



## **Rekomendacja nr 34/2021**

**z dnia 26 marca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
leczniczego: Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie  
bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia  
po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami  
przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz  
melatoniną**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.

W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę na fakt, że analizowany lek nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy go stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednocześnie zgodnie z dodatkowymi informacjami do zlecenia, u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ występuje marskość wątroby. Wobec powyższego należy stwierdzić, że istnieją zastrzeżenia, co do bezpieczeństwa stosowania leku w takiej grupie pacjentów.

Ocenę skuteczności ramelteonu przeprowadzono w oparciu o przegląd parasolowy (Low 2020), uwzględniający przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające skuteczność melatoniny i innych agonistów receptorów melatoninowych w leczeniu bezsenności. Wyniki przeglądów wykazały istotną statystycznie większą redukcję latencji snu w grupach



ramelteonu w porównaniu z placebo. Na korzyść ramelteonu zaobserwowano także znamienne wydłużenie całkowitej długości snu. Należy jednak zauważyć, że odnotowane różnice nie przekraczały 10 min pod względem całkowitej długości snu i ok. 4 – 19 minut pod względem opóźnienia w zasypianiu, wobec czego istotność kliniczna uzyskanych wyników jest niepewna.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych (w tym wytyczne polskie) ramelteon jest zalecany w leczeniu zaburzeń zasypiania oraz w leczeniu zespołu opóźnionej fazy snu. Niemniej należy wziąć pod uwagę, że z powodu niewystarczającego klinicznego znaczenia zmniejszenia latencji snu oraz braku oceny długookresowej, lek ten nie został zarejestrowany w Europie, a tym samym zatwierdzony jako wystarczająco skuteczny i bezpieczny przez CHMP (zastrzeżenia w opinii dotyczyły faktu, że skuteczność ramelteonu, mierzono uwzględniając tylko jeden aspekt bezsenności – czas do zaśnięcia, nie uwzględniono natomiast jakości snu, liczby przebudzeń, przebudzenia wczesnym rankiem czy funkcjonowania następnego dnia).

W związku z powyższym stwierdza się, że zebrane w procesie oceny informacje mogą sugerować potencjalną korzyść z zastosowania ramelteonu w leczeniu bezsenności, aczkolwiek brak jest uzasadnienia dla wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rozerem u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, dla których lek ten, zgodnie z zapisami druków informacyjnych, jest niezalecany.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rozerem, ramelteon, tabletki 8 mg, opakowanie po 30 tabletek we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną, 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Bezsennosc polega na niedostatecznej ilości i/lub jakości snu, utrzymującej się przez dłuższy czas. Stwierdza się trudności w zasypianiu, trudności w utrzymaniu snu lub zbyt wczesne budzenie się. Bezsennosc jest częstym objawem licznych zaburzeń psychicznych i somatycznych. Rozpoznanie choroby podstawowej należy uzupełnić rozpoznaniem bezsenności nieorganicznej tylko w przypadku, gdy dominuje ona w obrazie klinicznym.

Wyróżnia się bezsennosc przygodną (kilka dni), krótkotrwałą (do kilku tygodni) i przewlekłą (powyżej 4 tygodni wg ICD-10 i powyżej 3 miesiące wg DSM-5). Przyczyna może być pierwotna i wtórna (np. zaburzenia hormonalne, zaburzenia somatyczne, psychiczne).

Bezsennosc dotyka znacznej części społeczeństwa. Mediana częstości występowania bezsenności wyłącznie z objawami nocnymi wynosi 24,8%, objawy dzienne i nocne odnotowano u 12,5% populacji, natomiast pełną diagnozę bezsenności postawiono u 10,1% populacji. Uzyskane wartości częstości występowania różnią się w krajach europejskich. Najniższe odsetki odnotowano w Niemczech (5,7%) i Wielkiej Brytanii (5,8%), natomiast najwyższe odsetki odnotowano w Norwegii, Francji i Rosji, gdzie bezsennosc wystąpiła kolejno u ok. 20%, 19% i 23,1% populacji. Tylko około 30% cierpiących z powodu bezsenności zwraca się z tym problemem do lekarza, co zwykle następuje wtedy, gdy problem trwa przewlekle.

Niewiele jest danych dotyczących rozpowszechnienia bezsenności w Polsce. W największym badaniu skupiającym się na tym problemie, zrealizowanym w ramach projektu NATPOL, trudności w zasypianiu zgłosiło 60,2% uczestników (łączna populacja wynosiła 2413 osób), nocne wybudzenia występowały

u 45,5% uczestników, a przedwczesne wybudzenia zgłaszało 26,4%. Potwierdzono, że czynnikiem ryzyka bezsenności jest płeć żeńska i starszy wiek.

