



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.26.2020

Data ukończenia: 17 marca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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 przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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.

Zakres wyłączenia jawności: dane o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

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

Wykaz skrótów

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACP	American College of Physicians
ALT	transaminaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAP	British Association for Psychopharmacology
BDZ	benzodiazepina
BZRA	agonista receptorów benzodiazepinowych (ang. benzodiazepine receptor agonist)
CBT-I	terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (ang. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia)
CD	cena detaliczna
CGI	ogólna ocena stanu klinicznego (ang. Clinical Global Impression Scale)
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CRSWD	zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (ang. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESRS	European Sleep Research Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GABA	kwas gamma-aminomasłowy
GABA-A	receptor jonotropowy
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IS	Istotne statystycznie
ISI	skala nasilenia bezsenności (ang. Insomnia Severity Index)
MT	melatonina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PSQI	kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (ang. Pittsburgh Sleep Quality Index)
PTBS	Polskie Towarzystwo Badań nad Snem
RAM	ramelteon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (rang. andomized clinical trial)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SOL	latencja snu (ang. sleep-onset latency)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TST	całkowity czas snu (ang. total sleep time)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.)
WASO	czas czuwania wtrąconego (ang. wake time after sleep onset)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WMD	średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)
WSS	World Sleep Society

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	23
8. Alternatywne technologie medyczne	24
9. Wskazanie dowodów naukowych	25
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
9.3. Dodatkowe informacje.....	27
9.4. Komentarz i ograniczenia.....	29
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 31	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	31
11. Kluczowe informacje i wnioski	32
12. Źródła.....	35
13. Załączniki.....	37
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
13.2. Refundowane technologie alternatywne	37

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)</i>	30.11.2020 - PLD.45340.3201.2020.AD
<i>i znak pisma zlecającego</i>	22.02.2021 - PLD.45340.3201.2020.3.AD
	11.03.2021 - PLD.45340.3201.2020.4.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Rozerem, ramelteon, tabletki 8 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Rozerem (ramelteon), tabletki 8 mg, opakowanie po 30 tabletek

Do finansowania 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. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.11.2020 r., znak PLD.45340.3201.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2020 r.), Minister Zdrowia 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Rozerem, Ramelteon, tabletki, 8 mg, opakowanie po 30 tabletek,**

we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia.

W dniu 23.02.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.3201.2020.3.AD) z dnia 22.02.2021 r. przekazane w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 18.02.2020 r. znak: OT.4311.26.2020.AKP.6, informujące o kraju, z którego produkt jest sprowadzany (USA) i doprecyzowujące oceniane wskazanie jako:

leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.

Dodatkowo w dniu 11.03.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.3201.2020.4.AD) z dnia 11.03.2021 r., informujące, iż u pacjenta występują przeciwwskazania do zastosowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu bezsenności, ze względu na zaburzenia czynności wątroby (marskość wątroby).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: F51.0 Bezsenność nieorganiczna

G47.0 Bezsenność organiczna

Definicja

Bezsenność 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. Bezsenność 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 (ICD-10 2008).

Wyróżnia się bezsenność przygodną (kilka dni), krótkotrwałą (do kilku tygodni) i przewlekłą (powyżej 4 tygodni wg ICD-10 i powyżej 3 miesięcy wg DSM-5). Przyczyna może być pierwotna i wtórna (np. zaburzenia hormonalne, zaburzenia somatyczne, psychiczne). (Dermanowski 2018)

Źródło: Dermanowski 2018, ICD-10 2008.

Rozpoznanie

Obowiązujące w Polsce kryteria International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) kodują bezsenność jako F51.0 – bezsenność nieorganiczna lub G47.0 – bezsenność organiczna. Wśród kryteriów diagnostycznych bezsenności nieorganicznej wyróżnia się zgłaszane przez pacjenta trudności w zasypianiu, utrzymaniu snu lub deklarowanie snu, który nie przynosi wypoczynku. Zaburzenia snu powinny występować co najmniej 3 razy w tygodniu przez co najmniej miesiąc oraz powinny prowadzić do znacznie gorszego samopoczucia lub zaburzać funkcjonowanie w codziennym życiu. Jednocześnie nie powinna temu towarzyszyć organiczna przyczyna zaburzeń: neurologiczna, związana z występowaniem innych stanów somatycznych lub z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych czy leków. W obowiązującej w USA klasyfikacji zaburzeń psychicznych Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition (DSM-5) kryterium czasowe jest inne i aby móc zdiagnozować bezsenność, objawy powinny utrzymywać się co najmniej 3 miesiące. Eksperci American Academy of Sleep Medicine w zależności od czasu trwania objawów wyróżniają bezsenność krótkotrwałą (objawy trwające mniej niż 3 miesiące) oraz przewlekłą, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 3 miesiące. (Dyrda 2020)

Pomiar stężenia melatoniny i jej zmian w ciągu doby daje możliwość obiektywnego różnicowania bezsenności z zaburzeniami rytmu okołodobowego oraz może być elementem monitorowania leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego. Możliwe jest oznaczanie melatoniny w ślinie, co jest ułatwieniem dla pacjentów oraz personelu medycznego ze względu na nieinwazyjne pobieranie materiału. Takie oznaczenia są w Polsce wykonywane w Instytucie Psychiatrii i Neurologii. (Dermanowski 2018)

Źródło: Dyrda 2020, Dermanowski 2018.

Epidemiologia

Badania wykazały, że bezsenność dotyka znacznej części społeczeństwa. Mediana częstości występowania bezsenności wyłącznie z objawami nocnymi wynosi 24,8%, objawy dziennie 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 bezsenność 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 przewlekłe. W badaniu Morin i wsp. objawy bezsenności utrzymywały się przez rok u 70% chorych, a u 46% przez trzy lata. (...)

Niewiele jest danych dotyczących rozpowszechnienia bezsenności w Polsce. W największym badaniu skupiającym się na tym problemie, zrealizowanym w ramach projektu NATPOL, którym kierował Nowicki, 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. (Siemiński 2018). Należy jednak podkreślić, że w badaniu NATPOL uwzględniono subiektywną ocenę problemów ze snem, nie stosując kryteriów diagnostycznych bezsenności według ICD-10 i DSM-IV.

Źródło: Baglioni 2019, Siemiński 2018, Nowicki 2016

Leczenie

Terapia bezsenności powinna być zindywidualizowana. Oczywiście, twierdzenie to jest słuszne w przypadku każdej choroby, ale w przebiegu bezsenności — wobec jej różnych fenotypów, możliwych mechanizmów, złożonych relacji z chorobami współwystępującymi oraz istotnego elementu indywidualnych uwarunkowań psychologicznych — znajduje ono szczególne uzasadnienie. Bezsenność, jak wynika z teorii etiopatologicznej „3P”, jest najczęściej konsekwencją nawarstwienia wielu różnych czynników sprawczych. Również skuteczna terapia powinna mieć analogiczną — „warstwową” strukturę, będącą logiczną reakcją na dane pochodzące z wywiadu od pacjenta. Lekarz prowadzący chorego z bezsennością powinien:

- 1) wyeliminować/opanować choroby, których objawami są trudności z inicjacją bądź utrzymaniem snu;
- 2) podjąć wspólnie z pacjentem próbę wyeliminowania czynników zewnętrznych zaburzających sen oraz
- 3) dostępnymi metodami terapeutycznymi wpłynąć na psychologiczne (np. poprzez terapię poznawczo-behawioralną) lub neurobiologiczne (np. poprzez farmakoterapię) patologiczne mechanizmy bezsenności (Siemiński 2019).

Plan terapii w przypadku bezsenności powinien uwzględniać optymalizację leczenia ukierunkowanego na zaburzenia psychiczne bądź somatyczne, które mogą leżeć u podstaw problemów ze snem. Nawet u 60% pacjentów cierpiących na bezsenność stwierdza się współtowarzyszące zaburzenia psychiczne, zwłaszcza depresję, zaburzenia lękowe lub nadużywanie substancji psychoaktywnych. 75% chorych na depresję zgłasza również objawy bezsenności, u 34% pacjentów objawy bezsenności wystąpiły równoległe z zaburzeniami lękowymi. Zaburzenia somatyczne mogą powodować odczuwanie bólu lub innego dyskomfortu, co zaś może zaburzać sen, dając objawy bezsenności. Eksperti European Sleep Research Society wymieniają wśród najczęściej współwystępujących z bezsennością chorób o podłożu somatycznym: astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), cukrzycę, otyłość i zaburzenia metaboliczne, przewlekłą chorobę nerek, choroby neurodegeneracyjne, nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, zaburzenia reumatyczne i fibromialgię. Postępowanie w przypadku osoby z bezsennością powinno obejmować leczenie przyczynowe; w razie potrzeby należy skierować pacjenta do odpowiedniego specjalisty. (Dyrda 2020)

Leczenie farmakologiczne zaburzeń snu, ze względu na co najwyżej umiarkowaną skuteczność, powinno być skojarzone z przestrzeganiem podstawowych zasad higieny snu oraz stosowaniem form terapii niefarmakologicznej. Leki promujące sen mogą powodować nadmierną sedację i istotne pogorszenia sprawności psychomotorycznej dnia następnego. Istotnym problemem przy długotrwałym przyjmowaniu leków nasennych (benzodiazepiny, leki niebenzodiazepinowe) jest rozwój tolerancji i ryzyko uzależnienia. (Dermanowski 2018)

Jednymi z najczęściej stosowanych preparatów do leczenia bezsenności są benzodiazepiny i leki niebenzodiazepinowe, tzw. leki-Z. W Polsce do leczenia bezsenności zarejestrowane są następujące benzodiazepiny: temazepam, nitrazepam i estazolam. W leczeniu bezsenności, ze względu na średni okres działania i umiarkowany potencjał uzależniający, preferowany jest temazepam (Sateia i wsp. 2017). Do grupy niebenzodiazepinowych leków nasennych należą zolpidem, zaleplon, zopiklon, S-zopiklon. Leki-Z wykazują głównie działanie nasenne, są dobrze tolerowane i stanowią alternatywę dla benzodiazepin w leczeniu objawowym bezsenności (Rudolph i wsp. 2011). Leki benzodiazepinowe oraz leki-Z nie są skuteczne w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego, jednak można je stosować w łagodzeniu objawów bezsenności.

Powszechnie stosowaną grupą leków o działaniu nasennym są leki przeciwhistaminowe, wykazujące działanie antagonistyczne w stosunku do receptora H1 (difenhydramina, doksyłamina, prometazyne, hydroksyzyna). Ze względu na mało specyficzne działanie leki przeciwhistaminowe stosuje się w doraźnym leczeniu epizodów bezsenności. (Dermanowski 2018)

Wśród leków stosowanych w terapii bezsenności, znajdują się także leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, leki ziołowe, melatonina, agoniści receptorów melatoninowych (ramelteon, tasimelteon, agomelatyna) i suwerekasant.

Źródło: Dermanowski 2018, Dyrda 2020, Siemiński 2019, ESRs 2017

Rokowanie

Bezsenność pogarsza istotnie jakość życia pacjentów, zwiększa także ryzyko zachorowania na zaburzenia nastroju czy choroby układu krążenia. Wpływa również negatywnie na funkcjonowanie poznawcze pacjentów. (Siemiński 2019).

W kilku metaanalizach wykazano, że bezsenność jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W szczególności, bezsenność jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego, zawału mięśnia sercowego i przewlekłej niewydolności serca. Ponadto bezsenność stanowi czynnik ryzyka cukrzycy typu 2.

Z bezsennością często współwystępują zaburzenia neurologiczne oraz może ona odgrywać rolę w rozwoju zaburzeń poznawczych. Ponadto, istnieją istotne dowody wskazujące na związek między bezsennością a zaburzeniami psychicznymi. Wykazano, że osoby cierpiące na bezsenność mają zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń depresyjnych (OR=2,1), które mogą również prowadzić do wcześniejszej emerytury. Udokumentowano również 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.

Źródło: Siemiński 2019, ESRS 2017.

