w populacji pediatrycznej (106 pacjentów), mające na celu zbadanie zmian BMI u pacjentów pediatrycznych z narkolepsją z katapleksją leczonych SXB;
- Casale 2023 - retrospektywne badanie (112 pacjentów pediatrycznych, do 3 lat obserwacji), którego celem była ocena parametrów endokrynologicznych i auksologicznych u pacjentów z narkolepsją NT1, leczonych lub nieleczonych hydroksymaślanem sodu;
- Ponziani 2021 – retrospektywne badanie (kohortę 129 pacjentów pediatrycznych, 4-letnia obserwacja), podsumowujące wpływ leczenia farmakologicznego na wskaźnik masy ciała (BMI).

3.3. Wyniki badań

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów
Chien 2022 <u>Źródło finansowania:</u> China Medical University i Ministry of Science and Technology <u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów	Cel badania: Zbadanie wpływu skuteczności i tolerancji pacjenta na różne leki stosowane w narkolepsji. Typ badania: przegląd systematyczny literatury z metaanalizą sieciową. Włączono 19 badań, obejmujących łącznie 2 504 pacjentów. Populacja: pacjenci w wieku ≥ 16 lat z narkolepsją, niezależnie od obecności lub braku katapleksji. Metodyka: systematyczny przegląd wszystkich publikacji do 1 stycznia 2022 roku w bazach PubMed, Web of Science, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the China National Knowledge Infrastructure, the Psychology and Behavioral Sciences Collection i Clinical Trials.gov. Interwencja: interwencje farmaceutyczne stosowane w narkolepsji (porównane interwencje: armodafinil, niskosodowy SXB, modafinil, pitolisant, SXB i solriamfetol)	Wybrane wyniki: Przedstawiono wyniki jedynie dla subpopulacji pacjentów z narkolepsją z katapleksją oraz ze wszystkich typów badań, łącznie z badaniami typu <i>withdrawal</i> (wycofanie leku). Obserwowano IS poprawę w zakresie ESS (zmiana w Epworth Sleepiness Scale) w porównaniu do placebo: pitolisant (MD -3,50; 95% CI: -5,76; -1,24), niskosodowy SXB (MD -3,00; 95% CI: -4,7; -1,30) i SXB (MD -2,22; 95% CI: -3,49; -0,96). W zakresie MWT (zmiana w Maintenance of Wakefulness Test) obserwowano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących pitolisant (SMD ¹⁰ 0,93; 95% CI: 0,53; 1,34) oraz SXB (SMD 0,36; 95% CI: 0,06; 0,67) vs placebo. Dla modafinilu i solriamfetolu nie osiągnięto IS. Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana w częstości występowania katapleksji. Wykazano IS poprawę w porównaniu do placebo dla pitolisantu (SMD -0,68; 95% CI: -1,08; -0,27), niskosodowego SXB (SMD -0,64; 95% CI: -1,24; -0,03) oraz SXB (SMD -0,40; 95% CI: -0,74; -0,06). Wyniki dla modafinilu oraz armodafinilu nie były IS. Dla punktu końcowego CGI-C (ang. clinical global improvement – change, skala ogólnej oceny mierząca zmianę kliniczną) obserwowano IS poprawę w stosunku do placebo: niskosodowy SXB (RR 3,82; 95% CI: 2,37; 6,16), pitolisant (RR 2,91; 95% CI: 1,72; 4,93) oraz SXB (RR 1,79; 95% CI: 1,37; 2,34). Dodatkowo, dla ogólnej populacji pacjentów (bez względu na występowanie lub brak katapleksji) u pacjentów stosujących SXB obserwowano IS większy odsetek zdarzeń żołądkowo-jelitowych niż w grupie placebo (RR 6,09; 95% CI: 2,78; 13,34). Obserwowano również więcej AE prowadzących do przerwania terapii w grupie SXB niż placebo (RR 4,85; 95% CI: 1,42; 16,50).

