



## Rekomendacja nr 162/2024

z dnia 8 stycznia 2025 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Quviviq (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Quviviq (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest daridoreksant, będący podwójnym antagonistą receptorów oreksynowych. Wskazanie dotyczy pacjentów z bezsennością nieorganiczną, co w znaczący sposób wykracza poza wskazanie rejestracyjne, które ograniczone jest do leczenia dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia.

W leczeniu bezsenności zalecana i finansowana, jako terapia pierwszego wyboru u osób w każdym wieku, jest terapia poznawczo-behawioralna. Przy braku wystarczającej odpowiedzi może zostać zaproponowana interwencja farmakologiczna. Zarejestrowane do leczenia bezsenności są pochodne benzodiazepiny, niebenzodiazepinowe leki nasenne oraz inne leki takie jak melatonina, która jest dostępna również bez recepty. Wytyczne wskazują także na stosowanie leków z wielu grup farmakoterapeutycznych off-label. Refundowanym w bezsenności jest chlorprotyksen. Mając na uwadze powyższe informacje, nie dostrzega się niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na porównaniach bezpośrednich (jedynie względem placebo) jak i pośrednich, w tym z benzodiazepinami (alprazolam, brotizolam, midazolam, triazolam; estazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, temazepam; flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, kwazepam), difenhydraminą, doksepiną, doksylaminą, eszopiklonem, lemboreksantem, melatoniną, mirtazapiną, ramelteonem, propiomazyną, kwetiapiną, seltoreksantem, suworeksantem, trazodonem, trimipraminą, zaleplonem, zolpidemem lub zopiklonem, trimipraminą czy almoreksantem. W analizowanych publikacjach wykazano istotne statystyczne wyniki na korzyść ocenianej interwencji względem placebo oraz niektórych technologii. Meta-analiza sieciowa Yue 2023 wykazała, że daridoreksant był lepszy od zaleplonu, eszopiklonu, ramelteonu, tasimelteonu pod względem redukcji czasu czuwania po rozpoczęciu snu (WASO). Antagoniści receptora oreksyny (ORA) są bardziej skuteczni niż leki podobne do benzodiazepin (Z-drugs) i placebo w przypadku WASO i efektywności snu (SE), a także lepsi niż agoniści receptora melatoniny (MRA) w przypadku punktów końcowych: latencja snu (SL), WASO i SE. Wg rankingu SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*) ORA wypadły najlepiej w SL (wartość SUCRA: 0,84), WASO (0,93), TST (0,86) i SE (0,96). Zgodnie z wynikami meta-analizy Crescenzo 2022 jedyne

istotne statystycznie różnice względem daridoreksantu wykazano w aspekcie efektywności klinicznej względem benzodiazepin, o krótkim, średnim oraz długim czasie działania, na korzyść benzodiazepin. Profil bezpieczeństwa należy uznać za akceptowalny, typowy dla analizowanej grupy leków. Wobec powyższego uznaje się, że daridoreksant stanowi lek o umiarkowanej wartości dodanej względem innych opcji w dostarczanych efektach zdrowotnych.

W odnalezionych dokumentach zagranicznych Agencji HTA (NICE 2023, SMC 2024, HAS 2023) wskazuje się między innymi warunki polegające na obowiązkowym monitorowaniu skuteczności leczenia co najmniej co 3 miesiące, zawężeniu populacji wyłącznie do pacjentów po nieskuteczności interwencji nefarmakologicznej oraz na umiarkowaną skuteczność kliniczną, bardzo nieznaczną poprawę w zakresie systemu refundacyjnego. Odnaleziono także dokumenty G-BA 2023 i IQWiG 2023, w których wskazano, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania daridoreksantu nie została udowodniona.

Roczny koszt refundacji produktu Quviviq na jednego pacjenta wynosi 5487,04 zł, a koszt refundacji terapii trzymiesięcznej 1688,32 zł. Wielkość populacji docelowej, przy tak ogólnie sformułowanym wskazaniu do stosowania, może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy pacjentów.