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: 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 związku z brakiem odpowiedzi ekspertów, a także z uwagi na brak danych epidemiologicznych dla bezsenności po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „Z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną, z przeciwwskazaniami do zastosowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu bezsenności, ze względu na zaburzenia czynności wątroby (marskość wątroby), nie oszacowano liczebności populacji docelowej.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ulotka]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Rozerem, ramelteon, tabletki 8 mg, opakowanie po 30 tabletek (Data zatwierdzenia przez FDA: 22.07.2005 r.)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną
Wskazania zarejestrowane	Leczenie bezsenności charakteryzującej się trudnością w zasypianiu
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie	8 mg dziennie
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Pharmaceuticals America

Źródło: ulotka Rozerem https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021782s011bl.pdf (data dostępu: 08.03.2021 r.)

Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu ramelteon został złożony w European Medicines Agency (EMA) przez Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd w dniu 21 marca 2007 r. W dniu 30 maja 2008 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął opinię negatywną, zalecającą odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

European Medicines Agency 25 września 2008 r. opublikowała informację dotyczącą wycofania wniosku o dopuszczenie do obrotu dla preparatu Ramelteon. *Komitet nie zalecił przyznania pozwolenia na dopuszczenie preparatu Ramelteon do obrotu w leczeniu pierwotnej bezsenności u dorosłych pacjentów. CHMP wyraził obawy, że firma nie wykazała w wystarczającym stopniu skuteczności preparatu Ramelteon, którą mierzono uwzględniając tylko jeden aspekt bezsenności – czas do zaśnięcia, natomiast nie oceniono skuteczności przy uwzględnieniu innych aspektów: jakości snu, liczby przebudzeń, przebudzenia wczesnym rankiem, funkcjonowanie następnego dnia. Ponadto tylko w jednym z trzech badań głównych przeprowadzonych w otoczeniu naturalnym wystąpiła różnica w czasie potrzebnym do zaśnięcia u pacjentów przyjmujących Ramelteon i u pacjentów otrzymujących placebo. Ta różnica była zbyt nikła, by uznać ją za istotną. Gdy uwzględniano inne aspekty snu, Ramelteon nie wykazywał żadnego działania. Obawy Komitetu wzbudził także fakt, że firma nie wykazała długookresowej skuteczności preparatu Ramelteon.*

W opinii zwrócono także uwagę na bezpieczeństwo leku i ryzyko depresji, które było szczególnie wysokie u osób starszych (w wieku > 65 lat), gdzie odnotowano ponad 40 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie leczonej ramelteonem w porównaniu z 9 w grupie placebo. U pacjentów w wieku poniżej 65 lat liczby te wynosiły odpowiednio 8,4 (ramelteon) w porównaniu z 4,1 (placebo) na 100 pacjentolat.

Stwierdzono, że kliniczne znaczenie zmniejszenia latencji snu, które uzyskano w badaniach jest niewystarczające. Zmniejszenie latencji o 8 minut w opinii komitetu ma wątpliwe znaczenie kliniczne, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że wynikało to ze zmniejszenia latencji z 78 minut w grupie placebo w porównaniu z latencją wynoszącą 70 minut w grupie aktywnej, stąd poprawa była proporcjonalnie mała. Ponadto analizy w podgrupach, które zostały przeprowadzone na żądanie komitetu (tj. <30 minut opóźnienia snu lub > 50% spadek w stosunku do wartości wyjściowej) nie wykazały statystycznie znaczących różnic między ramelteonem i placebo w odsetku otrzymanych odpowiedzi. Komitet uważa, że włączenie aktywnej kontroli w kluczowych badaniach ułatwiłoby interpretację tych danych.

W związku z powyższym, w momencie wycofania wniosku, CHMP stwierdził, że korzyści wynikające ze stosowania preparatu w leczeniu pierwotnej bezsenności u osób dorosłych nie zostały dostatecznie wykazane oraz że żadne korzyści nie przeważają nad rozpoznany ryzykiem

CHMP wydał negatywną opinię. Firma zwróciła się z prośbą o powtórny weryfikację negatywnej opinii, lecz wycofała wniosek przed zakończeniem weryfikacji (19.09.2008 r.), uzasadniając to potrzebą zasięgnięcia opinii eksperckich celem rozszerzenia badań klinicznych uwzględniającego zalecenia komitetu.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-ramelteon_en.pdf

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w ramach importu docelowego dotychczas nie sprowadzono produktu leczniczego Rozerem. W ramach importu docelowego nie sprowadzono też innych produktów w analizowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Rozerem nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperckich.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniach 5 - 8.03.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- Turning Research into Practice (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z zaburzeniami snu:
 - Polskie Towarzystwo Badań nad Snem, PTBS (<http://www.medycynasnu.pl/>);
 - European Sleep Research Society, ESRS (https://www.esrs.eu/home.html?no_cache=1);
 - World Sleep Society, WSS (<http://worldsleepsociety.org/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z psychiatrią:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, PTP (<http://www.psychiatria.org.pl/>);
 - The European Psychiatric Association, EPA (<http://www.europsy.net/>);
 - The World Psychiatric Association, WPA (<http://www.wpanet.org/>);
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP (<http://www.wfsbp.org/home.html>);
- wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: *sleep disorders, insomnia, bezsenność, zaburzenia snu*. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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 2019 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). Odnalezione zalecenia są spójne, jeśli chodzi o główne zalecenia dotyczące terapii bezsenności.

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).

Jako trzecią linię leczenia wytyczne wskazują leki przeciwpsychotyczne (Polska 2015). Z kolei wytyczne ESRS 2017 ze względu na niewystarczające dowody oraz z uwagi na ich skutki uboczne, nie zalecają leków przeciwpsychotycznych. Natomiast WSS 2021 nie zaleca stosowania leków przeciwpsychotycznych w przypadku braku współistniejących zaburzeń psychicznych z powodu braku dowodów i potencjalnych działań niepożądanych.

Leki takie jak BDZ, BZRA (leki typu „z”) lub uspokajające leki przeciwdepresyjne są zalecane tylko do krótkotrwałego stosowania - poniżej 4 tygodni (Polska 2019, Polska 2015, ESRS 2017, WSS 2021, BAP 2019, Włochy 2020).

Według polskich zaleceń z 2019 r. leczenie BDZ *jest szczególnie uzasadnione w sytuacji pogorszenia snu związanego z silnie stresującym wydarzeniem lub istotną zmianą życiową*, a także gdy bezsenność współwystępuje z lękiem (Polska 2015). Wytyczne są zgodne, że leczenie BDZ związane jest z rozwojem

tolerancji na te leki i uzależnieniem (Polska 2019, Polska 2015, WSS 2021, BAP 2019). Stosowanie BDZ nie jest zalecane u osób w wieku podeszłym (Polska 2019, BAP 2019).

Leki przeciwhistaminowe, w tym hydroksyzyna, nie są zalecane do rutynowego stosowania, ale jako alternatywa dla niebenzodiazepinowych leków nasennych do krótkotrwałej terapii bezsenności lub doraźnie (Polska 2015). W ocenie wytycznych ESRS 2017, AASM 2017, BAP 2019 i WSS 2021 ze względu na niewystarczające dowody nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu bezsenności. Z kolei wg ESRS 2017 skuteczność leków przeciwhistaminowych w leczeniu bezsenności jest mała do umiarkowanej i szybko rozwija się tolerancja na te leki.

Zalecenia dotyczące melatoniny ograniczają się do stosowania jej u osób niewidomych (Polska 2015), lub niestosowania z uwagi na niską skuteczność (ESRS 2017, WSS 2021). Jedynie BAP 2019 i Włochy 2020 zaleca melatoninę jako terapię drugiego rzutu w leczeniu bezsenności.

Tylko w przypadku nielicznych preparatów ziołowych dostępne są dane z badań naukowych częściowo wskazujące na ich skuteczność (Polska 2015). Z kolei według ESRS 2017, AASM 2017 i WSS 2021 fitoterapeutyki nie są zalecane do leczenia bezsenności ze względu na dowody niskiej jakości.

Według odnalezionych 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 (4 RCT) dot. ramelteonu 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.

Tasimelteon według wytycznych jest stosowany w leczeniu zaburzeń z nie 24-godzinnym rytmem snu i czuwania u osób niewidomych (Polska 2017) oraz w przypadku trudności z zasypianiem (WSS 2021).

Agomelatyna jest zalecaną metodą leczenia zaburzeń snu w przebiegu depresji. Poza zarejestrowanymi wskazaniami możliwe jest jej użycie w zaburzeniach snu u osób niewidomych (Polska 2017).

Suworeksant może być stosowany do leczenia zaburzeń zasypiania (Polska 2015, AASM 2017, BAP 2019) i utrzymania snu (Polska 2015, AASM 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 2. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polska 2019 Konflikt interesów: brak informacji	<p>Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych</p> <p><i>Podstawowym wskazaniem do stosowania BDZ w leczeniu zaburzeń snu jest krótkotrwałe (czyli do 2–4 tygodni), objawowe leczenie bezsenności. Obok niebenzodiazepinowych leków nasennych (zaleplon, zolpidem, zopiklon) BDZ są jedynymi lekami zarejestrowanymi w Polsce w tym wskazaniu. W leczeniu bezsenności zalecenie BDZ jest szczególnie uzasadnione w sytuacji pogorszenia snu związanego z silnie stresującym wydarzeniem lub istotną zmianą życiową. Benzodiazepiny oprócz działania nasennego mają dodatkowe działanie uspokajające, co powoduje, że w stanach stresu, lęku, niepokoju i napięcia psychicznego ich skuteczność w krótkotrwałym leczeniu bezsenności jest wyższa niż innych grup leków. W leczeniu przewlekłym (czyli powyżej 6 tygodni) skuteczność BDZ w leczeniu bezsenności jest jednak niska i nie jest to zalecana forma postępowania. Podstawową metodą leczenia przewlekłej bezsenności jest terapia poznawczo-behawioralna, w przypadku braku pełnej skuteczności połączona z doraźnym stosowaniem leków nasennych, np. tylko 2–3 dni w tygodniu, lub innych grup leków zalecanych do leczenia tego schorzenia. W razie braku poprawy po 4–6 tygodniach leczenia pacjent z bezsennością przewlekłą, jeśli nie jest ona związana z chorobami somatycznymi, powinien być kierowany do lecznictwa psychiatrycznego w celu zastosowania</i></p>