¹⁰ estimated treatment effect

Badanie	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów
		Wyniki nie były IS dla SXB vs pozostałe interwencje farmakologiczne. Wnioski autorów: Pod względem skuteczności u pacjentów z narkolepsją z katapleksją, SXB wykazuje niższą skuteczność niż pitolisant w zakresie MWT, natomiast porównywalną zmianę ESS. Obserwowano poprawę w EDS w porównaniu do placebo, przy czym wystąpił brak różnic w porównaniu do pitolisantu i modafinilu.
Lecendreux 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Jazz Pharmaceuticals <u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono konflikt interesów	Cel badania: Ocena długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa SXB u dzieci i młodzieży (7-16 lat) z narkolepsją z katapleksją. Typ badania: podwójnie zaślepiene randomizowane badanie kliniczne Populacja: N=106 z czego 85 ukończyło otwartą fazę przedłużoną (open-label phase, OLP). Pacjenci pediatriczni (7-16 lat) z narkolepsją z katapleksją. Przed randomizacją pacjentom nie przyjmującym wcześniej SXB włączono leczenie w skutecznej dawce, która była przez nich tolerowana. Interwencja: SXB Okres obserwacji: po 2 tygodniach przyjmowania stabilnej dawki (stale dose period, SDP), pacjenci zostali zrandomizowani do 2-tygodniowej fazy badania typu withdrawal (wycofanie leku). Następnie przeszli do fazy otwartej (OLP), trwającej co najmniej 47 tygodni.	Wybrane wyniki: Mediana zmiany liczby ataków katapleksji w tygodniu od ostatnich 2 tygodni fazy SDP do 39 tygodnia fazy 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 przed rozpoczęciem badania: 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 nie stosującej poprzednio SXB i 5,0 (0,0; 7,0) w grupie stosującej wcześniej SXB. W trakcie fazy withdrawal obserwowano IS zwiększenie częstotliwości nadmiernej senności w ciągu dnia (ang. excessive daytime sleepiness, EDS) mierzonej przy pomocy ESS-CHAD (ang. Epworth sleepiness scale for children and adolescents) u pacjentów przypisanych do grupy placebo w porównaniu do tych przyjmujących SXB. Mediana zmiany ESS-CHAD wyniosła 0,0 (-3,0; 2,5) u pacjentów nie przyjmujących wcześniej SXB oraz 1,0 (-3,0; 3,0) u tych, którzy stosowali wcześniej SXB. W zakresie bezpieczeństwa, większość raportowanych TEAE było łagodnych lub umiarkowanych. W grupie nie przyjmującej wcześniej SXB częściej pojawiały się TEAE niż w drugiej grupie (83,3% vs 62,5%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE były moczenie, nudności, wymioty, ból głowy i zmniejszony apetyt. U dwóch pacjentów zaobserwowano poważne AE związane z przyjmowaniem SXB: myśli samobójcze i samookaleczanie bez intencji samobójczych, które ustąpiły po zaprzestaniu terapii. Wnioski autorów: Autorzy wskazują, że SXB wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo podczas długookresowego stosowania leku (co najmniej 47 tygodni). Podczas OLP, u pacjentów obserwowano trwałą poprawę w zakresie częstości ataków katapleksji, liczby dni wolnych od ataków oraz EDS. Wyniki te są spójne z badaniami długookresowymi przeprowadzonymi u dorosłych. Również profil bezpieczeństwa był podobny jak w populacji dorosłych.
Peraita- Adrados 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano <u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów	Cel badania: Ocena efektu SXB na senność w ciągu dnia i strukturę snu za pomocą polisomnografii połączonej z wideo (ang. video polysomnography, VPSG). Dodatkowym celem było zbadanie obecności chorób współwystępujących przy stosowaniu SXB. Typ badania: badanie obserwacyjne Populacja: N=23 Dorośli pacjenci z narkolepsją z katapleksją. Interwencja: SXB Okres obserwacji: 3 lata. Pierwszy pomiar polisomnografii wykonano po 6 miesiącach terapii, następnie po 1,5 roku i po 3 latach.	Wyniki leczenia: Obserwowano zmniejszenie katapleksji i halucynacji hipnagogicznych u wszystkich pacjentów. Nie obserwowano istotnej różnicy w ESS w czasie 6 miesięcy (średnia 17,67; SD=7,5) i 3 lata (średnia 20,5; SD=4,9), a także pomiędzy pacjentami stosującymi SXB w monoterapii lub z modafinilem. 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. Po 3 latach obserwacji zanotowano IS dłuższy czas trwania stadium N1 i N2 snu w porównaniu do 6 miesięcy terapii (z=-2,36; p=0,01). Obserwowano również wydłużenie czasu trwania stadium N2 pomiędzy okresem obserwacji 6 miesięcy i 1,5 roku (z=-2,17; p=0,03).

Badanie	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów
		U 2 pacjentów zanotowano rozwinięcie się zaburzeń snu REM oraz u jednego pacjenta pojawienie się ich de novo¹¹. Wskaźnik AHI (wskaźnik zaburzeń oddychania podczas snu, ang. apnea-hypopnea index) był IS wyższy pod koniec badania w porównaniu do 6 miesięcy ($z=-2,02$; $p=0,04$). Stosowanie SXB wiązało się z IS znaczącym wzrostem liczby okresowych ruchów kończyn podczas snu po 1,5 roku ($z=-2,52$; $p=0,01$) i po 3 latach ($z=-2,02$; $p=0,04$). Wnioski autorów: Obserwowano zmniejszenie ataków katapleksji i halucynacji hipnagogicznych przy braku skuteczności w kontroli nadmiernej senności dziennej i fragmentacji snu, co wpływało na ciągłość snu i jego jakość. Wraz z pojawieniem się chorób współwystępujących, wyniki te przyczyniły się do częstego przerywania terapii SXB.

Dodatkowo odnaleziono także 1 RCT (publikacje: Dauvilliers 2024), oraz 2 badanie retrospektywne (Casale 2023, Ponziani 2021), w których odniesiono się do wpływu stosowania SXB na BMI pacjentów pediatrycznych. We wszystkich publikacjach wskazano na spadek BMI (związany ze spadkiem masy ciała), co uznano za efekt pożądany, ze względu na powszechnie występujące nadwagę oraz otyłość u pacjentów z narkolepsją.