Prezes Agencji, mając na uwadze powyższe, po uwzględnieniu Stanowiska Rady Przejrzystości uznaje finansowanie ze środków publicznych za niezasadne.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Quviviq, daridoreksant, tabletki powlekane, 50 mg;

we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

F51.0 - Bezsenność nieorganiczna

Nieorganiczna bezsenność to stan niedostatecznej satysfakcji z funkcjonowania spowodowany zaburzoną ilością lub jakością snu, utrzymujący się przez znaczący czas i obejmujący trudności w zasypianiu lub utrzymaniu snu, a także przedwczesne wybudzanie.

Wyróżnia się bezsenność krótkotrwałą, gdzie problemy ze snem występujące przez okres krótszy niż trzy miesiące oraz bezsenność trwającą ponad trzy miesiące określono mianem przewlekłej (Siemiński 2019 I).

W zależności od obrazu klinicznego lub mechanizmu patologicznego wyodrębniono siedem typów bezsenności takich jak bezsenność psychofizjologiczna, bezsenność reaktywna, bezsenność paradoksalna, bezsenność związana z niewłaściwą higieną snu, bezsenność wtórna od przyjmowanych leków lub substancji psychoaktywnych, bezsenność w przebiegu chorób somatycznych bądź psychicznych oraz bezsenność idiopatyczna.

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

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

Bezsenność dotyka znacznej części społeczeństwa. Mediana częstości występowania bezsenności wyłącznie z objawami nocnymi wynosi 24,8%, objawy dzienne i nocne odnotowano u 12,5% populacji, natomiast pełną diagnozę bezsenności postawiono u 10,1% populacji. Uzyskane wartości częstości występowania różnią się w krajach europejskich. Najniższe odsetki odnotowano w Niemczech (5,7%) i Wielkiej Brytanii (5,8%), natomiast najwyższe odsetki odnotowano w Norwegii, Francji i Rosji, gdzie 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 przewlekle.

Niewiele jest danych dotyczących problemu bezsenności w Polsce. W największym badaniu, skupiającym się na tym zagadnieniu, zrealizowanym w ramach projektu NATPOL, trudności w zasypianiu zgłosiło 60,2% uczestników (łączna populacja wynosiła 2413 osób), nocne wybudzenia występowały u 45,5% uczestników, a przedwczesne wybudzenia zgłaszało 26,4%. Potwierdzono, że czynnikiem ryzyka bezsenności jest płeć żeńska i starszy wiek.

Na podstawie danych epidemiologicznych z lat 2019-2023, oszacowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem F51.0 – Bezsenność nieorganiczna. Potencjalna populacja docelowa może wynosić 33606 pacjentów rocznie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu bezsenności terapia poznawczo-behawioralna jest stosowana jako terapia pierwszego wyboru u osób w każdym wieku, niezależnie od chorób współistniejących. W przypadku gdy jest ona nieskuteczna może zostać zaproponowana interwencja farmakologiczna. Wśród leków wytyczne wymieniają: pochodne benzodiazepiny (estazolam; lormetazepam; nitrazepam; temazepam; midazolam), niebenzodiazepinowe leki nasenne (eszopiklon; zaleplon; zolpidem; zopiklon) oraz inne leki takie jak melatonina o przedłużonym uwalnianiu czy oceniany daridoreksant. Wytyczne wskazują również na stosowanie leków zarejestrowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych, wykorzystywanych off-label w leczeniu bezsenności: leki przeciwdepresyjne (agomelatyna; amitryptylina; doksepina, mianseryna; mirtazapina; trazodon), leki przeciwpsychotyczne (chlorprotyksen; lewomepromazyna; olanzapina; prometazyna; promazyna; kwetiapina), inne leki psychotropowe (hydroksyzyna; pregabalina; gabapentyna; tiagabina) oraz preparaty bez recepty (melatonina; L-tryptofan; difenhydramina; doksylamina; waleriana).