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>innych metod terapii. Wystąpienie znacznego pogorszenia snu lub nawet całkowitej bezsenności (tzw. bezsenności z odbicia) w sytuacji braku podania przewlekle stosowanej BDZ nie jest dowodem na wysoką skuteczność tego leczenia. Wynika ono z rozwoju tolerancji, a w dalszej kolejności uzależnienia od leków nasennych. Leki nasenne są wówczas przyjmowane z powodu lęku przed pogorszeniem snu, a nie ze względu na ich wysoką skuteczność. Wybierając BDZ do krótkotrwałego, objawowego leczenia bezsenności, należy kierować się kilkoma prostymi zasadami. Należy wybierać leki, które są zarejestrowane do leczenia bezsenności (estazolam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam) i są zalecane w aktualnych standardach farmakoterapii tego zaburzenia. W leczeniu bezsenności preferowane powinny być BDZ słabo działające (w porównaniu z diazepamem), o krótkim lub średnim okresie półtrwania, nieposiadające aktywnych metabolitów. Warunki te spełnia temazepam, który jest jedynym dostępnym w Polsce lekiem z grupy BDZ rekomendowanym przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu do leczenia bezsenności pierwotnej. Inne BDZ, np. estazolam, powinny być stosowane tylko w leczeniu ciężkich postaci bezsenności lub bezsenności współistniejącej z innymi zaburzeniami. Zalecenie, aby w leczeniu bezsenności nie stosować silnych BDZ, wynika z obserwacji, że główną trudnością w stosowaniu tych leków jest nie rozpoczynanie, ale zakończenie ich podawania. Odstawienie przewlekle przyjmowanych silnych BDZ (np. estazolam, klonazepam, lorazepam, midazolam) u pacjenta z przewlekłą bezsennością jest trudnym zadaniem nawet w leczeniu specjalistycznym.</i></p> <p><i>Benzodiazepiny są uważane za leki bezpieczne, pod warunkiem że stosuje się je zgodnie ze wskazaniami i krótkoterminowo. (...) Przewlekle stosowanie tych leków prowadzi do rozwoju tolerancji, zwłaszcza na ich działanie uspokajające i przeciwdrgawkowe. (...) Nagłe zaprzestanie ich przyjmowania grozi wystąpieniem zespołu abstynencyjnego (zwiększenie napięcia mięśniowego, obniżenie progu drgawkowego, lęk, niepokój, bezsenność). W cięższych przypadkach, mogą dodatkowo wystąpić zaburzenia świadomości, nietypowe doznania sensoryczne, halucynacje wzrokowe, zaburzenia rytmu serca czy nadmierna potliwość. (...) Podstawowym sposobem unikania rozwoju tolerancji i uzależnienia jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki oraz ograniczenie czasu stosowania.</i></p> <p>Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania benzodiazepin</p> <p>Do typowych działań niepożądanych należą: senna, zawroty głowy, pogorszenie sprawności psychoruchowej, w tym ryzyko upadków, złamań szyjki kości udowej (u osób starszych), rzadziej zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia, bóle głowy, suchość w ustach, zaburzenia gastryczne, upośledzenie koncentracji uwagi i koordynacji, w czasie ciąży mogą powodować wady u płodów. <i>Duże dawki, zwłaszcza podawane parenteralnie, mogą indukować depresję oddechową. U starszych (lub wrażliwych) pacjentów BDZ mogą wywoływać tzw. Reakcje paradoksalne, z pobudzeniem i zaburzeniami świadomości. (...)</i></p> <p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są sedacja, ataksja, wydłużenie czasu reakcji, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia funkcji poznawczych (niepamięć następcza).</p> <p><i>Najpoważniejszym problemem związanym ze stosowaniem tej grupy leków jest rozwój tolerancji, zależności fizycznej i psychicznej. Objawy te pojawiają się zwykle po kilku miesiącach stosowania, szczególnie leków krótko działających. Należy pamiętać, że w pewnych grupach pacjentów ryzyko uzależnienia jest bardzo duże, szczególnie u osób z wywiadem zaburzeń psychicznych. Stosowanie BDZ nie jest zalecane u osób w wieku podeszłym ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych. Zaburzenia te mogą się utrzymywać nawet przez kilka miesięcy po odstawieniu leczenia. Przewlekle stosowanie tej grupy leków zwiększa też ryzyko ośpienia.</i></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p>
<p>Polska 2017 Konflikt interesów: Niektórzy autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.</p> <p>Wytyczne odnoszą się do zaleceń dotyczących zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (ang. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders – CRSWD), jednak ze względu na brak polskich wytycznych opublikowanych w ostatnich latach dot. bezsenności, poniżej przedstawiono informacje odnoszące się do ramelteonu, tasimelteonu i agomelatyny w leczeniu bezsenności.</p> <p><i>Głównymi wskazaniami do stosowania melatoniny są leczenie bezsenności u osób po 55 roku życia i u osób niewidomych oraz leczenie CRSWD.</i></p> <p><i>W Stanach Zjednoczonych Ameryki i w Japonii w leczeniu bezsenności oraz zaburzeń rytmu okołodobowego można stosować agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2. Ramelteon (Rozerem; 1–4 mg) jest stosowany w leczeniu zaburzeń zasypiania i podawany 30 min. przed planowanym czasem snu. Tasimelteon (Hetlioz; 20 mg) jest stosowany w leczeniu zaburzeń z nie 24-godzinnym rytmem snu i czuwania u osób niewidomych i podawany 30 min. przed planowanym zaśnięciem. Działania niepożądane obu leków, występujące u około 5% pacjentów, to: senna, zawroty głowy, zmęczenie oraz, rzadko, koszmary nocne. Ponadto w przypadku tasimelteonu opisano wzrost poziomu transaminazy alaninowej (ALT) oraz częstości infekcji dróg moczowych i górnych dróg oddechowych. Oba leki mogą powodować reakcje alergiczne. Zarejestrowana w Polsce agomelatyna (Valdoxan; 25–50 mg), agonista receptorów melatoninowych MT1 i MT2 oraz antagonist receptorów serotoninowych 5HT2, jest zalecaną metodą leczenia zaburzeń snu w przebiegu depresji. Poza zarejestrowanymi wskazaniami możliwe jest jej użycie w zaburzeniach snu u osób niewidomych. Ze względu na opisane rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby w trakcie stosowania agomelatyny, należy po 3, 6, 12 i 24 tygodniach jej stosowania oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane, monitorować stężenie transaminaz .</i></p> <p>Źródło finansowania: brak</p>
<p>Polska 2015 Konflikt interesów:</p>	<p>Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu</p> <p><i>Dane epidemiologiczne wskazują, że u większości osób bezsenność należy traktować jako objaw, a nie jako diagnozę. Stosowanie tylko i wyłącznie oddziaływań mających na celu poprawę snu (np. leków nasennych) u większości osób</i></p>

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
brak informacji	<p><i>zgłaszających bezsenność nie jest uzasadnione. (...) W przypadku rozpoznania bezsenności współistniejącej z innymi schorzeniami należy podjąć leczenie schorzenia podstawowego.</i></p> <p><i>Poprawę jakości snu w bezsenności krótkotrwałej (trwającej krócej niż miesiąc) najszybciej można osiągnąć poprzez podanie leków nasennych: należą do nich niebenzodiazepinowe leki nasenne i niektóre pochodne benzodiazepiny. W bezsenności przewlekłej (trwającej dłużej niż miesiąc) leki nasenne są mniej skuteczne, a ich stałe stosowanie wiąże się z ryzykiem powstania tolerancji i uzależnienia. W celu farmakologicznego promowania snu w przewlekłych postaciach bezsenności korzystniejsze niż użycie leków nasennych może być podanie małych dawek leków sedatywnych stosowanych w leczeniu chorób psychicznych.</i></p> <p>Terapia poznawczo-behawioralna</p> <p><i>Terapia poznawczo-behawioralna bezsenności umożliwia osiągnięcie trwałej poprawy u około 70-80% pacjentów z bezsennością pierwotną, czas snu wydłuża się o około 45 minut, przeważnie przekraczając 6,5 godziny w ciągu nocy, co uważa się za jeden z celów leczenia.</i></p> <p>Niebenzodiazepinowe leki nasenne</p> <p>Jako podstawową grupę leków do postępowania objawowego wytyczne wymieniają niebenzodiazepinowe leki nasenne: zaleplon, zolpidem (w tym także o zmodyfikowanym uwalnianiu), zopiklon i eszopiklon. Ze stosowaniem leków z tej grupy związane jest ryzyko rozwoju tolerancji, uzależnienia i nadużywania przez pacjentów, choć mniejsze niż w przypadku pochodnych benzodiazepiny. Zaleca się jak najkrótszy okres ich przyjmowania.</p> <p>Pochodne benzodiazepiny</p> <p>Zdaniem autorów wytycznych, gdy bezsenność współwystępuje z lękiem, zasadne może być zastosowanie pochodnych benzodiazepiny (temazepam, nitrazepam i estazolam, uszeregowane według wzrastającej siły działania). Ze względu na ryzyko nadużyć i rozwoju zależności, przerwanie leczenia powinno nastąpić najpóźniej po 2-4 tygodniach. Podczas ordynowania takiego leczenia należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania charakterystyczne dla tej grupy leków. Trzeba też uwzględnić trudności związane z zakończeniem leczenia benzodiazepinami, które powinno wystąpić maksymalnie po 2-4 tyg. ich stosowania.</p> <p>Sedatywne leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne</p> <p>W przypadku bezsenności towarzyszącej depresji lub zaburzeniom lękowym, zaleca się stosowanie sedatywnych leków przeciwdepresyjnych. Długotrwałe, tj. > 6 miesięcy, stosowanie leków przeciwdepresyjnych może normalizować nadaktywność procesów fizjologicznych, zmniejszając ryzyko nawrotów bezsenności.</p> <p>Jako leczenie trzeciego rzutu bezsenności pierwotnej – po niebenzodiazepinowych lekach nasennych i sedatywnych lekach przeciwdepresyjnych – mogą być traktowane klasyczne i atypowe leki przeciwpsychotyczne.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe</p> <p>Leki przeciwhistaminowe, w tym hydroksyzyna, nie są zalecane do rutynowego stosowania, ale jako alternatywa dla niebenzodiazepinowych leków nasennych do krótkotrwałej terapii bezsenności lub doraźnie.</p> <p>Melatonina</p> <p>Zalecenia dotyczące melatoniny ograniczają się do stosowania u osób niewidomych, doświadczających zespołu <i>jet-lag</i> i pozbawionych dostatecznej ekspozycji na światło słoneczne oraz do leczenia trwającego nie dłużej niż 42 dni u osób po 55 r.ż.</p> <p>Leki ziołowe</p> <p>Tylko w przypadku nielicznych preparatów dostępne są dane z badań naukowych częściowo wskazujące na ich skuteczność. Mimo opinii ekspertów o braku ich skuteczności są jedną z najczęściej wybieranych metod leczenia bezsenności.</p> <p>Leki niedostępne w Polsce</p> <p>Wytyczne wymieniają ramelteon jako <i>przydatny do leczenia zespołu opóźnionej fazy snu i zaburzeń zasypiania u pacjentów niewidomych</i>, a jednocześnie nieskuteczny w przypadku zaburzeń utrzymania snu, z powodu szybko zmniejszającego się stężenia w ustroju.</p> <p>Suworeksant może być stosowany do leczenia zaburzeń zasypiania i utrzymania snu.</p> <p>Źródło finansowania: grant edukacyjny firmy SymPhar</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>ESRS 2017 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Niektórzy autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy oraz leczenia bezsenności u dorosłych pacjentów z bezsennością, oparte na systematycznym przeglądzie metaanaliz opublikowanych do czerwca 2016 roku.</u></p> <p>Leczenie</p> <p>W przypadku występowania chorób współistniejących, decyzja o tym co jest leczone w pierwszej kolejności lub czy bezsenność i choroba współwystępująca są leczone w tym samym czasie powinna zostać podjęta w oparciu o ocenę kliniczną.</p> <p><u>Terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (ang. <i>Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, CBT-I</i>)</u></p> <p>CBT-I jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu przewlekłej bezsenności u dorosłych w każdym wieku (zalecenie silne, dowody wysokiej jakości).</p> <p><u>Terapie farmakologiczne – krótkotrwałe leczenie bezsenności</u></p> <p>Interwencja farmakologiczna może zostać zaproponowana jeśli CBT-I jest nieskuteczna lub niedostępna.</p>