Tabela 4. Opis punktów końcowych stosowanych w badaniach

Punkt końcowy/wskaźnik	Definicja
AHI (ang. Apnea-Hypopnea Index) wskaźnik zaburzeń oddychania podczas snu	Wskaźnik AHI opisuje liczbę przypadków bezdechu i spłycenia oddechu. Wynik w normie to mniej niż 5 w trakcie godziny, natomiast 30 oznacza ciężki bezdech senny (Sleep 2014).
ESS (ang. Epworth Sleepiness Scale) skala senności Epworth	ESS jest zwalidowanym w narkolepsji wskaźnikiem opisującym stopień subiektywnej oceny odczuwania senności. Formularz jest wypełniany przez chorych, którzy oceniają prawdopodobieństwo zaśnięcia w 8 codziennych sytuacjach, takich jak podczas oglądania telewizji) (EMA 2015). Wartości mieszczą się w przedziale 0-24. Im większa redukcja wyniku uzyskana w skali ESS, tym skuteczniejsze leczenie. Liczba punktów w skali ESS <10 świadczy o braku nadmiernej senności, natomiast >16 o znaczącej senności. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference, MCID) w skali ESS wynosi 3 punkty (Dauvilliers 2013). ESS-CHAD jest kwestionariuszem dostosowanym do populacji dzieci i młodzieży.
MWT (ang. Maintenance of Wakefulness Test) wydłużenie czasu utrzymania czujności	MWT jest zwalidowanym w narkolepsji wskaźnikiem, który ocenia stopień senności w ciągu dnia przy czynnościach wzmagających senność (EMA 2015). Prawidłowa wartość uzyskana w teście MWT wynosi 8 min, wynik <8 min świadczy o patologicznej senności (AASM 2021).
Liczby ataków katapleksji w tygodniu	Dla liczby ataków katapleksji w tygodniu, 50% redukcję można uznać za wynik istotny klinicznie (Watson 2021).
CGI-C (ang. Clinical Global Improvement – Change) skala ogólnej oceny mierząca zmianę kliniczną	CGI-C jest wskaźnikiem opisującym ogólną zmianę kliniczną. Kwestionariusz zawiera 7 stopniową skalę, gdzie niższy wynik oznacza lepszą skuteczność leczenia. Wartość 1 oznacza bardzo znaczącą poprawę, a 7 – bardzo znaczące pogorszenie. Nie odnaleziono informacji jaka jest istotna klinicznie różnica u pacjentów z narkolepsją (Kallweit 2017).

¹¹ Przypis analityka: autorzy publikacji osobno przedstawili pacjentów, u których rozwinęły się zaburzenia snu REM – „developed REM sleep behavior disorder” – 2 osoby oraz pacjenta, u którego pojawiły się one de novo – „appeared de novo” – 1 osoba).

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Xyrem

Xyrem wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową.

Depresja oddechowa oraz depresja OUN

Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem bezdechu sennego oraz zachować ostrożność podczas rozważania leczenia. Zaobserwowano bezdech i depresję oddechową u zdrowych pacjentów, będących na czczo, po podaniu pojedynczej dawki 4,5 g (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki początkowej). W trakcie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano, że stosowanie hydroksymaślanu sodu może predysponować pacjentów do występowania uczucia dławienia podczas snu. Należy uzyskać od pacjentów informacje o występujących objawach depresji OUN lub depresji oddechowej. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów depresji oddechowej w trakcie leczenia. Ze względu na większe ryzyko bezdechu sennego u chorych z BMI ≥ 40 kg/m², pacjenci tacy powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia hydroksymaślanem sodu. Około 80% pacjentów otrzymujących hydroksymaślan sodu w badaniach klinicznych, stosowało jednocześnie środki pobudzające OUN. Nie wiadomo, czy miało to wpływ na oddychanie podczas snu. Przed zwiększeniem dawki hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.2), lekarze przepisujący lek powinni być świadomi, że u do 50% chorych na narkolepsję występuje zespół bezdechu sennego.

- Benzodiazepiny

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

- Alkohol i substancje działające hamująco na OUN

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

- Inhibitory dehydrogenazy gamma-hydroksymaślanu (GHB)

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem walproinowym lub innymi inhibitorami dehydrogenazy GHB, ponieważ obserwowano interakcje farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne podczas jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu oraz kwasu walproinowego. Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy rozważyć dostosowanie dawki. Dodatkowo należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję pacjenta i odpowiednio dostosować dawkę.

- Topiramát

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

Możliwość nadużywania i uzależnienie

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

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

Pacjenci chorzy na porfirię

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

Zdarzenia neuropsychiatryczne

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

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Chien 2022), 1 RCT (Lecendreux 2022) oraz 1 badanie obserwacyjne (Peraita-Adrados 2023). Dodatkowo, włączono 3 dokumenty opisujące punkt końcowy (BMI), który nie jest charakterystyczny dla leczenia narkolepsji: 1 RCT (Dauvilliers 2024) oraz 2 badania retrospektywne (Casale 2023, Ponziani 2021).