Ponadto Agencja w 2021 roku oceniała zasadność wydawania zgody 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. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali wydawanie zgody na refundację za niezasadne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Daridoreksant jest podwójnym antagonistą receptorów oreksynowych, działającym zarówno na receptor oreksyny 1, jak i receptor oreksyny 2 i równie silnie w obu przypadkach. Daridoreksant antagonizuje aktywację receptorów oreksynowych poprzez neuropeptydy oreksyny i w konsekwencji zmniejsza wybudzenie, pozwalając na zaśnięcie, przy tym nie zmieniając proporcji faz snu.

Quviviq (daridoreksant) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia.

Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletką 50 mg na noc, przyjmowana doustnie wieczorem w ciągu 30 minut przed pójściem spać. Na podstawie oceny klinicznej, niektórzy pacjenci mogą być leczeni dawką 25 mg jeden raz na noc. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 50 mg.

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. W ciągu 3 miesięcy i następnie okresowo, należy ocenić stosowność dalszego leczenia. Dane kliniczne są dostępne dla okresu do 12 miesięcy ciągłego leczenia.

Produkt leczniczy Quviviq nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, natomiast został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej na terenie EU 29 kwietnia 2022 r.

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

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

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 4 meta-analizy sieciowe zawierające pośrednie porównanie daridoreksantu z innymi terapiami farmakologicznymi stosowanymi w leczeniu bezsenności (Crescenzo 2022, Yue 2023, Jiang 2023, Rocha 2023). Włączono również badanie III fazy oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność daridoreksantu u pacjentów z bezsennością (Kunz 2022) oraz 2 badania III fazy opisujące bezpieczeństwo i skuteczność daridoreksantu (obydwa badania opisane w ramach publikacji Mignot 2022). Uwzględniono także jedno badanie RWD (Fernandes 2024) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daridoreksantu oraz jedną analizę post-hoc badania 1 opisanego w publikacji Mignot 2022 (Fietze 2022).

#### Crescenzo 2022

Do przeglądu systematycznego z meta-analizą, włączono badania randomizowane porównujące stosowanie terapii farmaceutycznych i placebo w leczeniu bezsenności niewywołanej przez współistniejącą chorobę psychiczną lub fizyczną lub z powodu przyjmowanych leków lub substancji, np. alkoholu u dorosłych pacjentów. Oceny skuteczności leczenia przeprowadzono przez złożony punkt końcowy, obejmujący jakość snu ocenianą przez pacjenta lub wskaźnik satysfakcji ze snu, a także całkowite przerwanie leczenia, tolerancję oraz bezpieczeństwo. Uwzględniono 170 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) porównujących 36 leków. W badaniu wzięło udział 47 950 uczestników, z czego 12 670 otrzymywało placebo, a 35 280 jeden z grup leków- benzodiazepiny o różnym czasie działania, antagoniści receptora oreksyny, agoniści receptora melatoninowego, leki „Z”, leki przeciwhistaminowe, przeciwpsychotyczne oraz przeciwdepresyjne.

#### Yue 2023

Przegląd systematyczny z meta-analizą badań RCT, dotyczący leczenia farmakologicznego pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  lat) z pierwotną diagnozą bezsenności. W przeglądzie uwzględniono leki zalecane przez międzynarodowe wytyczne. Główne wyniki obejmowały latencję snu (SL), czas czuwania po rozpoczęciu snu (WASO) i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AED).

Drugorzędowe wyniki obejmowały całkowity czas snu (TST), efektywność snu (SE), jakość snu (SQ) i zdarzenia niepożądane (ADE). W 69 zakwalifikowanych badaniach porównywano 20 leków, 6 998 uczestników otrzymywało placebo, a 10 321 stosowało aktywny lek. Wielkość próby wahała się od 10 do 669 pacjentów. Średni czas trwania leczenia wynosił od 2 do 365 dni.

#### Jiang 2023

Przegląd systematyczny z meta-analizą badań randomizowanych, dotyczący zastosowania daridoreksantu u pacjentów z bezsennością. W meta-analizie uwzględniono dane dla 2 271 pacjentów, pochodzących z 4 badań RCT. Ocenę efektywności daridoreksantu w porównaniu z placebo przeprowadzono na podstawie zmian wyników WASO, opóźnienia występowania trwałego snu (LPS), sTST oraz kwestionariusza objawów i skutków bezsenności w ciągu dnia (IDSIQ).