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="325 315 1414 353">Główne klasy leków stosowane do leczenia bezsenności w Europie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 353 612 421">BZ</td> <td data-bbox="612 353 1414 421">diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam, triazolam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 421 612 459">BZRA</td> <td data-bbox="612 421 1414 459">zaleplon, zolpidem, zopiklon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 459 612 526">Leki przeciwdepresyjne</td> <td data-bbox="612 459 1414 526">agomelatyna, amitriptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trazodon, trymipramina</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 526 612 593">Leki przeciwpsychotyczne</td> <td data-bbox="612 526 1414 593">chlorprotyksen, lewomepromazyna, melperon, olanzapina, pipamperon, protypendyl, kwetiapina</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 593 612 631">Leki przeciwhistaminowe</td> <td data-bbox="612 593 1414 631">difenhydramina, doksylamina, hydroksyzyna, prometazyna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 631 612 669">Fitoterapeutyki</td> <td data-bbox="612 631 1414 669">chmiel, melisa, passiflora, waleriana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 669 612 741">Agoniści receptorów melatoninowych</td> <td data-bbox="612 669 1414 741">melatonina, ramelteon, melatonina o powolnym uwalnianiu</td> </tr> </table>	Główne klasy leków stosowane do leczenia bezsenności w Europie		BZ	diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam, triazolam	BZRA	zaleplon, zolpidem, zopiklon	Leki przeciwdepresyjne	agomelatyna, amitriptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trazodon, trymipramina	Leki przeciwpsychotyczne	chlorprotyksen, lewomepromazyna, melperon, olanzapina, pipamperon, protypendyl, kwetiapina	Leki przeciwhistaminowe	difenhydramina, doksylamina, hydroksyzyna, prometazyna	Fitoterapeutyki	chmiel, melisa, passiflora, waleriana	Agoniści receptorów melatoninowych	melatonina, ramelteon , melatonina o powolnym uwalnianiu
Główne klasy leków stosowane do leczenia bezsenności w Europie																	
BZ	diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam, triazolam																
BZRA	zaleplon, zolpidem, zopiklon																
Leki przeciwdepresyjne	agomelatyna, amitriptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trazodon, trymipramina																
Leki przeciwpsychotyczne	chlorprotyksen, lewomepromazyna, melperon, olanzapina, pipamperon, protypendyl, kwetiapina																
Leki przeciwhistaminowe	difenhydramina, doksylamina, hydroksyzyna, prometazyna																
Fitoterapeutyki	chmiel, melisa, passiflora, waleriana																
Agoniści receptorów melatoninowych	melatonina, ramelteon , melatonina o powolnym uwalnianiu																
	<p><u>Benzodiazepiny (ang. benzodiazepine, BDZ) oraz agoniści receptorów benzodiazepinowych (ang. benzodiazepine receptor agonist, BZRA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BDZ i BZRA są skuteczne w krótkotrwałym leczeniu bezsenności (≤4 tygodnie; dowody wysokiej jakości). • BZRA nowej generacji są równie skuteczne jak BDZ (dowody umiarkowanej jakości). • BDZ / BZRA o krótszych okresach półtrwania mogą mieć mniej skutków ubocznych związanych z sedacją rano (dowody umiarkowanej jakości). • Długotrwałe leczenie bezsenności BDZ lub BZRA nie jest zalecane ze względu na brak dowodów i możliwe skutki uboczne / ryzyka (silne zalecenie, dowody niskiej jakości). • U pacjentów stosujących codziennie leki, zdecydowanie zaleca się stosowanie przerywanego dawkowania (ang. intermittent dosing) (silne zalecenie, dowody niskiej jakości). <p>W ocenie autorów leki te mogą być stosowane krótkoterminowo, jeśli terapia pierwszego rzutu (CBT-I) jest nieskuteczna lub niedostępna (wysoka jakość dowodów),</p> <p><u>Leki przeciwdepresyjne</u></p> <p>Uspokajające leki przeciwdepresyjne są skuteczne w krótkotrwałym leczeniu bezsenności; przeciwwskazania do stosowania muszą być dokładnie rozważone (dowody umiarkowanej jakości). Długotrwałe leczenie bezsenności lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu uspokajającym na ogół nie jest zalecane ze względu na brak dowodów i możliwe skutki uboczne / ryzyko (zalecenie silne, dowody niskiej jakości).</p> <p><u>Leki przeciwhistaminowe</u></p> <p>Ze względu na niewystarczające dowody nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu bezsenności (zalecenie silne, dowody niskiej jakości). Skuteczność leków przeciwhistaminowych w leczeniu bezsenności jest mała do umiarkowanej i szybko rozwija się tolerancja na te leki.</p> <p><u>Leki przeciwpsychotyczne</u></p> <p>Ze względu na niewystarczające dowody oraz z uwagi na ich skutki uboczne, leki przeciwpsychotyczne nie są zalecane w przypadku leczenia bezsenności (silne zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p><u>Melatonina</u></p> <p>Melatonina nie jest generalnie zalecana w leczeniu bezsenności ze względu na niską skuteczność (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości).</p> <p>Nie przedstawiono rekomendacji dla ramelteonu – selektywnego agonisty receptorów melatoninowych. W wytycznych omówiono natomiast jakość dowodów oraz skuteczność melatoniny, ramelteonu oraz melatoniny o przedłużonym uwalnianiu:</p> <p>Dostępne meta-analizy nie przedstawiają jednolitego obrazu dotyczącego skuteczności melatoniny oraz agonisty receptorów melatoninowych ramelteonu w leczeniu bezsenności. W badaniach Buscemi 2005 oraz Ferracioli-Oda 2013 odnotowano redukcję latencji snu (ang. <i>sleep-onset latency</i>) melatoniny względem placebo, co zostało również zademonstrowane dla ramelteonu (Liu i Wang 2012). W badaniu Kuriyama 2014 również wykazano istotne pozytywne efekty melatoniny na latencję oraz jakość snu, jednak wielkość efektu była niewielka z klinicznego punktu widzenia. W niektórych badaniach oceniono również niepożądane skutki uboczne i stwierdzono, że melatonina jest bezpiecznym lekiem.</p> <p><u>Fitoterapia</u></p> <p>Waleriana i inne fitoterapeutyki nie są zalecane do leczenia bezsenności ze względu na dowody niskiej jakości (zalecenie słabe, niska jakość dowodów). W ocenie autorów nie wykazano klinicznie istotnej skuteczności fitoterapeutyków. Podkreślano niską jakość dowodów naukowych.</p> <p><u>Terapia światłem i ćwiczenia</u></p> <p>Terapia światłem i ćwiczenia fizyczne mogą być przydatne jako terapie wspomagające (słabe zalecenie, niska jakość dowodów).</p> <p><u>Terapie komplementarne i alternatywne</u></p>																

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Akupunktura, aromaterapia, refleksologia stóp, homeopatia, medytacja i joga nie są zalecane w leczeniu bezsenności ze względu na niskiej jakości dane (słabe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Jakość dowodów</p> <p>Bardzo niska – jakiegokolwiek oszacowanie efektów jest niepewne.</p> <p>Niska – dalsze badania najprawdopodobniej (ang. very likely) będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie.</p> <p>Umiarkowana – dalsze badania prawdopodobnie (ang. likely) będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowanego efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</p> <p>Wysoka – jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią pewność co do oszacowanego efektu.</p> <p>Siła rekomendacji: Zastosowano klasyfikację GRADE i dwa stopnie rekomendacji: zalecenia „silne” i „słabe”. Dowody zostały ocenione jako wysokiej jakości, jeśli wyniki odnalezionych metaanaliz wskazywały, że jest mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły przekonanie co do oszacowania obserwowanego efektu. Z drugiej strony, dowody określano jako niskiej jakości, gdy badane metaanalizy wskazywały, że oszacowania dot. skutków są niepewne. Przekształcenie poziomów dowodów naukowych w rekomendacje opierało się na konsensusie osiągniętym między autorami.</p> <p>Źródło finansowania: ESRS</p>
<p>WSS 2021 Konflikt informacji; przedstawiono informacje</p>	<p><u>Ocena europejskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia bezsenności przez World Sleep Society pod kątem znaczenia i zastosowania w praktyce</u></p> <p>Terapia poznawczo-behawioralna jest zalecana jako pierwsza linia leczenia w terapii bezsenności, bez względu na wiek. (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów)</p> <p>Leczenie farmakologiczne jest zalecane jako alternatywa do CBT-I (gdy jest nieskuteczna lub niedostępna).</p> <p>Obejmuje następujące klasy związków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - benzodiazepiny i inni agoniści receptora GABA-A (zolpidem, eszopiklon, zopiklon) - uspokajające leki przeciwdepresyjne - antagoniści oreksyny - leki przeciwhistaminowe, - leki przeciwpsychotyczne, - agoniści receptora melatoniny (MT) - substancje fitoterapeutyczne (np. waleriana, marihuana lecznicza). <p>Zalecenia dotyczące stosowania tych terapii różnią się w zależności od związków. Większość z wymienionych leków została zbadana i zatwierdzona do krótkotrwałego użycia (<4 tyg.): benzodiazepiny (nitrazepam, flurazepam), agoniści GABA-A (zolpidem, zopiklon), leki przeciwdepresyjne. Badania długoterminowe dot. bezpieczeństwa i skuteczności (> 6 miesięcy), w porównaniu z placebo lub otwarte, zostały przeprowadzone dla zolpidemu, eszopiklonu, agonistów receptora MT i doksepiny w leczeniu przewlekłej bezsenności. Zdarzenia niepożądane, jakie były zgłaszane to: objawy abstynencyjne, upadki, bezsenność z odbicia (nasilenie bezsenności po odstawieniu leku większe niż przed rozpoczęciem leczenia), tolerancja na lek i uzależnienie. Zdarzenia niepożądane mogą być nasilone przez politerapię, zwłaszcza u osób starszych.</p> <p>W niektórych badaniach oceniano długoterminowe skutki stosowania niektórych leków (eszopiklon, zolpidem, suworeksant, ramelteon), ale nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić ich długotrwałe stosowanie, ponadto istnieją obawy dotyczące ryzyka ich zastosowania (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). Alternatywą jest stosowanie małych dawek leku lub stosowanie okresowe aczkolwiek niewiele badań oceniało takie strategie leczenia. Taka strategia jest sugerowana w przypadku agonistów GABA-A (np. zolpidemu, zopiklonu). Długotrwałe leczenie bezsenności benzenodiazepinami lub innymi GABA-A generalnie nie jest zalecane ze względu na brak dowodów o długoterminowej skuteczności i potencjalnych skutkach ubocznych i ryzyku tolerancji (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). Nie zaleca się stosowania leków przeciwpsychotycznych w przypadku braku współistniejących zaburzeń psychicznych z powodu braku dowodów i potencjalnych działań niepożądanych (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). Melatonina nie jest zalecana do leczenia bezsenności ze względu na niską skuteczność (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów). Agoniści receptora MT (ramelteon, tasimelteon) wykazały łagodny do umiarkowanego wpływ na trudności z zasypianiem. Wpływają na skrócenie latencji snu i leczą zaburzenia rytmu okołodobowego. (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów). Leki przeciwhistaminowe nie są zalecane z powodu braku dowodów na ich skuteczność, tolerancję i długotrwałe skutki uboczne. Środki fitoterapeutyczne, w tym waleriana i konopie indyjskie nie są zalecane ze względu na słabe dowody naukowe (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów), dodatkowo większość przeglądów i metaanaliz wskazuje na brak standaryzacji związków, co utrudnia porównanie badań. Suworeksant jest skuteczny w leczeniu bezsenności, chociaż nie określono dotąd optymalnej skutecznej i bezpiecznej dawki terapeutycznej. Fototerapia i ćwiczenia są przydatne jako terapia wspomagająca, jednak potrzebne są dodatkowe badania, aby udowodnić korzyści kliniczne z ich stosowania. (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów). Nie zaleca się terapii alternatywnych z powodu słabych dowodów lub ich braku (akupunktura, aromaterapia, homeopatia, medytacja, refleksologia stóp itp.).</p> <p>Leczenie powinno uwzględniać obecność chorób współistniejących.</p> <p>Siła rekomendacji: GRADE</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AASM 2017 Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Zalecenia dot. terapii farmakologicznej. We wszystkich przypadkach zalecenia są „słabe” gdyż opierają się na stosunkowo ograniczonych dowodach niskiej jakości. Wiele leków zatwierdzonych przez FD, wykazało w jednym lub więcej badań „statystycznie istotną przewagę” w porównaniu z placebo dla danego wyniku (wyników), ale mimo to nie są zalecane w leczeniu przewlekłej bezsenności w niniejszych wytycznych. Różnica wynika z kryteriów FDA i z podejścia GRADE, które uwzględnia progi klinicznej istotności podczas oceny. Progi te zostały określone na podstawie oceny klinicznej autorów wytycznych i przedstawiają najlepsze oszacowanie poprawy, którą „typowy pacjent” uznałby za znaczącą. Z uwagi na brak określonych standardów wyników istotnych klinicznie, mogą istnieć rozbieżne opinie co do tej definicji. Stąd zalecenia AASM nie są bezwzględnym potwierdzeniem obecności lub braku wyniku istotnego klinicznie dla danego leku, ale odzwierciedlają ocenę opartą na dostępnych danych. Autorzy podkreślają również, że rekomendacje zalecające niestosowanie leku nie oznaczają jego nieskuteczności w leczeniu, raczej wskazują na niewystarczające dowody.</p> <p>Terapię pierwszego rzutu z wyboru jest CBT-I. Zalecenia dotyczące farmakoterapii muszą być rozważane w kontekście określonych celów leczenia, obecności chorób współistniejących, wcześniejszej reakcji na leczenie, dostępności, bezpieczeństwa, preferencji pacjentów i względów finansowych. Wytyczne nie określają przewagi jednych leków nad drugimi, gdyż dostępnych jest niewiele badań porównujących ich skuteczność. Wszystkie poniższe rekomendacje określono jako słabe. Autorzy zaleceń sugerują aby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu bezsenności związanej z podtrzymaniem snu zastosować suvoreksant (dowody niskiej jakości) / eszopiklon (dowody bardzo niskiej jakości) / zolpidem (dowody bardzo niskiej jakości) / temazepam (dowody umiarkowanej jakości) / doksepinę (dowody niskiej jakości) w porównaniu do braku leczenia u dorosłych pacjentów; - w leczeniu bezsenności (problemów z zaśnięciem) zastosować eszopiklon (dowody bardzo niskiej jakości) / zaleplon (dowody niskiej jakości) / zolpidem (dowody bardzo niskiej jakości) / triazolam (dowody wysokiej jakości) / temazepam (dowody umiarkowanej jakości) / ramelteon (dowody bardzo niskiej jakości) w porównaniu z brakiem leczenia u dorosłych pacjentów. <p>Ponadto autorzy sugerują, aby nie stosować tryptofanu (dowody wysokiej jakości), trazodonu (dowody umiarkowanej jakości), tiagabiny (dowody bardzo niskiej jakości) difenhydraminy (dowody niskiej jakości) melatoniny (dowody bardzo niskiej jakości) i waleriany (dowody niskiej jakości) w leczeniu bezsenności (problemów z zaśnięciem i związanej z podtrzymaniem snu) w porównaniu z brakiem leczenia u dorosłych pacjentów.</p> <p>W przypadku ramelteonu ogólna jakość dowodów z badań dot. pacjentów z przewlekłą bezsennością (4 RCT) została obniżona do bardzo niskiej z powodu znacznej różnorodności badań, nieprecyzyjności i potencjalnej stronniczości publikacji z uwagi na finansowanie. Na podstawie danych klinicznych uznano, że większość pacjentów stosowałoby ramelteon zamiast braku leczenia. Ocena opiera się na dowodach poprawy latencji snu, w połączeniu z niskim potencjałem zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W przypadku większości zaleceń przyszłe korzyści przeważają ewentualne skutki uboczne, jedynie w przypadku triazolamu, difenhydraminy, melatoniny i waleriany korzyści są w przybliżeniu równe skutkom ubocznym.</p> <p>Siła zaleceń (oceniona na podstawie jakości dowodów, balansu między korzyściami i skutkami negatywnymi oraz preferencji pacjentów): zgodnie z GRADE, mocna rekomendacja to taka, z którą w większości przypadków należy postępować. Słaba rekomendacja odzwierciedla mniejszy stopień pewności wyboru strategii leczenia, ale nie należy jej interpretować jako oznakę nieskuteczności. Jakość dowodów oceniono na podstawie kryteriów umożliwiających wykonanie metaanalizy: ryzyko błędów systematycznych (randomizacja, zaślepienie, selektywne raportowanie itp.); niedokładność; niespójność wyników, populacja i ryzyko stronniczości publikacji (źródła finansowania).</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>
<p>BAP 2019 Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne częściowo oparte na ACP 2016; ESRS 2017; AASM 2017.</p> <p>Terapię pierwszego rzutu jest CBT-I, w przypadku niepowodzenia leczenia, niedostępności CBT-I lub niezdolności do angażowania się w CBT-I należy wdrożyć leczenie farmakologiczne: leki typu „Z” i melatoninę. Wszystkie zarejestrowane leki na bezsenność są skuteczne. Dostępne leki różnią się od siebie mechanizmem działania. Benzodiazepiny, „leki Z” i barbiturany wzmacniają wpływ GABA na receptor GABAA (GABA-PAM). Jednocześnie okres półtrwania u tych leków, wynoszący powyżej 6h powoduje sedację i upadki w ciągu dnia, a bardzo krótki okres półtrwania ogranicza czas działania leku. Benzodiazepiny pogarszają funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Przewlekłe stosowanie benzodiazepin wywołuje objawy odstawienne. Działania niepożądane są mniej powszechne i mniej dotkliwe w przypadku leków „Z”. kolej leki zmniejszające czynność histaminy (antagoniści receptora H1 lub leki przeciwhistaminowe) zmniejszają pobudzenie, ale nie są selektywne dla histaminy i ich działanie na inne receptory w mózgu przyczynia się do licznych działań niepożądanych. Najbardziej selektywnym dostępnym lekiem przeciwhistaminowym jest doksepin w bardzo małych dawkach zarejestrowana w USA na bezsenność, ale nie jest dostępna w Europie. Inny lek esmirtazapina, jest również selektywny wobec receptorów H1 ale jest w trakcie badań. Leki przeciwłękowe, przeciwdrgawkowe i zwiotczające mięśnie oraz mogą powodować ataksję i problemy z pamięcią jeżeli są przyjmowane w innym czasie niż bezpośrednio przed snem. Antagonista receptora oreksyny, suvoreksant jest zarejestrowany w USA i niedostępny w Europie. Melatonina pełni ważną rolę w regulacji rytmów okołodobowych i ułatwia zasypianie. Podanie melatoniny lub jej analogów (ramelteon) może ułatwić zaśnięcie. Ramelteon powoduje senność, która może utrzymywać się przez 12–14 godzin.</p> <p>U pacjentów mających problem z zasypianiem bardziej odpowiednie są leki krócej działające (z krótkim okresem półtrwania) takie jak zolpidem lub melatonina, a dla tych, którzy budzą się w nocy preferowany może być lek dłużej działający, taki jak zopiklon. Przy wyborze leku należy uwzględnić jego skuteczność, bezpieczeństwo i czas działania (A), historię leczenia (wcześniejsza skuteczność leku lub działania niepożądane, nadużywanie lub uzależnienie) (D). GABA są skuteczne w leczeniu bezsenności (Ia). Leki nasenne z krótszymi okresami półtrwania są bezpieczniejsze (Ib). Melatonina o przedłużonym uwalnianiu skraca czas do zaśnięcia i poprawia jakość snu u pacjentów powyżej 55</p>