W przeglądzie Chien 2022 autorzy wykazali IS wyższość SXB nad placebo w zakresie punktów końcowych ESS, MWT, zmiana w częstotliwości występowania katapleksji oraz CGI-C. Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż w grupie pacjentów przyjmujących SXB IS częściej pojawiały się zdarzenia żołądkowo-jelitowe, jak i więcej AE prowadzących do przerwania leczenia.

W publikacji Lecendreux 2022 pacjenci pediatryczni zostali podzieleni ze względu na wcześniejsze przyjmowanie SXB. Autorzy wskazują, iż po fazie withdrawal utrzymano skuteczność SXB w fazie OLP dla zmiany liczby ataków katapleksji oraz ESS-CHAD. Obserwowano też zwiększenie liczby dni wolnych od katapleksji w tygodniu pomiędzy tygodniem 1. i 48. OLP. W grupie nie przyjmującej wcześniej SXB częściej pojawiały się TEAE niż w grupie stosującej poprzednio SXB. Profil bezpieczeństwa był podobny dla populacji pediatrycznej i dla raportowanych wcześniej dorosłych, przy czym najczęściej występującymi AE były: moczenie, nudności, wymioty, ból głowy i zmniejszony apetyt.

Przeprowadzona analiza w publikacji Peraita-Adrados 2022 wskazuje na brak wystarczającej skuteczności w kontroli nadmiernej senności dziennej i występowanie fragmentacji snu u dorosłych pacjentów stosujących SXB, mimo zmniejszenia katapleksji i halucynacji hipnagogicznych. Skutkuje to pojawieniem się chorób współwystępujących i w efekcie końcowym przerwaniem leczenia. Obserwowane AE były umiarkowane i dotyczyły najczęściej zawrotów głowy, moczenia, nieprzyjemnego uczucia chłodu i utraty masy ciała.

We wszystkich publikacjach opisujących wpływ SXB na BMI pacjentów pediatrycznych (Dauvilliers 2024, Casale 2023, Ponziani 2021), wskazano na spadek BMI (związany ze spadkiem masy ciała), co uznano za efekt pożądaný, ze względu na powszechnie występujące nadwagę oraz otyłość u pacjentów z narkolepsją.

Zgodnie z ChPL Xyrem, hydroksymaślan sodu **wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową**. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów depresji oddechowej w trakcie leczenia, zwrócono także uwagę na ocenę pod kątem bezdechu sennego. Przed podjęciem leczenia lekarz na podstawie wywiadu powinien ocenić, czy pacjent nie nadużywał leków lub ocenić skłonność pacjenta do nadużywania leków. Takiego pacjenta należy starannie obserwować i w przypadku podejrzenia uzależnienia, leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać.

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

W oszacowaniach wpływu na wydatki wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2024 r. (szczegóły: rozdz. 1.1) i przyjęto, że:

- liczebność pacjentów oraz średnia liczba opakowań nie ulegnie zmianie,
- koszt produktu leczniczego Xyrem 500 mg/ml, butelka à 180 ml, nie ulegnie zmianie i wyniesie 3 075,35 zł (wraz z uwzględnioną marżą detaliczną). Koszt za opakowanie z perspektywy płatnika wyniesie natomiast 3 072,25 zł (koszt po odjęciu opłaty pacjenta: 3,20 zł).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Wskazanie	Liczba pacjentów, u których sprowadzono produkt leczniczy Xyrem (unikalne numery PESEL)	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta w 2023 r.	Koszt roczny płatnika [zł]
Narkolepsja z katapleksją	2	3	40	20	122 890

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie ok 123 tys. zł rocznie.

Zgodnie z danymi za 2020 r. cena detaliczna brutto wynosiła 2 612,93 zł (wzrost kosztu o ok. 18%). Oszacowane koszty NFZ w 2020 r. wyniosły 93 950,37 zł, co pozwala przyjmować, iż wydatki płatnika w kolejnych latach utrzymają się na zbliżonym poziomie.

Tabela 6. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2020 r.

Wskazanie	Liczba pacjentów, u których sprowadzono produkt leczniczy Xyrem (unikalne numery PESEL)	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta w 2020 r.	Koszt roczny płatnika [zł]
Narkolepsja z katapleksją	1	36	36	93 950,37

Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest przyjęcie założenia dotyczącego o utrzymaniu się kosztu za opakowanie oraz liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację z roku 2024. Należy mieć jednak na uwadze, iż liczba zrefundowanych opakowań w roku 2020 była zbliżona – zrefundowano 36 opakowań (dla 1 pacjenta).