#### Rocha 2023

Przegląd systematyczny z meta-analizą badań RCT, dotyczący zastosowania leków z grupy DORA i zolpidemu u pacjentów w wieku równym oraz powyżej 18 lat, u których zdiagnozowano zaburzenie bezsenności zgodnie z DSM-4 lub -5. Oceniane punkty końcowe obejmowały: WASO, LPS, TST oraz profil bezpieczeństwa w postaci AE. Uwzględniono 10 badań RCT, z udziałem 2 466 pacjentów stosujących placebo, 4 849 - DORA, a 491 - zolpidem. Okres obserwacji wynosił od 2 tygodni do 12 miesięcy.

#### Mignot 2022

W badaniach oceniano bezpieczeństwo i skuteczność daridoreksantu u pacjentów z bezsennością. W publikacji uwzględniono dwa wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania. W badaniu pierwszym uczestnicy otrzymywali daridoreksant w dawce 25 mg, 50 mg lub placebo. W badaniu drugim pacjenci stosowali daridoreksant w dawce 10 mg, 25 mg lub placebo. Badania składały się z okresu przesiewowego (7-18 dni), pojedynczo zaślepionego okresu wprowadzania placebo (13-24 dni), podwójnie zaślepionego okresu leczenia (3 miesiące) i pojedynczo zaślepionego okresu wycofywania placebo (7 dni), a następnie okresu obserwacji bezpieczeństwa (23 dni) lub udziału w 9-miesięcznym badaniu rozszerzonym kontrolowanym placebo.

#### Kunz 2022

Celem badania była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji daridoreksantu u pacjentów z bezsennością. W publikacji opisano badanie III fazy, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą równoległą, kontrolowane placebo. Do badania włączono 804 pacjentów, z których 801 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku. 550 pacjentów (68,4%) ukończyło badanie. Badanie przedłużone składało się z 40-tygodniowego okresu leczenia, po którym następował 30 dniowy okres obserwacji

#### Fietze 2022

W publikacji przedstawiono wyniki pogłębionej analizy badania III fazy dot. stosowania daridoreksantu w dawkach 25 mg, 50 mg i placebo oraz skuteczność i bezpieczeństwa daridoreksantu u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat („starsi dorośli”) oraz  $< 65$  lat („młodszy dorośli”). Spośród 930 pacjentów, 364 (39%) było w wieku  $\geq 65$  lat, a 566 (61%) w wieku  $< 65$  lat. Po okresie leczenia następował 7-dniowy, pojedynczo zaślepiony okres eliminacji placebo, a następnie 23-dniowy okres obserwacji bezpieczeństwa lub rejestracja do 40-tygodniowego badania, kontrolowanego placebo.

#### Fernandes 2024

Celem badania była analiza danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daridoreksantu u dorosłych pacjentów z przewlekłą bezsennością. Badanie było typu RWD, retrospektywne, obserwacyjne. Do badania włączono 69 pacjentów, z których wszyscy rozpoczęli leczenie od dawki 50 mg na dobę.

## Skuteczność i bezpieczeństwo

### Crescenzo 2022

W meta-analizie Crescenzo 2022 istotne statystycznie różnice odnotowano w punkcie końcowym dotyczącym skuteczności klinicznej dla porównania daridoreksantu z benzodiazepinami na korzyść benzodiazepin. Wykazano również istotnie statystyczną lepszą tolerancję substancji zolpidem i zopiklon względem daridoksentu. Wg autorów wyniki meta-analizy wskazują na stosunkowo dobrą tolerancję oraz umiarkowane bezpieczeństwo stosowania daridoreksantu.

### Yue 2023

Analiza par poszczególnych leków wykazała, że daridoreksant (ORA) był skuteczny w porównaniu z placebo w zakresie poprawy SL [0,87 (95%CI: 1,46; 0,27)], WASO [1,61 (95%CI: 2,52; 0,70)] i TST [1,33 (95%CI: 0,43; 2,24)]. Meta-analiza sieciowa wykazała, że daridoreksant był lepszy od zaleplonu [4,12 (95%CI: 6,24; 2,00)], eszopiklonu [1,30 (95%CI: 2,50; 0,10)], ramelteonu [3,34 (95%CI: 4,96; 1,72)], tasimelteonu [2,22 (95%CI: 4,30; 0,13)] pod względem redukcji WASO.