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lat (Ib). Suworeksant jest skuteczny w leczeniu bezsenności (Ia). Doksepina w bardzo małych dawkach (3 mg i 6 mg) jest skuteczna w leczeniu bezsenności (Ia).</p> <p>Bezsenność jest często długotrwała i w praktyce często jest leczona przez długi czas (Ib). Dostępne badania sugerują, że uzależnienie (tolerancja / problem z wycofaniem leku) nie musi wystąpić w przypadku terapii trwającej przez okres do jednego roku przy pomocy eszopiklonu (dwa badania 6- miesięczne), zolpidemu (jedno badanie trwające 12 miesięcy i jedno 8-miesięczne), ramelteonu (6-miesięczne badanie z oceną wyników za pomocą polisomnografii, ale bez samoopisu) (Ib). Terapia przerywania może zmniejszyć ryzyko tolerancji i uzależnienia (Ib). Objawy odstawienne po tych lekach są na ogół łagodne i rzadkie. Innych leków nie badano w dłuższych okresach czasu, stąd nie są dostępne dane dot. długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Zalecenia rekomendują stosowanie leków zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (A). Istnieją ograniczone dowody na skuteczność trimipraminy, trazodonu i paroksetyny w leczeniu bezsenności (Ib). Leki przeciwdepresyjne starej generacji mogą wpływać na wiele rodzajów receptorów i powodują dłuższe efekty przenoszenia niż tradycyjne leki na bezsenność. Ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wypadków drogowych, zwłaszcza na wczesnym etapie leczenia depresji (Ib). Należy stosować leki przeciwdepresyjne zgodnie ze znajomością farmakologii (A), należy je rozważyć, gdy obecne są zaburzenia nastroju (A).</p> <p>W przypadku leków przeciwhistaminowych dostępnych bez recepty, istnieją ograniczone dowody na ich skuteczność (dla difenhydraminy wykazano niewielką skuteczność w leczeniu łagodnej bezsenności po 2 tygodniach stosowania).</p> <p>Lek przeciwhistaminowy działający selektywnie: doksepina podawana w bardzo małych dawkach jest skuteczna w leczeniu bezsenności (A). Nieselektywni antagoniści histaminy odgrywają ograniczoną rolę w praktyce lekarskiej w zakresie leczenia bezsenności (D).</p> <p>Terapia bezsenności u osób starszych:</p> <p>Terapia CBT-I jest skuteczna u osób starszych i wiąże się z minimalnymi skutkami ubocznymi (Ia). Eszopiklon, suworeksant i doksepina poprawiają ogólne samopoczucie i jakość snu (Ib). Melatonina o przedłużonym uwalnianiu podawana przez trzy tygodnie skraca czas zasypiania i poprawia jakość snu u pacjentów powyżej 55 lat (Ib). Leki o działaniu uspokajającym (sedatywnym) zwiększają ryzyko upadków u osób starszych (III). Stosowanie benzodiazepinowych leków nasennych wiąże się z niekorzystnym stosunkiem ryzyka do korzyści (B). Bezsenność zwiększa ryzyko upadków i złamań w domach opieki niezależnie od stosowanych leków (wśród leków nie wymieniono ramelteonu) (III). Przy zastosowaniu GABA-A, z krótszym okresem półtrwania zminimalizuje się niepożądane efekty odstawienne (A).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p><i>Kategoria dowodów:</i></p> <p>Ia — dowody z metaanaliz badań RCT</p> <p>Ib — przynajmniej jedno badanie RCT</p> <p>Ila — przynajmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji</p> <p>IIb — dowody z co najmniej jednego innego rodzaju quasi-eksperymentalnego badania.</p> <p>III — dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>IV — opinie eksperckie, lub opinie komisji ekspertów, lub obie</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A — bezpośrednio oparte o dowody kategorii I</p> <p>B — bezpośrednio oparte o dowody kategorii II lub ekstrapolowane zalecenia na podstawie dowodów kategorii I.</p> <p>C — bezpośrednio oparte o dowody kategorii III lub ekstrapolowane zalecenia na podstawie dowodów kategorii I lub II</p> <p>D — bezpośrednio oparte o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenia na podstawie dowodów kategorii I, II lub III</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>
<p>ACP 2016</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje o konflikcie interesów</p>	<p>Leczenie przewlekłej bezsenności u dorosłych pacjentów. Wytyczne oparto na systematycznym przeglądzie badań RCT opublikowanych w j. angielskim w latach: 2004-wrzesień 2015. Definicja przewlekłej bezsenności jest rozumiana jako dająca objawy powodujące klinicznie istotne zaburzenia czynnościowe; występująca przez co najmniej 3 noce w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące; bez związku z innym zaburzeniem (chorobą).</p> <p>W przeglądzie oceniano wyniki ogólne: w skali CGI (ogólna ocena stanu klinicznego ang. Clinical Global Impression Scale), kwestionariusza jakości snu Pittsburgh (ang. Pittsburgh Sleep Quality Index) PSQI, skali ogólnego wrażenia pacjenta, skali nasilenia bezsenności ISI (ang. Insomnia Severity Index). Oceniano też punkty końcowe dot. snu zgłaszane przez pacjentów: latencję snu (ang. sleep onset latency, SOL), liczbę przebudzeń, czas czuwania wtrąconego WASO (ang. wake time after sleep onset), całkowity czas snu (ang. total sleep time TST), efektywność snu (całkowity czas snu / całkowity czas w łóżku), jakość snu, działania niepożądane, utratę pacjentów z badania. W przypadku ramelteonu podano wyniki jedynie dla populacji pacjentów starszych: polepszenie SOL (10.1 min), a dla zolpidemu SOL (18,3 min). Dowody niskiej jakości nie wykazały żadnych istotnych statystycznie różnic między ramelteonem a placebo dla wyników snu w populacji ogólnej. Suworeksant poprawiał odpowiedź na leczenie i wyniki dot. snu (dowody umiarkowanej jakości). Benzodiazepiny nie zostały uwzględnione w ocenie skuteczności z uwagi na niewystarczające dowody naukowe (niewiele badań spełniło kryteria włączenia do przeglądu systematycznego).</p> <p>Zdarzenia niepożądane ogólnie rzadko zgłaszane we włączonych RCT:</p>