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

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.36.2021¹². Produkt leczniczy Xyrem podlegał wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2021 r., kiedy to uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości¹³ oraz Prezesa Agencji¹⁴ ze względu na dane dot. skuteczności terapii w tej populacji oraz niewielki koszt dla płatnika publicznego.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Ponadto produkt leczniczy Actimodan (OT.423.0.17.2024) podlegał ocenie Agencji we wskazaniu „Leczenie nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji u osób dorosłych”. Uzyskał on pozytywną opinię Rady Przejrzystości¹⁵ oraz Prezesa Agencji¹⁶ pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem MZ od 1 lipca 2024 r. produkt leczniczy Wakix (pitolisant) jest objęty refundacją we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję lub narkolepsję z katapleksją potwierdzoną badaniem polisomograficznym i wielokrotnym testem latencji snu w ośrodku medycyny”

Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwań odnaleziono jedno wytyczne opublikowane przed datą odcięcia, które nie zostały włączone do poprzedniego opracowania, zatem zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

W publikacji AASM 2021 wskazano, iż u pacjentów z narkolepsją zalecane jest stosowanie hydroksymaślanu sodu (and. sodium oxybate, SXB). Jednocześnie należy zaznaczyć, iż zalecenia dla dorosłych pacjentów skategoryzowano jako silne, natomiast u pacjentów pediatrycznych jako warunkowe. Nie rozróżniano zaleceń w zależności od występowania katapleksji przy zaleceniach dotyczących SXB.

Wytyczne odnalezione w ramach niniejszego opracowania są zgodne z opisanymi w poprzednich opracowaniach.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Chien 2022), 1 RCT (Lecendreux 2022) oraz 1 badanie obserwacyjne (Peraita-Adrados 2023). Dodatkowo, włączono 3 dokumenty opisujące punkt końcowy (BMI), który nie jest charakterystyczny dla leczenia narkolepsji: 1 RCT (Dauvilliers 2024) oraz 2 badania retrospektywne (Casale 2023, Ponziani 2021).

Analiza skuteczności

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Chien 2022 przedstawił porównanie stosowania różnych terapii farmakologicznych (w tym SXB) u pacjentów powyżej 16 r. ż. z narkolepsją. Dla grupy pacjentów z narkolepsją z katapleksją wystąpiła IS różnica na korzyść SXB vs placebo: w zakresie ESS (zmiana w Epworth Sleepiness Scale) (MD -2,22; 95% CI: -3,49; -0,96), MWT (zmiana w Maintenance of Wakefulness Test) (SMD 0,36; 95% CI:

¹²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/RPT/155_OT.4211.36.2021_Xyrem.pdf data dostępu: 12.03.2025 r.

¹³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/SRP/U_50_297_08112021_s_124_Xyrem_natrii%20hydroxybutyras_import_zac_z.pdf data dostępu: 13.03.2025 r.

¹⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/REK/2021_11_12_Rekomendacja_124_2021_Xyrem_egz_do_BIP.pdf data dostępu: 13.03.2025 r.

¹⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/183/SRP/U_28_20250127_s_13_Actimodan_w%20ref_zacz_BIP_REOPTR.pdf data dostępu: 27.03.2025 r.

¹⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/183/REK/2025%2001%2031%20BP%20Rekomendacja%20nr%2013%202025%20Actimodan%20BIP_REOPTR.pdf data dostępu: 27.03.2025 r.

0,06; 0,67), zmiana w częstości występowania katapleksji (SMD -0,40; 95% CI: -0,74; -0,06) oraz dla CGI-C (ang. clinical global improvement – change) (RR 1,79; 95% CI: 1,37; 2,34).

W badaniu RCT Lecendreux 2022 uczestniczyli pacjenci stosujący i nie stosujący poprzednio SXB w wieku 7-16 lat z narkolepsją z katapleksją. Badanie miało 3 fazy: stabilnej dawki (kiedy wszyscy pacjenci przyjmowali ostateczną dawkę leku), *withdrawal* (wycofanie leku) oraz przedłużoną (OLP). Dla części punktów końcowych nie przeprowadzono analizy statystycznej. Mediana liczby dni w tygodniu wolnych od ataku katapleksji na początku badania wynosiła 4,0 (1,0; 6,0) oraz 0,0 (Q1; Q3: 0,0; 2,0) odpowiednio dla niestosujących i stosujących wcześniej SXB, natomiast pod koniec fazy stabilnej dawki była podobna dla obu grup: odpowiednio 4,3 (1,0; 5,8) oraz 4,8 (0,8; 6,5). W trakcie fazy *withdrawal* w grupie placebo liczba ta spadła do 0,0 (0,0; 2,6) oraz była niezmienna u przyjmujących SXB: 4,0 (1,0; 6,0). Pomiędzy okresem stabilnej dawki, a zakończeniem OLP mediana zmiany liczby ataków katapleksji w tygodniu nie była IS i wyniosła 0,0 (Q1; Q3: -2,5; 3,0) oraz 0,0 (-3,4; 2,6) ($p=0,89$). Dla EDS (ang. excessive daytime sleepiness) wystąpiło IS pogorszenie podczas fazy *withdrawal* oraz utrzymanie się skuteczności przez OLP. Mediana zmiany ESS-CHAD (ang. Epworth sleepiness scale for children and adolescents) wyniosła 0,0 (-3,0; 2,5) u pacjentów nie przyjmujących wcześniej SXB oraz 1,0 (-3,0; 3,0) u tych, którzy stosowali wcześniej SXB.