Antagoniści receptora oreksyny (ORA) są bardziej skuteczni niż leki podobne do benzodiazepin (Z-drugs) i placebo w przypadku WASO i SE, a także lepsi niż agoniści receptora melatoniny (MRA) w przypadku SL, WASO i SE. ORA wypadły najlepiej w SL (wartość SUCRA: 0,84), WASO (0,93), TST (0,86) i SE (0,96).

Wg autorów leki na bezsenność różnią się skutecznością i tolerancją. Agoniści receptora oreksyny mają lepszą skuteczność i tolerancję niż pozostałe grupy leków.

### Jiang 2023

Wyniki meta-analizy Jiang 2023 wskazują, że daridoreksant w porównaniu z placebo wykazał skuteczność i bezpieczeństwo we wszystkich badanych dawkach w leczeniu bezsenności.

Najwyższą efektywność wykazał w dawce 25 mg i 50 mg. Pozytywne efekty działania utrzymywały się po 3 miesiącach terapii.

Wynik WASO obniżył się istotnie statystycznie (IS) w stosunku do wartości wyjściowej wśród uczestników, którzy otrzymywali interwencję w porównaniu z grupą placebo:

- 50 mg daridoreksantu: SMD = -0,53 (95%CI: -0,70; -0,36),  $p < 0,001$ ;
- 25 mg daridoreksantu: SMD = -0,30 (95%CI: -0,42; -0,16),  $p < 0,001$ .

Również obniżenie wyniku LPS stosunku do wartości wyjściowej było IS:

- 50 mg daridoreksantu, SMD = -0,53 (95%CI: -0,70; -0,36),  $p < 0,001$ ;
- 25 mg daridoreksantu SMD = -0,30 (95%CI: -0,42; -0,16),  $p < 0,001$ .

W porównaniu z placebo, zgłaszany przez pacjentów całkowity czas snu uległ IS wydłużeniu w stosunku do wartości wyjściowej u uczestników, którzy otrzymywali interwencję:

- 50 mg daridoreksantu, SMD = 0,35 (95%CI: 0,19; 0,51),  $p < 0,001$ ;
- 25 mg daridoreksant, SMD = 0,26 (95%CI: 0,09; 0,43),  $p = 0,003$ .

Różnice IS w wyniku domeny senności IDSIQ zaobserwowano w 3. miesiącu wśród uczestników, którzy otrzymywali interwencję:

- 50 mg daridoreksantu, SMD = -0,31 (95%CI: -0,47; -0,15),  $p < 0,001$ ;
- 25 mg daridoreksantu SMD = -0,19 (95%CI: -0,30; -0,07),  $p = 0,001$ .

Różnice IS na korzyść interwencji względem placebo wykazano również dla terapii po 1 miesiącu stosowania:

- 50 mg daridoreksantu:
  - WASO SMD = -0,62 (95%CI -0,85; -0,39),  $p < 0,001$ ;
  - LPS SMD = -0,36 (95%CI: -0,50; -0,21),  $p < 0,001$ ;
  - sTST SMD = 0,45 (95%CI: 0,31; 0,60),  $p < 0,001$ ;
  - IDSIQ SMD = -0,37 (95%CI: -0,53; -0,21),  $p < 0,001$ ;
- 25 mg daridoreksantu:
  - WASO: SMD = -0,32 (95%CI: -0,43; -0,21),  $p < 0,001$ ;
  - LPS: SMD = -0,23 (95%CI: -0,34; -0,13),  $p < 0,001$ ;
  - sTST: SMD = 0,27 (95%CI: 0,16; 0,38),  $p < 0,001$ ;
  - IDSIQ: SMD = -0,15 (95%CI: -0,26; -0,04),  $p = 0,009$ .

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosa i gardła, zmęczenie i ból głowy.