Organizacja lub autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Benzodiazepiny: senność w ciągu dnia, zawroty głowy lub oszołomienie, demencja, zwiększone ryzyko upadków, złamań biodra i problemów z poruszaniem się u osób starszych.</p> <p>Suworeksant: senność; zmiany poznawcze i behawioralne (amnezja, lęk, halucynacje i inne objawy neuropsychiatryczne; nasilenie depresji, w tym myśli samobójcze u osób z depresją; paraliż senny; halucynacje).</p> <p>Ramelteon: zawroty głowy; senność (podobnie jak w przypadku placebo); zmęczenie; ból głowy; nieprzyjemny smak; nudności; nowe zaburzenia poznawcze lub behawioralne; zaostrzenie depresji i myśli samobójczych głównie u pacjentów z depresją.</p> <p>Temazepam: wzrost liczby przypadków raka.</p> <p>Odnalezione dowody naukowe były niewystarczające do oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z długotrwałego stosowania leków nasennych w leczeniu osób dorosłych z przewlekłą bezsennością.</p> <p>Wytyczne zalecają, aby wszyscy dorośli pacjenci otrzymali terapię poznawczo-behawioralną (CBT-I) jako początkowe leczenie przewlekłej bezsenności. (silna rekomendacja, dowody średniej jakości). Zaleca się, aby po niepowodzeniu CBT-I rozważyć korzyści, szkody i koszty krótkotrwałego stosowania leków przed ewentualnym dodaniem farmakoterapii do CBT-I (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Terapia farmakologiczna bezsenności w USA obejmuje benzodiazepiny (triazolam, estazolam, temazepam, flurazepam i kwazepam); leki nasenne niebenzodiazepinowe (zaleplon, zolpidem i eszopiklon); suworeksant, (antagonista receptora oreksyny); ramelteon (agonista receptora melatoniny); lek przeciwdepresyjny doksepina; leki stosowane poza wskazaniami (off-label): leki przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe i przeciwpsychotyczne; i melatonina. Dodatkowo są stosowane terapie alternatywne: akupunktura i ziołolecznictwo.</p> <p>Siła zaleceń: opracowana przez ACP, na podstawie GRADE</p> <p>Źródło finansowania: ACP</p>
<p>Włochy 2020 Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia są wspólnym oświadczeniem pięciu włoskich towarzystw naukowych¹. W zaleceniach uwzględniono tylko opcje terapeutyczne dostępne we Włoszech.</p> <p>Terapia CBT-I jest zalecana jako pierwszego rzutu w zależności od dostępności. Leczenie farmakologiczne powinno być opcją pierwszego rzutu, kiedy terapia CBT-I nie jest dostępna. Przy wyborze leku spośród dostępnych we Włoszech, należy uwzględnić różne czynniki, takie jak: rodzaj bezsenności, wiek, choroby współistniejące i potencjalne skutki uboczne: melatonina 2 mg o przedłużonym uwalnianiu (preferowana opcja u osób powyżej > 55 lat), sedatywne leki przeciwdepresyjne, krótko / średnio działające benzodiazepiny, leki „Z”.</p> <p>Przy wyborze melatoniny o przedłużonym uwalnianiu (> 55 lat) należy ją zastosować w ciągu 13 tygodni.</p> <p>Jeśli wybrany jest lek „Z” lub krótko działająca benzodiazepina (u osób <65 lat) lub uspokajający lek przeciwdepresyjny, należy go stosować krótkotrwale (≤4 tygodnie), a następnie zmniejszać dawkę pod obserwacją.</p> <p>Siła zaleceń: na podstawie konsensusu ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: Italian Society of Psychosomatic Medicine</p>

AASM - American Academy of Sleep Medicine; ACP - American College of Physicians; ALT - transaminaza alaninowa; BAP - British Association for Psychopharmacology; BZD – Benzodiazepiny (ang. *benzodiazepine*); BZRA – Agoniści receptorów benzodiazepinowych (ang. *benzodiazepine receptor agonist*); CBT-I – Terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (ang. *Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia*); CGI - ogólna ocena stanu klinicznego (ang. *Clinical Global Impression Scale*); CRSWD - zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (ang. *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders*); ESRS – European Sleep Research Society; GABA - kwas gamma-aminomasłowy; GABA-A - receptor jonotropowy; GRADE - The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ISI - skala nasilenia bezsenności (ang. *Insomnia Severity Index*); MT – melatonina; PSQI - kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*); PTBS - Polskie Towarzystwo Badań nad Snem; RCT - badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*); SOL - latencja snu (ang. *sleep-onset latency*); WASO - czas czuwania wraconego (ang. *wake time after sleep onset*); WSS - World Sleep Society

¹ Italian Association of Sleep Medicine (AIMS), Italian Association for the Fight Against Stigma (AILAS), Italian Society of Consultation-Liaison Psychiatry (SIPC), Italian Society of Neuropsychopharmacology (SINF), Italian Society of Psychosomatic Medicine (SIMP).

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 08.03.2021 r. z użyciem słów kluczowych: *rozerem* lub *ramelteon*, nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r., lekiem finansowanym obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu zbliżonym do podanego w zleceniu MZ jest agomelatyna (leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii). Zgodnie ze zleceniem MZ, podane wskazanie dotyczy leczenia bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną. Jednocześnie MZ przekazało informację, iż u pacjenta występują przeciwwskazania do zastosowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu bezsenności, ze względu na zaburzenia czynności wątroby (marskość wątroby).

Pozostałe technologie alternatywne możliwe do zastosowania po nieskutecznym leczeniu wymienionymi powyżej grupami leków, wymieniane przez polskie wytyczne kliniczne (Tabela 2), to terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBT-I), benzodiazepiny, leki przeciwhistaminowe, leki ziołowe, agoniści receptorów melatoninowych (ramelteon, tasimelteon) i suvoreksant. Terapia CBT-I jest zalecana przez wszystkie wytyczne (zarówno polskie jak i zagraniczne) jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku nieskuteczności lub braku dostępności terapii CBT-I, zaleca się zastosowanie jako terapii II rzutu benzodiazepin (Polska 2015, ESRS 2017, Włochy 2020) i agonistów receptora benzodiazepinowego – BZRA – leków typu „Z” (Polska 2015, ESRS 2017, BAP 2019, Włochy 2020). 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 (Polska 2019, Polska 2015, ESRS 2017, WSS 2021, BAP 2019, Włochy 2020).

Leki przeciwhistaminowe, w tym hydroksyzyna, nie są zalecane do rutynowego stosowania, ale jako alternatywa dla niebenzodiazepinowych leków nasennych do krótkotrwałej terapii bezsenności lub doraźnie (Polska 2015) i jako terapia drugiego rzutu po terapii CBT-I (Polska 2015, ESRS 2017, Włochy 2020). 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 (ESRS 2017, AASM 2017 i WSS 2021) lub małą skuteczność (Polska 2015). Należy też zauważyć, że technologie alternatywne wskazywane przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu, a tasimelteon (posiada rejestrację w UE) i suvoreksant (brak rejestracji w UE) są niedostępne w obrocie na terenie RP. Informacje dot. preparatów refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 13.2. Według danych przekazanych przez MZ, nie sprowadzono 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. Pozostałe technologie alternatywne są stosowane na wcześniejszych etapach leczenia, bądź nieskuteczne/niezalecane/niedostępne w obrocie na terenie RP.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 10 marca 2021 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy

Kryterium włączenia badań		Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci dorośli z rozpoznaniem: bezsenność	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	ramelteon	-
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ badań	- przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, - randomizowane, kontrolowane badania kliniczne	- Inne typy badań
Inne	- Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim w ciągu ostatnich 5 lat. - Badania przeprowadzone u ludzi.	- publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne, - publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, - publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, - publikacje opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

Do niniejszego przeglądu włączono następujące opracowanie wtórne: Low 2020. Ponadto w ramach dodatkowych dowodów zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądów Zheng 2020 i Sys 2019.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Low 2020

Przegląd parasolowy Low 2020 miał na celu odnalezienie przeglądów systematycznych i metaanaliz oceniających skuteczność melatoniny i innych agonistów receptorów melatoninowych w leczeniu bezsenności pierwotnej i współwystępującej z innymi chorobami. Przeszukano naukowe bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane, Google Scholar i PROSPERO oraz szarą literaturę z datą odcięcia w lipcu 2018 r. W wyniku przeglądu odnaleziono 18 publikacji spełniających kryteria włączenia, z czego 3 dotyczyły ramelteonu (Borja 2006, Liu 2012, Kuriyama 2014). Skrótową charakterystykę tych przeglądów przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Skrótowa charakterystyka przeglądów dotyczących ramelteonu (Low 2020)

Parametr	Przegląd		
	Borja 2006	Liu 2012	Kuriyama 2014
Liczba włączonych badań	5	8	13

Parametr	Przegląd		
	Borja 2006	Liu 2012	Kuriyama 2014
Liczba pacjentów objętych przeglądem	2776	4052	581
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • bezsenność pierwotna lub przejściowa, • wiek bez ograniczeń 	<ul style="list-style-type: none"> • bezsenność pierwotna lub współwystępująca, • wiek ≥ 18 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> • bezsenność pierwotna lub współwystępująca, • wiek ≥ 18 r.ż.
Interwencja	RAM 4–64 mg przez 1 do 35 dni	RAM 4–32 mg przez 1 do 35 dni	RAM 4–32 mg przez 6-180 dni
Komparator	placebo	placebo	placebo
Wybrane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • latencja snu, • całkowita długość snu*, • wydajność snu*, • wybudzenia 	<ul style="list-style-type: none"> • latencja snu, • całkowita długość snu, • wystąpienie zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> • latencja snu, • całkowita długość snu, • wydajność snu, • wybudzenia, • wystąpienie zdarzeń niepożądanych
Jakość przeglądu wg skali AMSTAR 2	krytycznie niska	umiarkowana	umiarkowana

*W obrębie punktów końcowych zaobserwowano heterogeniczność danych klinicznych.

RAM – ramelteon

Skuteczność

Wyniki każdego z odnalezionych 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). Choć według autorów wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną, 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. Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności ramelteonu opisane w przeglądzie parasolowym Low 2020

Przegląd	Punkt końcowy*	
	Całkowity czas snu WMD (95%CI) [min]	Latencja snu WMD (95% CI) [min]
Borja 2006	bd.	10 – 19 (bd.)
Liu 2012	8,58 (5,71; 11,45)	-14,26 (-18,54; -9,98)
Kuriyama 2014	7,26 (2,47; 12,06)	-4,30 (-7,01; -1,58)

*Wyniki dla punktów końcowych określono metodą średniej różnicy ważonej liczebnością populacji, z wyjątkiem opóźnienia w zasypianiu wg Borja 2006.

bd. – brak danych; WMD – średnia ważona różnic (ang. Weighted Mean Difference)

Bezpieczeństwo

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.

9.3. Dodatkowe informacje

Zheng 2020

Celem przeglądu Zheng 2020 było ilościowe porównanie skuteczności różnych leków stosowanych w bezsenności (flurazepam, kwazepam, temazepam, triazolam, eszopiklon, zaleplon, zolpidem, zolpidemu o przedłużonym uwalnianiu, suvoreksant, ramelteon i doksepina o przedłużonym uwalnianiu) na podstawie badań RCT, przy pomocy metaanalizy wykorzystującej modelowanie. Przeszukano naukowe bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane z datą odcięcia 16 maja 2019 r. Do przeglądu włączano badania kontrolowane placebo, natomiast aby zmniejszyć niejednorodność, badania wykluczano, jeśli u pacjentów wystąpiła bezsenność, spowodowana przez stan fizyczny lub psychiczny, stosowanie leków lub nadużywanie substancji. Zastosowano model farmakodynamiczny, aby opisać przebieg zmian wybranych parametrów snu w stosunku do stanu wyjściowego wraz z upływem czasu, uwzględniając wpływ szeregu potencjalnych zmiennych (np. wiek, płeć, BMI, dawkowanie, metody oceny: obiektywne lub subiektywne oraz wyjściowe wartości parametrów snu). Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę zmiany latencji snu (SOL), czasu przebudzeń po zaśnięciu (WASO) i całkowitego czasu snu (TST). Do przeglądu włączono 44 badania RCT, z czego 4 dotyczyły ramelteonu (Mayer 2009, Roth 2006, Uchiyama 2011, Zammit 2007). Średni wiek pacjentów we włączonych badaniach wynosił 52,5 lat (SD: 13,7). Skrótową charakterystykę tych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Skrókowa charakterystyka badań dotyczących ramelteonu włączonych do przeglądu Zheng 2020

Badanie	Kraj	Interwencja	N	Czas trwania (tyg.)	Śr. wiek (lata)	SL wart. pocz. (min)	WASO wart. pocz. (min)	TST wart. pocz. (min)
Mayer 2009	międzynarodowe	ramelteon 8mg	227	24	bd	bd	bd	329,3
							101,4	303,8
		placebo	224		bd		bd	329,7
							105,2	303,1
Roth 2006	USA	ramelteon 4mg	276	3	72,4	82,9	bd	297,1
		ramelteon 8mg	277		72,4	86,1		299,2
		placebo	276		72,4	83,9		299,0
Uchiyama 2011	Japonia	ramelteon 8mg	495	2	39,1	77,1	bd	317,3
		placebo	492		38,4	77,5		314,0
Zammit 2007	USA	ramelteon 8mg	139	5	38,0	64,3	71,7	350,1
						78,5	bd	325,1
		ramelteon 16mg	135		40,2	68,4	69,4	349,0
						75,2	bd	313,2
		placebo	131			39,7	65,3	75,8
		77,0	bd	311,6				

bd – brak danych; SL – latencja snu (ang. sleep latency); TST – całkowity czas snu (ang. total sleep time); WASO – czas czuwania wraconego (ang. wake after sleep onset)

W ramach wykonanej metaanalizy stwierdzono, że ramelteon ma skuteczność porównywalną z placebo pod względem redukcji liczby przebudzeń (WASO) i zwiększenia całkowitego czasu snu (TST), 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.