Bezsenność pogarsza istotnie jakość życia pacjentów, zwiększa także ryzyko zachorowania na zaburzenia nastroju czy choroby układu krążenia. Wpływa również negatywnie na funkcjonowanie poznawcze pacjentów. Ponadto bezsenność stanowi czynnik ryzyka cukrzycy typu 2.

Z bezsennością często współwystępują zaburzenia neurologiczne oraz może ona odgrywać rolę w rozwoju zaburzeń poznawczych. Istnieją również dowody wskazujące na związek między bezsennością a zaburzeniami psychicznymi. Udokumentowano także zależność pomiędzy bezsennością a myślami samobójczymi, próbami samobójczymi i samobójstwami zakończonymi śmiercią. Badania epidemiologiczne wykazały, że bezsenność jest czynnikiem ryzyka absencji chorobowej, zwiększonej liczby wypadków w miejscu pracy oraz wypadków drogowych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 roku.

Rozpatrywane zlecenie dotyczy kolejnej linii leczenia (po nieskuteczności leków z grupy „z”, leków przeciwdepresyjnych, leków z grupy neuroleptyków oraz melatoniny) dorosłego pacjenta z bezsennością, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania agomelatyny ze względu na zaburzenia czynności wątroby.

W analizowanym wskazaniu wg wytycznych klinicznych znajdują zastosowanie: terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBT-I), leki z grupy benzodiazepin, leki przeciwhistaminowe, leki ziołowe, agoniści receptorów melatoninowych (ramelteon, tasimelteon) i suworeksant.

Terapia CBT-I jest zalecana przez wytyczne (zarówno polskie jak i zagraniczne) jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku nieskuteczności lub braku dostępności terapii CBT-I, zaleca się zastosowanie terapii benzodiazepin i agonistów receptora benzodiazepinowego – BZRA – leków typu „z”. Benzodiazepiny zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL są przeciwwskazane w ciężkiej niewydolności wątroby. Dodatkowo według wytycznych klinicznych są stosowane alternatywnie do leków „z”, do krótkotrwałej maksymalnie 4-tygodniowej terapii, z uwagi na ryzyko tolerancji, uzależnienia i działań niepożądanych. Leki przeciwhistaminowe, w tym hydroksyzyna, nie są zalecane do rutynowego stosowania, ale jako alternatywa dla niebenzodiazepinowych leków nasennych do krótkotrwałej terapii bezsenności lub doraźnie i jako terapia drugiego rzutu po terapii CBT-I). Doksepina, lek przeciwhistaminowy działający selektywnie również jest przeciwwskazany w ciężkich chorobach wątroby. Leki ziołowe nie są zalecane do leczenia bezsenności ze względu na dowody niskiej jakości lub małą skuteczność.

Należy też zauważyć, że ww. technologie alternatywne nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu, przy czym tasimelteon (posiada rejestrację w UE) i suworeksant (brak rejestracji w UE) są niedostępne w obrocie na terenie RP. Ponadto wg danych przekazanych przez MZ, nie sprowadzano w ramach importu docelowego innych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym uznano, iż brak jest refundowanej alternatywnej technologii medycznej o podobnym mechanizmie działania i celu terapeutycznym jak oceniana interwencja. Technologie alternatywne są stosowane na wcześniejszych etapach leczenia, bądź nieskuteczne/niezalecane/niedostępne w obrocie na terenie RP.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Rozerem zawiera substancję czynną ramelteon, który jest selektywnym agonistą receptorów melatoninowych, o wysokim powinowactwie do receptorów MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>.

Lek został zatwierdzony przez FDA w 2005 roku do stosowania w leczeniu bezsenności charakteryzującej się trudnością w zasypianiu. Nie uzyskał natomiast pozytywnej akceptacji EMA w 2008 roku - CHMP stwierdził, że korzyści wynikające ze stosowania preparatu nie zostały dostatecznie wykazane i nie przeważają nad rozpoznanym ryzykiem.