#### Rocha 2023

Wyniki meta-analizy Rocha 2023 dla punktów końcowych porównujących oceniane interwencje wskazują:

- WASO po 1 miesiącu

Nie zaobserwowano IS wyników dla zolpidemu 6,25 mg ( $p=0,13$ ), zolpidemu 10 mg ( $p=0,08$ ), almoreksantu 100 mg ( $p=0,33$ ), almoreksant 200 mg ( $p=0,16$ ) i niższych dawek daridoreksantu: 5 mg ( $p=0,68$ ) i 10 mg ( $p=0,88$ ).

Lemboreksant i suvoreksant wykazały największe zmniejszenie WASO w minutach. Lemboreksant 10 mg i 5 mg miały bardzo podobne wyniki (odpowiednio SMD = -25,40 i -24,00), pomimo zastosowania podwójnej dawki. W przypadku daridoreksantu najwyższa dawka (50 mg) wykazała wyższy efekt [SMD = -18,32 (95%CI: -29,42; -7,22)].

- WASO po 3 miesiącach

Największe zmniejszenie WASO po 3 miesiącach zaobserwowano w przypadku suvoreksantu w dawce 20 mg/15 mg [SMD = -23,70 (95%CI: -35,89; -11,51)], suvoreksantu w dawce 30 mg/40 mg [SMD = -20,56 (95%CI: -30,12; -10,99)] i daridoreksantu w dawce 50 mg [SMD = -18,30 (95%CI: -34,26; -2,34)].

Lemboreksant (w dawkach 5 mg i 10 mg) oraz niższe dawki daridoreksantu (10 mg i 25 mg) nie uzyskały IS wyników.

- LPS

IS zmniejszenie LPS zaobserwowano dla wysokich dawek suvoreksantu 40 mg/30 mg [SMD = 11,63 (95%CI: -18,17; --5,15)], daridoreksant 50 mg [SMD = -9,27 (95%CI: -15,00; -3,55)], suvoreksant 20 mg/15mg [SMD = -9,27 (95%CI: -16,09; -2,25)] i daridoreksant 25 mg [SMD = -8,81 (95%CI: -14,55; -3,07)].

Nie wykazano IS różnic dla almoreksantu (w dawkach 100 mg i 200 mg) i daridoreksant 5 mg.

- TST

Wyniki IS uzyskano dla najwyższej dawki almoreksantu (200 mg) [SMD = 27,00 (95%CI: 16,77; 37,23)], suvoreksantu 40 mg/30 mg [SMD = 23,64 (95%CI: 18,74; 28,55)], lemboreksantu 10 mg [SMD = 22,69 (95%CI: 9,43; 35,95)] i daridoreksantu 50 mg [SMD = 19,80 (95%CI: 9,66; 29,94)]. Niższe, lecz wciąż znaczące różnice wykazano dla niższych dawek każdego DORA (daridoreksant 10 mg/25 mg, suvoreksant 20 mg/15 mg, lemboreksant 5 mg i almoreksant 100 mg).

Nie wykazano IS różnic dla zolpidemu 10 mg.

- Zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były senność, zapalenie nosogardzieli i ból głowy, z częstością występowania wynoszącą odpowiednio od 4,1% do 13,2%, od 4,0% do 12% i od 4,9% do 14,8%.

Senność wydawała się być zależna od dawki zarówno w przypadku suvoreksantu, jak i lemboreksantu. Z kolei najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach z zastosowaniem daridoreksantu były zapalenie nosogardzieli i ból głowy.

Podsumowując, zgodnie z wnioskami autorów analizy, leki z grupy DORA wykazują istotną statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w leczeniu bezsenności, poważnego zaburzenia snu.