Przy interpretacji wyników należy wziąć pod uwagę ograniczenia związane z modelowaniem podane przez autorów: nie uwzględniono historii pacjentów, wyników nie można uogólniać dla pacjentów z bezsennością i chorobami współistniejącymi, heterogeniczność między badaniami, której nie można skorygować

uwzględnionymi zmiennymi np. definicja jakości snu, niewielka liczba uwzględnionych pacjentów, stroniczość publikacji (uwzględniono tylko publikacje opublikowane w j. angielskim).

Sys 2019

Celem przeglądu Sys 2019 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków sedatywnych: przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciwdrgawkowych, przeciwhistaminowych, ziołowych, agonistów receptora melatoniny i antagonistów receptora oreksyny w leczeniu bezsenności u osób starszych (≥ 65 lat), z wyłączeniem benzodiazepin i leków „Z”. Nie wykonano metaanalizy. Przeszukano naukowe bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane z datą odcięcia 1 września 2019 r. Do przeglądu włączano badania RCT, nierandomizowane badania kontrolowane z grupami równoległymi, prospektywne lub retrospektywne badania kohortowe z grupami kontrolnymi i badania obserwacyjne. Uwzględniano artykuły opublikowane w języku angielskim, francuskim i holenderskim. Badania zostały włączone do przeglądu, jeśli oceniały takie punkty końcowe jak długość snu, subiektywna jakość snu, bezpieczeństwo. Wykluczano badania opisujące interwencje nefarmakologiczne lub pacjentów z demencją, chorobą Parkinsona lub depresją. Do przeglądu włączono 44 badania RCT, z czego 5 badań dotyczyło ramelteonu (Mini 2007, Richardson 2009, Roth 2007, Roth 2006, Avidan 2010). Populacja pacjentów w 4 pierwszych badaniach obejmowała chorych z bezsennością pierwotną, natomiast w badaniu Avidan 2010 pacjentów z bezsennością. Skrótową charakterystykę tych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badań dotyczących ramelteonu włączonych do przeglądu Sys 2019

Badanie	Typ badania	Kraj	Interwencja	N	Czas trwania
Mini 2007	RCT	USA	ramelteon 8 mg	327	5 tyg.
			placebo		
Richardson 2009	otwarte, obserwacyjne	USA	ramelteon 8 mg	248	12 mies.
Roth 2007	RCT, krzyżowe	USA	ramelteon 4 mg	100	9 tyg.
			ramelteon 8 mg		
			placebo		
Roth 2006	RCT	USA	ramelteon 4 mg	829	6 tyg.
			ramelteon 8 mg		
			placebo		
Avidan 2010	kohortowe, retrospektywne	USA	ramelteon	988	3 mies.

Skuteczność

W badaniu Roth 2006 odnotowano statystycznie istotną większą redukcję subiektywnie ocenianej latencji snu zarówno w grupie przyjmującej 4 mg ($-7,2$ min, $p = 0,028$) jak i 8 mg ramelteonu ($-12,9$ min, $p < 0,001$) po 5 tyg. leczenia w porównaniu z placebo. Z kolei w badaniu Roth 2007 przy ocenie tego parametru za pomocą polisomnografii odnotowano statystycznie istotną większą redukcję latencji snu w grupie ramelteonu 4 mg vs placebo ($p = 0,037$), ale nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między placebo a ramelteonem podawanym w dawce 8 mg ($p = 0,120$) przy ocenie tego parametru. Również w badaniu Mini 2007 odnotowano statystycznie istotną większą redukcję subiektywnie ocenianej latencji snu w grupie ramelteonu w porównaniu do grupy placebo względem wartości wyjściowych ($-37,4$ min vs $-17,1$ min ($p < 0,001$)). W badaniu Richardson 2009 również odnotowano skrócenie latencji snu w grupie stosującej ramelteon w dawce 8 mg przez 1 rok, nie podano jednak żadnych danych (podczas 3-dniowego okresu „wymywania” odnotowano także wydłużenie latencji snu).

W badaniu Roth 2006 odnotowano statystycznie istotne większe wydłużenie subiektywnie ocenianego całkowitego czasu snu (TST) po pierwszym tygodniu ($+10,7$ min, $p = 0,004$ w grupie ramelteonu 4 mg oraz $+7,2$ min, $p = 0,055$ w grupie ramelteonu 8 mg) i po 3 tygodniu leczenia ($+11,7$ min, $p = 0,007$ w grupie ramelteonu 4 mg oraz $+7,8$ min, $p = 0,071$ w grupie ramelteonu 8 mg) w porównaniu z placebo. Z kolei po 5 tyg. leczenia nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie odnośnie TST pomiędzy grupami. W badaniu Richardson 2009 także odnotowano wydłużenie TST w grupie stosującej ramelteon w dawce 8 mg przez 1 rok, nie podano jednak żadnych danych (podczas 3-dniowego okresu „wymywania” odnotowano skrócenie TST). W badaniu Roth 2007 odnotowano statystycznie istotne większe wydłużenie TST zarówno w grupie przyjmującej 4 mg ramelteonu ($+9$ min, $p = 0,036$) jak i 8 mg ($+11,6$ min, $p = 0,007$) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Bezpieczeństwo

W badaniu Avidan 2010 nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu Roth 2006 nie zaobserwowano znaczących przypadków bezsenności z odbicia czy innych zdarzeń niepożądanych, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich grupach. W badaniu Richardson 2009 nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem statystycznie istotnego spadku stężenia testosteronu, co budzi potencjalne obawy o długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku. Autorzy odnotowali również wysoki odsetek utraty pacjentów z badania, który wyniósł 57,7%. W badaniu Avidan 2010 nie odnotowano wzrostu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ramelteonu. W badaniu Roth 2007 ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była nieco wyższa w grupie otrzymującej ramelteon 4 mg (14%) w porównaniu z grupą stosującą placebo (9%) i ramelteon w dawce 8 mg (7%).

Autorzy przeglądu Sys 2019 wskazują na dużą niejednorodność włączonych badań i trudności przy ich porównywaniu. Zwracają uwagę na to, że czasem niewielkie zmiany ocenianych parametrów w badaniach są znamienne statystycznie. Ramelteon wykazał mały, ale znaczący wpływ na latencję snu, mierzoną zarówno subiektywnie, jak i obiektywnie. Z kolei w badaniu Richardson 2009 z uwagi na duży odsetek utraty pacjentów z badania, trudno odnieść się do otrzymanych wyników. W ocenie autorów wyniki uzyskane dla ramelteonu są obiecujące, ale potrzebne są kolejne badania oceniające długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ leku na codzienne funkcjonowanie, które pozwoliłyby na sformułowanie konkretnych zaleceń.

Informacje dot. bezpieczeństwa ramelteonu (ulotka leku)

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 3\%$ i występujące częściej niż w przypadku placebo) to: 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.

Ekspozycja na Rozerem wzrosła 4-krotnie u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i ponad 10-krotnie u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Rozerem należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Rozerem nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Nie oceniano farmakokinetyki preparatu Rozerem u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby - klasa C w skali Child-Pugh).

Źródło: ulotka Rozerem https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021782s011bl.pdf (data dostępu: 08.03.2021 r.)

9.4. Komentarz i ograniczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono przegląd parasolowy Low 2020. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono także informacje z przeglądów systematycznych Zheng 2020 i Sys 2019 oraz informacje dot. bezpieczeństwa ramelteonu na podstawie dostępnej ulotki dla leku zatwierdzonej przez FDA.

Przegląd parasolowy Low 2020 opisuje wyniki odnalezionych przeglądów i metaanaliz dla ramelteonu względem placebo. Wyniki każdego z odnalezionych przeglądów wskazują na statystycznie istotną większą redukcję latencji snu w grupie ramelteonu w porównaniu z placebo. Zaobserwowano także wydłużenie całkowitej długości snu w dwóch przeglądach po leczeniu ramelteonem (Liu 2012, Kuriyama 2014). Choć według autorów wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną, obserwowane różnice nie przekraczały 10 min pod względem całkowitej długości snu i ~4-19 minut pod względem opóźnienia w zasypianiu, stąd autorzy przeglądu parasolowego

ostrożnie podchodzą do klinicznego znaczenia tych wyników, a wnioskowanie na temat skuteczności ramelteonu powinno zostać poprzedzone długookresowymi badaniami

Uwagę zwraca jakość przeglądów włączonych do przeglądu parasolowego Low 2020: dwóm przyznano umiarkowaną jakość w skali AMSTAR 2, a trzeci uznano za przegląd o krytycznie niskiej jakości.

Autorzy przeglądu i metaanalizy Zheng 2020 stwierdzili, że leczenie ramelteonem jest związane 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%). Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia przeglądu Zheng 2020 związane z przyjętym modelowaniem (założenie jednorodności badań z wyjątkiem wpływu potencjalnych zmiennych: np. wiek, płeć, BMI, dawkowanie, metody oceny: obiektywne lub subiektywne oraz wyjściowe wartości parametrów snu).

W przeglądzie Sys 2019 (oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ramelteonu w populacji osób starszych ≥ 65 lat), w większości włączonych badań również odnotowywano statystycznie istotną większą redukcję latencji snu oraz wydłużenie TST u pacjentów przyjmujących ramelteon w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Autorzy przeglądu Sys 2019 wskazują jednak na dużą niejednorodność włączonych badań i trudności przy ich porównywaniu. Zwracają uwagę, że czasem niewielkie zmiany ocenianych parametrów w badaniach są znamienne statystycznie. W ocenie autorów wyniki uzyskane dla ramelteonu są obiecujące, ale potrzebne są kolejne badania oceniające długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ leku na codzienne funkcjonowanie, które pozwoliłyby na sformułowanie konkretnych zaleceń.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi przy stosowaniu ramelteonu były głównie senność, ból głowy, uczucie zmęczenia, nudności i zawrotów głowy. W jednym z badań uwzględnionym w przeglądzie Sys 2019 wystąpił wysoki odsetek utraty pacjentów z badania, który wyniósł 57,7% podczas rocznej terapii. Zdaniem autorów Low 2020, odnaleziono niewiele dowodów o zdarzeniach niepożądanych lub objawach związanych z odstawieniem.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu 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.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania produktu leczniczego Rozerem, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji produkty lecznicze, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczona marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji

Tabela 8. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]
Rozerem (tabl. 8 mg, 30 szt)	1558,69	1714,56	1764,49	3,2	1761,29

CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, CZN – Cena zbytu netto, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

*Cena netto za opakowanie na podstawie zlecenia MZ.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie produktu leczniczego Rozerem w ramach importu docelowego. W zleceniu MZ wskazano na brak populacji (liczebność) w podanym wskazaniu, dodatkowo nie otrzymano opinii eksperckich, które pozwoliłyby na takie oszacowania. Odnalezione dane epidemiologiczne również nie pozwalają na wykonanie takich oszacowań.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30.11.2020 r., znak PLD.45340.3201.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2020 r.), Minister Zdrowia 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Rozerem, Ramelteon, tabletki, 8 mg, opakowanie po 30 tabletek,

we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia.