W jednoramiennym obserwacyjnym badaniu przedstawionym w publikacji Peraita-Adrados 2022 obserwowano redukcja katapleksji i halucynacji hipnagogicznych u wszystkich pacjentów oraz brak IS różnicy w wyniku ESS w czasie 6 miesięcy (średnia 17,67; SD=7,5) i 3 lata (średnia 20,5; SD=4,9). Pod względem struktury snu, po 3 latach obserwacji zanotowano IS dłuższy czas trwania stadium N1 i N2 snu w porównaniu do 6 miesięcy terapii ($z=-2,36$; $p=0,01$) oraz wydłużenie stadium N2 pomiędzy okresem obserwacji 6 miesięcy i 1,5 roku ($z=-2,17$; $p=0,03$).

Dodatkowo odnaleziono także 1 RCT (publikacja: Dauvilliers 2024) oraz 2 badanie retrospektywne (Casale 2023, Ponziani 2021), w których odniesiono się do wpływu stosowania SXB na BMI pacjentów pediatrycznych. We wszystkich publikacjach wskazano na spadek BMI (związany ze spadkiem masy ciała), co uznano za efekt pożądany, ze względu na powszechnie występujące nadwagę oraz otyłość u pacjentów z narkolepsją.

Analiza bezpieczeństwa

W przeglądzie Chien 2022 wykazano, iż w grupie pacjentów przyjmujących SBX IS częściej pojawiały się zdarzenia żołądkowo-jelitowe oraz więcej AE prowadzących do przerwania leczenia. Nie obserwowano IS różnic pomiędzy SXB oraz innymi interwencjami.

Pod względem bezpieczeństwa, w publikacji Lecendreux 2022 wskazano, iż większość TEAE było łagodnych lub umiarkowanych. W grupie nie przyjmującej wcześniej SXB częściej pojawiały się TEAE niż w drugiej grupie (83,3% vs 62,5%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE były moczenie, nudności, wymioty, ból głowy i zmniejszony apetyt. U dwóch pacjentów zaobserwowano poważne AE związane z przyjmowaniem SXB: myśli samobójcze i samookaleczanie bez intencji samobójczych, które ustąpiły po zaprzestaniu terapii. Profil bezpieczeństwa był podobny dla populacji pediatrycznej i dla dorosłych z poprzednich badań.

W publikacji Peraita-Adrados 2022 wykazano, iż stosowanie SXB wiązało się z pojawieniem się zaburzeń REM u 3 pacjentów na 23. Wskaźnik AHI (wskaźnik zaburzeń oddychania podczas snu, ang. apnea-hypopnea index) był IS wyższy pod koniec badania w porównaniu do 6 miesięcy ($z=-2,02$; $p=0,04$). Stosowanie SXB wiązało się z IS wzrostem liczby okresowych ruchów kończyn po 1,5 roku ($z=-2,52$; $p=0,01$) i po 3 latach ($z=-2,02$; $p=0,04$). Wykazano, że 56,5% pacjentów przerwało leczenie SXB, jako główny powód wskazano niestosowanie się do schematu leczenia. Autorzy wskazują na niewystarczającą kontrolę nadmiernej senności dziennej

Zgodnie z ChPL Xyrem, hydroksymaślanu sodu **wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową**. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów depresji oddechowej w trakcie leczenia, zwrócono także uwagę na ocenę pod kątem bezdechu sennego. Przed podjęciem leczenia lekarz na podstawie wywiadu powinien ocenić, czy pacjent nie nadużywał leków lub ocenić skłonność pacjenta do nadużywania leków. Takiego pacjenta należy starannie obserwować i w przypadku podejrzenia uzależnienia, leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać.

Wyniki uzyskane w ramach aktualizacji przeglądu wskazują na spójność wyników z poprzednimi raportami w zakresie zmniejszenia częstotliwości ataków katapleksji, uzyskanie lepszych wyników MWT, ESS oraz CGI-C i zwiększeniu częstotliwości występowania AE przy stosowaniu SXB w porównaniu do placebo.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży ww. produktu leczniczego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 3 075,35 zł za 180 ml (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z grudnia 2024 r.). Produkt leczniczy Xyrem w 2024 r. został sprowadzony we wskazaniu narkolepsja

z katapleksją w ilości 40 opakowań dla 2 pacjentów. Otrzymano informację o braku sprowadzania z zagranicy w ramach importu docelowego innych produktów leczniczych w narkolepsji z katapleksją.