Mignot 2022

W dwóch badaniach opisanych w publikacji wykazano skuteczność daridoreksantu względem placebo w zakresie obiektywnej indukcji i utrzymania snu, ilości i jakości snu zgłaszanej przez pacjentów oraz (w dawce 50 mg) w zakresie funkcjonowania w ciągu dnia - mierzonego domeną senności IDSIQ. Najwyższa dawka (50 mg daridoreksantu) była najbardziej skuteczna w odniesieniu do zmiennych nocnych i dziennych, a następnie 25 mg, która wykazała dowody skuteczności tylko na zmienne snu. Dawka 10 mg nie była skuteczna. Daridoreksant był dobrze tolerowany i bezpieczny we wszystkich dawkach. Poprawa zmiennych związanych ze snem, zaobserwowana po podaniu daridoreksantu, obejmowała zarówno zmniejszenie latencji snu, jak i poprawę jego utrzymania. Amplituda efektu i dawka były podobne u dorosłych (<65 lat) i osób starszych (≥65 lat), a wielkość efektu pozostała stabilna po 3 miesiącach leczenia.

Kunz 2022

W analizie wskazano, że daridoreksant we dawkach 10 mg, 25 mg oraz 50 mg podawany przez okres do 1 roku jest na ogół bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów z bezsennością. Najskuteczniejszą dawką daridoreksantu jest 50 mg.

Fietze 2022

W pogłębionej analizie badania III fazy (z publikacji Mignot 2022) wykazano, że skuteczność daridoreksantu jest zależna od dawki, w obu grupach wiekowych.

W analizie wskazano, że w przypadku starszych pacjentów dawka 50 mg jest niezbędna, aby poprawić funkcjonowanie w ciągu dnia oraz zoptymalizować poprawę rozpoczęcia i utrzymania snu, bez zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka przeniesienia efektów działania leku na następny dzień rano, po nocnym podaniu daridoreksantu.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była niska w obu grupach wiekowych, najczęściej raportowanym TEAE było zapalenie nosogardzieli i ból głowy.

Fernandes 2024

W badaniu wykazano, że daridoreksant jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu dorosłych pacjentów z CID w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a cechy pacjentów i bezsenności nie wpłynęły na leczenie w badaniu (CGI-I i PGI-I, znaczne zmniejszenie wyników ISI oraz brak TAE).



W analizie, w zakresie punktów związanych z oceną subiektywnych zmian, odnotowano istotnie statystyczne zmniejszenie wyników ISI (dane raportowane wyłącznie dla ograniczonej liczby pacjentów ok. 35%) wskazujących na skuteczność daridoreksantu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

#### *Ograniczenia*

Brak dostępnych porównań bezpośrednich z innymi opcjami farmakoterapeutycznymi zalecanymi przez wytyczne kliniczne, odnalezione dowody pochodzą wyłącznie z badań, w których w grupie kontrolnej stosowano placebo.

Oceniane w przeglądach systematycznych punkty końcowe, dotyczące skuteczności terapii, nie zostały sformułowane w jednolity sposób. Brak jednego uznanego klinicznie istotnego punktu końcowego wskazującego na skuteczność farmakoterapii bezsenności.

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

*Nie dotyczy.*

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).*

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

Cena produktu leczniczego Quviviq, tabletki powlekane 50 mg wynosi 422,08 zł za opakowanie po 30 tabletek. W leczeniu bezsenności nieorganicznej na jednego pacjenta przypadają 4 opakowania leku Quviviq na 3 miesiące terapii, a na rok 13 opakowań leku.

Koszt refundacji na jednego pacjenta wynosi odpowiednio:

- 1 688,32 zł za 3 miesiące terapii,

- 5 487,04 zł za rok.

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

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

*Nie dotyczy.*

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

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

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

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

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

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

W oszacowaniach przyjęto cenę dla płatnika publicznego za opakowanie produktu leczniczego Quvivią zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. Przyjęto, że w leczeniu bezsenności nieorganicznej na jednego pacjenta przypadają 4 opakowania leku Quvivią na 3 miesiące terapii, a na rok terapii - 13 opakowań leku.

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych - maksymalnie może wynosić 33606 pacjentów rocznie.

Przyjmując powyższe założenia, maksymalne koszty refundacji mogą wynieść ok. 56 mln PLN za 3 miesiące i ok. 184 mln PLN za rok terapii.