W dniu 23.02.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.3201.2020.3.AD) z dnia 22.02.2021 r. przekazane w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 18.02.2020 r. znak: OT.4311.26.2020.AKP.6, informujące o kraju, z którego produkt jest sprowadzany (USA) i doprecyzowujące oceniane wskazanie jako:

- leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.

Dodatkowo w dniu 11.03.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.3201.2020.4.AD) z dnia 11.03.2021 r., informujące, iż u pacjenta występują przeciwwskazania do zastosowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu bezsenności, ze względu na zaburzenia czynności wątroby (marskość wątroby).

Lek otrzymał zgodę Agencji Żywności i Leków (FDA) 22 lipca 2005 roku na rejestrację w leczeniu bezsenności charakteryzującej się trudnością w zasypianiu.

Rozerem nie został zarejestrowany w Europie, wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu ramelteon został złożony w EMEA przez Takeda Global Research & Development Centre (Europe) Ltd w dniu 21 marca 2007. W dniu 30 maja 2008 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął opinię negatywną, zalecającą odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

European Medicines Agency (EMA) 25 września 2008 r. opublikowała informację dotyczącą wycofania wniosku o dopuszczenie do obrotu dla preparatu ramelteon.

Problem zdrowotny

Bezsennosc polega na niedostatecznej ilosci i/lub jakosci snu, utrzymujacej sie przez dluzszy czas. Stwierdza sie trudnosci w zasypianiu, trudnosci w utrzymaniu snu lub zbyt wczesne budzenie sie. Bezsennosc jest czestym objawem licznych zaburzen psychicznych i somatycznych. Rozpoznanie choroby podstawowej nalezy uzupelnic rozpoznaniem bezsenności nieorganicznej tylko w przypadku, gdy dominuje ona w obrazie klinicznym. (...)

Obowiazujace w Polsce kryteria International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) koduja bezsennosc jako F51.0 – bezsennosc nieorganiczna lub G47.0 – bezsennosc organiczna. Wsród kryteriów diagnostycznych bezsenności nieorganicznej wyroznia sie zgłaszane przez pacjenta trudnosci w zasypianiu, utrzymaniu snu lub deklarowanie snu, który nie przynosi wypoczynku. Zaburzenia snu powinny wystepowac co najmniej 3 razy w tygodniu przez co najmniej miesiac oraz powinny prowadzic do znacznie gorszego samopoczucia lub zaburzac funkcjonowanie w codziennym zyciu. Jednoczesnie nie powinna temu towarzyszyc organiczna przyczyna zaburzen: neurologiczna, związana z wystepowaniem innych stanów somatycznych lub z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych czy leków.

Badania wykazaly, ze bezsennosc dotyka znacznej czesci społeczeństwa. Mediana częstości występowania bezsenności wyłącznie z objawami nocnymi wynosi 24,8%, objawy dziennie 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 wystapila kolejno u ok. 20%, 19% i 23,1% populacji.

Terapia bezsenności powinna być zindywidualizowana. (...) Plan terapii w przypadku bezsenności powinien uwzględniać optymalizację leczenia ukierunkowanego na zaburzenia psychiczne bądź somatyczne, które mogą leżec u podstaw problemów ze snem. (...) Leczenie farmakologiczne zaburzeń snu, ze względu na co najwyżej umiarkowaną skuteczność, powinno być skojarzone z przestrzeganiem podstawowych zasad higieny snu oraz stosowaniem form terapii nefarmakologicznej. Leki promujace sen mogą powodowac nadmierną sedację i istotne pogorszenia sprawności psychomotorycznej dnia następnego. (...) Jednymi z najczęściej stosowanych preparatów do leczenia bezsenności są benzodiazepiny i leki niebenzodiazepinowe, tzw. leki-Z. Wsród leków stosowanych w terapii bezsenności, znajduja się także leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne,

przeciwhistaminowe, leki ziołowe, melatonina i agoniści receptorów melatoninowych (ramelteon, tasimelteon, agomelatyna) i suwerekasant.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji. 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.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 08.03.2021 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ramelteonu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono przegląd parasolowy Low 2020. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono także informacje z przeglądów systematycznych Zheng 2020 i Sys 2019 oraz informacje dot. bezpieczeństwa ramelteonu na podstawie dostępnej ulotki dla leku zatwierdzonej przez FDA.

Wyniki przeglądu parasolowego Low 2020 wskazują na skrócenie latencji snu w grupie ramelteonu w porównaniu z placebo. Zaobserwowano także wydłużenie całkowitej długości snu po leczeniu ramelteonem (w dwóch przeglądach włączonych do przeglądu parasolowego Low 2020). Choć według autorów wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną, obserwowane różnice nie przekraczały 10 min pod względem całkowitej długości snu i ~4-19 minut pod względem opóźnienia w zasypianiu, stąd autorzy przeglądu parasolowego ostrożnie podchodzą do klinicznego znaczenia tych wyników, a wnioskowanie na temat skuteczności ramelteonu powinno zostać poprzedzone długookresowymi badaniami

Autorzy przeglądu i metaanalizy Zheng 2020 stwierdzili, że leczenie ramelteonem jest związane 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 przedstawiony odsetek rezygnacji z badań (14,7%). Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia przeglądu Zheng 2020 związane z przyjętym modelowaniem.

W przeglądzie Sys 2019 2019 (oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ramelteonu w populacji osób starszych ≥ 65 lat), w większości włączonych badań również odnotowywano skrócenie latencji snu oraz wydłużenie TST u pacjentów przyjmujących ramelteon w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Autorzy przeglądu Sys 2019 wskazują jednak na dużą niejednorodność włączonych badań i trudności przy ich porównywaniu. Zwracają uwagę, że czasem niewielkie zmiany ocenianych parametrów w badaniach są znamienne statystycznie. W ocenie autorów wyniki uzyskane dla ramelteonu są obiecujące, ale potrzebne są kolejne badania oceniające długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ leku na codzienne funkcjonowanie, które pozwoliłyby na sformułowanie konkretnych zaleceń.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi przy stosowaniu ramelteonu były głównie senność, ból głowy, uczucie zmęczenia, nudności i zawroty głowy. W jednym z badań uwzględnionym w przeglądzie

Sys 2019 wystąpił wysoki odsetek utraty pacjentów z badania, który wyniósł 57,7% podczas rocznej terapii. Zdaniem autorów Low 2020, odnaleziono niewiele dowodów o zdarzeniach niepożądanych lub objawach związanych z odstawieniem.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie produktu leczniczego Rozerem w ramach importu docelowego. W zleceniu MZ wskazano na brak populacji (jej liczebność) w podanym wskazaniu, dodatkowo nie otrzymano opinii eksperckich, które pozwoliłyby na takie oszacowania.

Opinie ekspertów

Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano opinii eksperckich.

12. Źródła

Badania wtórne	
Low 2020	T. L. Low et al., <i>The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia – An umbrella review</i> , Journal of Psychiatric Research 121 (2020) 10–23; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395619309872?via%3Dihub
Sys 2019	Sys, J., Van Cleynenbreugel, S., Deschodt, M. et al. Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 76, 363–381 (2020). https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02812-z
Zheng 2020	X. Zheng et al., <i>Pharmacological interventions for the treatment of insomnia: quantitative comparison of drug efficacy</i> , Sleep Medicine 72 (2020) ; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945720301416?via%3Dihub
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AASM 2017	Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. <i>Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline</i> . J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–349; https://jcs.m.aasm.org/doi/10.5664/jcs.m.6470
ACP 2016	A. Qaseem et. al, <i>Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians</i> ; Ann Intern Med. 2016;165:125-133. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/m15-2175
BAP 2019	S. Wilson et al., <i>British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update</i> ; Journal of Psychopharmacology 2019, Vol. 33(8) 923–947; https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Sleep.pdf
ESRS 2017	D. Riemann et al., <i>European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia</i> ; J Sleep Res. (2017) 26, 675–700 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsr.12594
Jarem 2015	A. Wichniak, <i>Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu</i> , w: <i>Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych</i> , wyd. 2 M. Jarema, Via Medica Gdańsk 2015
Polska 2017	A. Wichniak i in., <i>Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część I. Fizjologia, metody oceny i oddziaływania terapeutyczne</i> , Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 61 1–22 http://psychiatriapolska.pl/uploads/onlinefirst/Wichniak_PsychiatrPolOnlineFirstNr61.pdf
Polska 2019	P. Bieńkowski i in., <i>Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych</i> ; Dokument opracowany pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Lekarz POZ 3–4/2019; https://www.termedia.pl/Bezpieczne-stosowanie-benzodiazepin-w-podstawowej-opiece-zdrowotnej-rekomendacje-dla-lekarzy-rodzinnych.98.37923.0.1.html
Włochy 2020	Palagini L, et al., <i>Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies</i> . Front. Psychiatry 11:558. (2020); https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332855/
WSS 2021	C. M. Morin et al., <i>Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society</i> ; Sleep Medicine 81 (2021) 124e126; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138994572100040X
Pozostałe publikacje	
Baglioni 2019	Baglioni, C., Altena, E., Bjorvatn, B., Blom, K., Bothelius, K., Devoto, A., ... & Riemann, D. (2020). The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. <i>Journal of sleep research</i> , 29(2), e12967. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jsr.12967
Dermanowski 2018	Dermanowski, M. & Wichniak, A. & Kuczyńska, J. & Zakrzewska, A. & Mierzejewski, P. (2018). Pharmacotherapy of circadian rhythm sleep-wake disorders. <i>Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology</i> . 10.17393/fpn.2018.08.001. http://www.fpn.ipin.edu.pl/en/current-issue/pharmacotherapy-of-circadian-rhythm-sleep-wake-disorders.html
Dyrda 2020	W. Dyrda, A. Wichniak. „Zasady leczenia bezsenności w POZ”. <i>Psychiatria w POZ</i> . 27.04.2020 r. https://www.mp.pl/poz/psychiatria/zaburzenia_snu/226227.zasady-leczenia-bezsenności-w-poz
ICD-10 2008	ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia 2012
Nowicki 2016	Z. Nowicki i in., <i>Rozpowszechnienie subiektywnej bezsenności w populacji polskiej</i> ; Psychiatr. Pol. 2016; 50(1): 165–173 http://psychiatriapolska.pl/165_173

Siemiński 2018	Siemiński, M., Skorupa, Ł., Wiśniewska-Skorupa, K. (2019). Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej Część I: Epidemiologia, patomechanizm i diagnostyka bezsenności; Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 6, 242–251, 2018 Via Medica https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/59909/47189
Siemiński 2019	Siemiński, M., Skorupa, Ł., Wiśniewska-Skorupa, K. (2019). Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej Część II: Terapia bezsenności. In Forum Medycyny Rodzinnej (Vol. 13, No. 1, 12–18). Varia Medica 2019 tom 3, nr 2, strony 109–115, Via Medica https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/64691

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((S)-N-(2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-(5,4)furan-8-yl)ethyl)propionamide[Title/Abstract]) OR (TAK-375[Title/Abstract])) OR (Rozerem[Title/Abstract])) OR (ramelteon[Title/Abstract])	381
#2	sleep disorder	107 588
#3	insomnia	27 531
#4	#2 OR #3	117 326
#5	#4 AND #1	224

13.2. Refundowane technologie alternatywne

Tabela 10. Produkty lecznicze zawierające substancje stosowane w leczeniu bezsenności refundowane w ramach refundacji aptecznej (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Agomelatinum	Agolek, tabl. powl., 25 mg	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii	51,84	54,43	61,25	30%	21,25
	Agomelatine +pharma, tabl. powl., 25 mg		52,92	55,57	65,63		19,69
	Agomelatine +pharma, tabl. powl., 25 mg		157,68	165,56	182,23		54,67
	Agomelatine Adamed, tabl. powl., 25 mg		52,92	55,57	61,25		22,39
	Agomelatine G.L. Pharma, tabl. powl., 25 mg		48,60	51,03	60,72		18,22
	Agomelatine NeuroPharma, tabl. powl., 25 mg		51,84	54,43	61,25		21,25
	Agomelatyna Egis, tabl. powl., 25 mg		51,30	53,87	61,25		20,69
	Lamegom, tabl. powl., 25 mg		52,92	55,57	61,25		22,39
	Sedival, tabl. powl., 25 mg		49,68	52,16	61,25		18,98
	Symago, tabl. powl., 25 mg		50,76	53,30	61,25		20,12

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy