



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Rozerem (ramelteon), tabletki 8 mg, opakowanie po 30 tabletek, we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*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).

Rozerem nie został zarejestrowany w Europie, wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu ramelteon został złożony w 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.

#### Dowody naukowe

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. 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  $\geq 65$  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.

### Problem ekonomiczny

*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.*

### Główne argumenty decyzji

*Przedstawione dowody naukowe nie potwierdzają pozytywnego stosunku korzyści terapeutycznych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rozerem w leczeniu bezsenności.*

*Rozerem należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zgodnie z zapisami druków informacyjnych produktu leczniczego Rozerem, nie zaleca się jego stosowania w leczeniu bezsenności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.26.2020 „Rozerem (ramelteon) we wskazaniu: leczenie bezsenności u dorosłych pacjentów w kolejnej linii leczenia po nieskutecznym leczeniu lekami z grupy „z”, lekami przeciwdepresyjnymi, lekami z grupy neuroleptyków oraz melatoniną”. Data ukończenia: 17 marca 2021 r.