Wnioskowane wskazanie, zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku. Należy jednak zauważyć, że lek Rozerem nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy go stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

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

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono:

- Low 2020 - przegląd parasolowy mający na celu odnalezienie przeglądów systematycznych i metaanaliz oceniających skuteczność melatoniny i innych agonistów receptorów melatoninowych w leczeniu bezsenności pierwotnej i współwystępującej z innymi chorobami. Zebrano dane z trzech przeglądów (Borja 2006, Liu 2012, Kuriyama 2014), w których oceniano skuteczność ramelteonu względem placebo.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono również wyniki przeglądów systematycznych:

- Zheng 2020 - ocena skuteczności różnych leków stosowanych w bezsenności, w tym ramelteonu na podstawie badań RCT przy pomocy metaanalizy;
- Sys 2019 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa ramelteonu w populacji osób  $\geq 65$  lat.

W badaniach włączonych do ww. przeglądów oceniano m.in:

- latencję snu,
- całkowitą długość snu,
- wydajność snu,
- wybudzenia,
- całkowitą długość snu,
- bezpieczeństwo leczenia (wystąpienie zdarzeń niepożądanych).

Ocenę przeglądów włączonych do przeglądu parasolowego Low 2020 przeprowadzono wg skali AMSTAR 2. Dwóm przyznano umiarkowaną jakość (Liu 2012, Kuriyama 2014), a trzeci uznano za przegląd o krytycznie niskiej jakości (Borja 2006).

*Skuteczność kliniczna*

Low 2020

Wyniki przeglądów dla ramelteonu wskazują na istotną statystycznie (IS) większą redukcję latencji snu w porównaniu z placebo. Zaobserwowano także IS wydłużenie całkowitej długości snu w dwóch przeglądach (Liu 2012, Kuriyama 2014).

Według autorów wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną, jednak obserwowane różnice nie przekraczały 10 min pod względem całkowitej długości snu i ok. 4 – 19 minut pod względem opóźnienia w zasypianiu, stąd autorzy przeglądu parasolowego ostrożnie podchodzą do klinicznego znaczenia tych wyników.

Nie przedstawiono wniosków dotyczących pozostałych ocenianych parametrów, z uwagi na niewielką liczbę informacji. Autorzy zwracają uwagę na niejednorodność populacji w badaniach. Dodatkowo zwracają uwagę na brak konsensusu w określeniu minimalnej różnicy istotnej klinicznie.

#### Zheng 2020

Stwierdzono, że ramelteon ma skuteczność porównywalną z placebo pod względem redukcji liczby przebudzeń i zwiększenia całkowitego czasu snu, ale wpływa korzystnie na skrócenie latencji snu.

Stwierdzono, że każdy z różnych leków nasennych posiada inny wpływ terapeutyczny na parametry snu. Leczenie ramelteonem jest związane tylko z poprawą w zakresie latencji snu i porównywalną skutecznością do placebo w odniesieniu do zmiany WASO, TST i jakości snu. Z drugiej strony trudno ocenić ogólną skuteczność leku z uwagi na odsetek rezygnacji z badań (14,7%). Zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym najczęściej w przypadku stosowania ramelteonu była senność.

#### Sys 2019

W większości włączonych do przeglądu badań odnotowywano skrócenie latencji snu oraz wydłużenie całkowitego czasu snu u pacjentów przyjmujących ramelteon w porównaniu do grup otrzymujących placebo.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Low 2020

Zdarzeniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu ramelteonu była głównie senność (Borja 2006, Kuriyama 2014). Dodatkowo w przeglądzie Borja 2006 stwierdzono występowanie bólu głowy, uczucia zmęczenia, nudności i zawrotów głowy. Zdaniem autorów Low 2020, odnaleziono niewiele dowodów o zdarzeniach niepożądanych lub objawach związanych z odstawieniem.

##### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Informacje dot. bezpieczeństwa ramelteonu (ulotka leku)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych ( $\geq 3\%$  i występujące częściej niż w przypadku placebo) należały: senność, zawroty głowy, zmęczenie, nudności i zaostrzenie bezsenności.

##### Przeciwwskazania i ostrzeżenia

Rozerem nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Rozerem należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego. Odnotowano występowanie różnych zmian poznawczych i behawioralnych związanych ze stosowaniem leków.

Stosowanie ramelteonu wiąże się z obniżeniem poziomu testosteronu i obniżeniem poziomu prolaktyny.

Rozerem nie był badany na osobach z bezdechem sennym i nie jest zalecany do stosowania w tej populacji. Rozerem nie powinien być stosowany przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### Ograniczenia analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego leku została wykonana w oparciu o dowody wtórne, co stanowi pewne ograniczenie ze względu na możliwość pominięcia dowodów naukowych, które zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego we włączonych opracowaniach wtórnych. Niemniej jednak ocenę przeprowadzono w oparciu o dowód naukowy z najwyższego poziomu wiarygodności dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa, tj. przegląd parasolowy.