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie ok 123 tys. zł rocznie.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest przyjęcie założenia dotyczącego utrzymania się kosztu za opakowanie oraz liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację z roku 2024. Należy mieć jednak na uwadze, iż liczba zrefundowanych opakowań w roku 2020 była zbliżona – zrefundowano 36 opakowań (dla 1 pacjenta). Należy mieć także na uwadze, że od 1 lipca 2024 r. produkt leczniczy Wakix (pitolisant) jest objęty refundacją we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję lub narkolepsję z katapleksją potwierdzoną badaniem polisomograficznym i wielokrotnym testem latencji snu w ośrodku medycyny”, co może przełożyć się na zmniejszenie zapotrzebowania na import produktu leczniczego Xyrem w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z danymi za 2020 r. cena detaliczna brutto wynosiła 2 612,93 zł (wzrost kosztu o ok. 18%). Oszacowane koszty NFZ w 2020 r. wyniosły 93 950,37 zł, co pozwala przyjmować, iż wydatki płatnika w kolejnych latach utrzymają się na zbliżonym poziomie.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Casale 2023 Casale, Sara et al. "Auxological and endocrine findings in narcolepsy type 1: seventeen-year follow-up from a pediatric endocrinology center." *Frontiers in endocrinology* vol. 14 1037398. 15 Jun. 2023, doi:10.3389/fendo.2023.1037398 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37396177/> (data dostępu: 31.03.2025 r.)
- Chien 2022 Chien, Po-Yu et al. "Pharmacological Interventions for Excessive Daytime Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Journal of clinical medicine* vol. 11,21 6302. 26 Oct. 2022, doi:10.3390/jcm11216302 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362535/> (data dostępu: 31.03.2025 r.)
- Dauvilliers 2024 Dauvilliers, Yves et al. "Effect of sodium oxybate on body mass index in pediatric patients with narcolepsy." *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* vol. 20,3 (2024): 445-454. doi:10.5664/jcsm.10912 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37942930/> (data dostępu: 31.03.2025 r.)
- Lecendreux 2022 Lecendreux, Michel et al. "Long-term safety and maintenance of efficacy of sodium oxybate in the treatment of narcolepsy with cataplexy in pediatric patients." *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* vol. 18,9 (2022): 2217-2227. doi:10.5664/jcsm.10090 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35689598/> (data dostępu: 31.03.2025 r.)
- Peraita-Adrados 2023 Peraita-Adrados, R et al. "Long-term follow-up on the effects of sodium oxybate on daytime sleepiness and sleep architecture in patients with narcolepsy type 1." "Efecto a largo plazo del oxibato de sodio en la somnolencia diurna y en la estructura del sueño en pacientes con narcolepsia de tipo 1." *Revista de neurologia* vol. 76,2 (2023): 35-40. doi:10.33588/rn.7602.2022315 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36631962/> (data dostępu: 31.03.2025 r.)
- Ponziani 2021 Ponziani, Virginia et al. "BMI changes in pediatric type 1 narcolepsy under sodium oxybate treatment." *Sleep* vol. 44,7 (2021): zsa295. doi:10.1093/sleep/zsa295 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388769/> (data dostępu: 31.03.2025 r.)

Rekomendacje kliniczne

- AASM 2021 Maski, Kiran et al. "Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline." *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* vol. 17,9 (2021): 1881-1893. doi:10.5664/jcsm.9328 <https://jcsm.aasm.org/doi/10.5664/jcsm.9328> https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 31.03.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Xyrem https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 1.11.2024 r.) (data dostępu: 31.03.2025 r.)
- EMA 2015 European Medicines Agency, Assessment report, Wakix, International non-proprietary name: pitolisant, Procedure No. EMEA/H/C/002616/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 4.04.2025 r.)
- Kallweit 2017 Kallweit U., Bassetti C. L., Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy, Expert Opin Pharmacother 2017, 18 (8): 809-817 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443381/> (data dostępu: 4.04.2025 r.)
- Scrima 2017 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, Lancet Neurol 2013, 12 (11): 1068-1075 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107292/> (data dostępu: 4.04.2025 r.)
- Sleep 2014 Berryman Richard B and Wagner, Mary H., Sleep Medicine Pearls, Third Edition
- Watson 2021 Watson, Nathaniel F et al. "Time to Onset of Response to Pitolisant for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Patients With Narcolepsy: An Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials." *CNS drugs* vol. 35,12 (2021): 1303-1315. doi:10.1007/s40263-021-00866-1 <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-021-00866-1> (data dostępu: 4.04.2025 r.)

7. Załączniki

7.1 Strategie wyszukiwania publikacji

7.1.1. Aktualizacja wyszukiwania

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Xyrem – aktualizacja wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 14 marca 2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	narcolepsy[MeSH Terms]	4 579
2	narcoleps*[Title/Abstract]	5 739
3	Gelinea*[Title/Abstract]	37
4	narcolepti*[Title/Abstract]	1 165
5	Narcolepsy-Cataplexy[Title/Abstract]	396
6	cataplexy-narcolepsy[Title/Abstract]	25
7	gelineau syndrome[Title/Abstract]	5
8	hypersomnolence[MeSH Terms]	8 933
9	excessive sleep disorder[MeSH Terms]	9 1
10	hypersomnolenc*[Title/Abstract]	944
11	excessive sleep disorder[Title/Abstract]	730
12	syndrome[MeSH Terms]	125 002
13	syndrom*[Title/Abstract]	1 305 544
14	#3 or #4 or #5 or #6	1 492
15	#12 or #13	1 326 581
16	#14 and #15	241
17	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #16	15 02
18	cataplexy[MeSH Terms]	1 109
19	henneberg syndrome[MeSH Terms]	1 109
20	cataplex*[Title/Abstract]	2 201
21	henneber*[Title/Abstract]	137
22	catalepti*[Title/Abstract]	830
23	tonelessness*[Title/Abstract] - Schema: all	0
24	attac*[Title/Abstract]	430 847
25	#22 and #24	9
26	#21 or #22	967
27	#26 and #15	69
28	#18 or #19 or #20 or #25 or #27	2 476
29	sodium oxybate[MeSH Terms]	1 991
30	oxybutyrat*[Title/Abstract]	206
31	hydroxybutyrat*[Title/Abstract]	15 969
32	gamma-hydroxybutyrat*[Title/Abstract]	1 374
33	oxybat*[Title/Abstract]	560
34	sodiu*[Title/Abstract]	432 859
35	sodium[MeSH Terms]	113 574