Ponadto interpretując wyniki przeglądów należy zwrócić uwagę na niejednorodność włączonych badań co powoduje trudności przy ich porównywaniu. W przypadku metaanalizy również na ograniczenia związane z modelowaniem (m.in. różne definicje dla punktów końcowych czy niewielka liczebność uwzględnionych pacjentów).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Wg danych MZ jedno opakowanie produktu leczniczego Rozerem (ramelteon) 30 tabletek po 8 mg, kosztuje 1 558,69 zł netto.

Dawkowanie leku Rozerem na podstawie ulotki nie powinno przekraczać 8 mg dziennie, zatem jedno opakowanie wystarczy na minimum 30 dni terapii.

Oszacowany, przy uwzględnieniu marży hurtowej i detalicznej, koszt ponoszony przez płatnika publicznego związany z finansowaniem leku Rozerem w ramach importu docelowego wynosi 1761,29 zł za jedno opakowanie (lek wydawany pacjentowi za opłatą ryczałtową 3,20 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. 2020 poz. 357)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ze względu na brak wystarczających danych (danych MZ, opinii eksperckich, danych epidemiologicznych) niezbędnych do określenia wielkości populacji docelowej w analizowanym wskazaniu, nie oszacowano wydatków płatnika publicznego.

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

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

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

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji. Wśród rekomendacji polskich odnaleziono zalecenia stosowania benzodiazepin dla lekarzy rodzinnych z 2019 r. (Polska 2019), Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję

Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 2017 r. (Polska 2017) oraz Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu z 2015 r. (Polska 2015). Dodatkowo odnaleziono wytyczne zagraniczne: European Sleep Research Society (ESRS) z 2017 r., World Sleep Society (WSS) z 2021 r., British Association for Psychopharmacology (BAP) z 2019 r., American Academy of Sleep Medicine (AASM) z 2017 r., American College of Physicians (ACP) z 2016 r. i zalecenia włoskich towarzystw naukowych z 2020 r. (Włochy 2020).

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, zarówno polskich jak i zagranicznych, terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (ang. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, CBT-I) powinna zawsze być traktowana jako leczenie pierwszej linii. W przypadku nieskuteczności lub braku dostępności terapii CBT-I, zaleca się zastosowanie jako terapii II rzutu benzodiazepin – BDZ (Polska 2015, ESRS 2017, Włochy 2020) i agonistów receptora benzodiazepinowego - BZRA (Polska 2015, ESRS 2017, BAP 2019, Włochy 2020).

Według wytycznych ramelteon jest stosowany w leczeniu zaburzeń zasypiania (Polska 2017, Polska 2015, WSS 2021, AASM 2017, BAP 2019), do leczenia zespołu opóźnionej fazy snu (Polska 2015) a jednocześnie nieskuteczny w przypadku zaburzeń utrzymania snu, z powodu szybko zmniejszającego się stężenia w ustroju (Polska 2015).

Z kolei w ocenie ESRS 2017 dostępne dowody naukowe nie przedstawiają jednolitego obrazu dotyczącego skuteczności ramelteonu w leczeniu bezsenności. Według AASM 2017 ogólna jakość dowodów z badań dla ramelteonu (4 RCT) została obniżona do bardzo niskiej z powodu znacznej różnorodności badań, nieprecyzyjności i potencjalnej stronniczości publikacji z uwagi na finansowanie. AASM 2017 zwraca także uwagę na brak określonych standardów co do wyników istotnych klinicznie w bezsenności, stąd mogą istnieć rozbieżne opinie co do tej definicji. Według WSS 2021 ramelteon wykazał łagodny do umiarkowanego wpływ na trudności z zasypianiem, w niektórych badaniach oceniano także długoterminowe skutki stosowania ramelteonu, ale nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić jego długotrwałe stosowanie. Z kolei wg ACP 2016 (wytyczne dot. przewlekłej bezsenności) dowody niskiej jakości nie wykazały żadnych istotnych statystycznie różnic między ramelteonem a placebo dla wyników snu w populacji ogólnej, natomiast w populacji pacjentów starszych odnotowano skrócenie latencji snu. Według BAP 2019 długotrwałe stosowanie ramelteonu nie powoduje uzależnienia.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3201.2020.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną, 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2021 z dnia 22 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2021 z dnia 22 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.
2. Raport nr OT.4311.26.2020 leku Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną, data ukończenia: 17 marca 2021 r.