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
36	#30 or #31 or #32 or #33	16 612
37	#34 or #35	488 367
38	#36 and #37	1 683
39	#29 or #38	3 094
40	#17 and #28 and #39	275
41	#17 and #28 and #39 from 2021 - 2025	58

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Xyrem – aktualizacja wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 14 marca 2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp narcolepsy with cataplexy/ or narcolepsy.mp. or exp narcolepsy/	12 441
2	Gelinea*.ab,kw,ti.	49
3	paroxysma*.ab,kw,ti.	53 672
4	narcolep*.ab,kw,ti.	9 582
5	narcolepsy-cataplexy.ab,kw,ti.	589
6	cataplexy-narcolepsy.ab,kw,ti.	53
7	syndrom*.ab,kw,ti.	1 714 711
8	syndrome.mp. or exp syndrome/	2 514 963
9	exp sleep/	321 807
10	7 or 8	2 614 225
11	2 and 10	29
12	3 and 10	8 986
13	3 and 9	1 373
14	1 or 4 or 5 or 6 or 11 or 12 or 13	22 411
15	cataplexy.mp. or exp cataplexy/	5 157
16	cataple*.ab,kw,ti.	4 163
17	catalepti*.ab,kw,ti.	1 018
18	tonelessnes*.ab,kw,ti.	0
19	attack.mp.	168 028
20	attac*.ab,kw,ti.	522 377
21	Henneberg syndrome.mp.	0
22	henneber*.ab,kw,ti.	153
23	19 or 20	553 179
24	17 and 23	17
25	10 and 18	0
26	10 and 22	34
27	15 or 16 or 24 or 26	5 473
28	Sodium Oxybate.mp. or exp oxybate sodium/	2 650
29	Oxybutyrat*.ab,kw,ti.	162
30	Hydroxybutyrat*.ab,kw,ti.	17 812
31	gamma-Hydroxybutyrat*.ab,kw,ti.	1 629
32	xyrem.ab,kw,ti.	169
33	exp sodium/ or sodium.mp.	1 031 946

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
34	sodiu*.ab,kw,ti.	517 163
35	oxybat*.ab,kw,ti.	1 125
36	29 or 30 or 31 or 35	19 059
37	33 or 34	1 032 516
38	36 and 37	3 037
39	28 or 32 or 38	4 274
40	hypersomnolence.mp. or exp hypersomnia/ or exp hypersomnolence/	10 028
41	hypersomn*.ab,kw,ti.	5 766
42	excessive daytime sleepiness.mp. or excessive daytime sleepiness/	9 642
43	14 or 40 or 41 or 42	35 317
44	27 and 39 and 43	975
45	limit 44 to (human and "remove medline records" and (english or polish) and yr="2021 -Current")	159

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Xyrem – aktualizacja wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 14 marca 2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees	246
2	narcoleps*:ti,ab,kw	793
3	Gelinea*:ti,ab,kw	2
4	narcolepsy-cataplexy:ti,ab,kw	19
5	cataplexy-narcolepsy:ti,ab,kw	21
6	paroxysma*:ti,ab,kw and sleep:ti,ab,kw	123
7	MeSH descriptor: [Syndrome] explode all trees	6 947
8	syndrom*:ti,ab,kw	130 493
9	#7 or #8	130 493
10	#3 or #4 or #5	42
11	#9 and #10	5
12	#1 or #2 or #6 or #11	918
13	MeSH descriptor: [Cataplexy] explode all trees	71
14	cataplex*:ti,ab,kw	389
15	catalepti*:ti,ab,kw	11
16	henneber*:ti,ab,kw	2
17	tonelessnes*:ti,ab,kw	0
18	attac*:ti,ab,kw	33 437
19	#15 and #18	0
20	#15 or #16	13
21	#9 and #20	0
22	#13 or #14	389
23	MeSH descriptor: [Sodium Oxybate] explode all trees	158
24	oxybat*:ti,ab,kw	406
25	oxybutyrat*:ti,ab,kw	8
26	hydroxybutyrat*:ti,ab,kw	1 205
27	gamma-hydroxybutyrat*:ti,ab,kw	70
28	MeSH descriptor: [Sodium] explode all trees	2 748
29	sodiu*:ti,ab,kw	46 947
30	#24 or #25 or #26 or #27	1 548
31	#28 or #29	46 947

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
32	#30 and #31	520
33	#23 or #32	520
34	#12 and #22 and #33	193
35	#12 and #22 and #33 with Cochrane Library publication date Between Oct 2021 and Mar 2025	80