#### **Ograniczenia**

Wskazanie, zgodnie ze zleceniem, dotyczy pacjentów z bezsennością nieorganiczną, zatem jest szersze niż wskazanie rejestracyjne daridoreksantu, które wg ChPL obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące. Według opinii eksperta wielkość populacji docelowej, po kilku latach od wprowadzenia leku, może wynieść kilkadziesiąt tysięcy osób, co pozostaje spójne z przyjętymi założeniami co do maksymalnej, możliwej populacji pacjentów. Niemniej wyniki oszacowań należy traktować z ostrożnością, w szczególności z uwagi na niepewność w zakresie liczby pacjentów, którzy rzeczywiście mogliby stosować ocenianą technologię lekową.

Ograniczenia dotyczą także kwestii w zakresie przyjętego dawkowania leku oraz czasu trwania leczenia. Ponadto rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika może być zmienny w czasie, zależny od aktualnej ceny produktu oraz od aktualnego kursu waluty kraju, z którego lek byłby sprowadzany.

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

*Nie dotyczy.*

## Uwagi do programu lekowego

*Nie dotyczy.*

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

*Nie dotyczy.*

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 dokumentów, w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia bezsenności (PTBS/PTMR/PTP 2023, ESRS 2023, EAN 2024, NHS 2024, Morin 2024, AfS 2023 oraz BSA 2023).

W leczeniu bezsenności terapia poznawczo-behawioralna jest stosowana jako terapia pierwszego wyboru u osób w każdym wieku, niezależnie od chorób współistniejących, w przypadku gdy jest ona nieskuteczna może zostać zaproponowana interwencja farmakologiczna. W terapii tej grupy pacjentów wytyczne wskazują leki zarejestrowane do leczenia bezsenności, do których zalicza się wybrane pochodne benzodiazepiny (estazolam; lormetazepam; nitrazepam; temazepam; midazolam) niebenzodiazepinowe leki nasenne (eszopiklon; zaleplon; zolpidem; zopiklon) inne leki takie jak melatonina o przedłużonym uwalnianiu czy daridoreksant. Wytyczne wskazują również na stosowanie leków w leczeniu zaburzeń psychicznych, które poza zarejestrowanymi wskazaniami są wykorzystywane off-label w leczeniu bezsenności takie jak leki przeciwdepresyjne (agomelatyna; amitryptylina; doksepina, mianseryna; mirtazapina; trazodon), leki przeciwpsychotyczne (chlorprotyksen; lewomepromazyna; olanzapina; prometazyna; promazyna; kwetiapina), inne leki psychotropowe (hydroksyzyna; pregabalina; gabapentyna; tiagabina) oraz preparaty bez recepty (melatonina; L-tryptofan; difenhydramina; doksylamina; waleriana).

Bezpośrednie zalecenia do stosowania daridoreksantu przedstawiono w wytycznych NHS 2024, EAN 2024 oraz BSA 2023. W wytycznych ESRS 2023 zasugerowano rozważenie leczeniem antagonistami receptora oreksyny w niektórych przypadkach, a w wytycznych Morin 2024 zwrócono uwagę na korzystny profil działania podwójnych antagonistów receptora oreksyny (do tej grupy leków należy daridoreksant). W wytycznych PTBS/PTMR/PTP 2023 przedstawiono daridoreksant jako jeden z leków zarejestrowanych w leczeniu bezsenności. Dodatkowo w wytycznych AfS 2023 opisano proces zmiany leczenia między różnymi klasami substancji lub wewnątrz tej samej klasy substancji, w tym podwójnych antagonistów receptora oreksyny.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono następujące rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Quviviq we wskazaniu bezsenność nieorganiczna: brytyjską NICE 2023, szkocką SMC 2023, walijską AWMSG 2022, francuską HAS 2023 oraz niemieckie G-BA 2023, IQWiG 2023.

NICE oraz SMC wskazują na warunki polegające na obligatoryjnym monitorowaniu skuteczności leczenia co najmniej co 3 miesiące oraz zawężeniu populacji wyłącznie do pacjentów po nieskuteczności interwencji nefarmakologicznej. HAS wskazuje na umiarkowaną skuteczność kliniczną oraz bardzo nieznaczną poprawę w zakresie świadczonych usług przez daridoreksant względem opcji dostępnych w systemie francuskim.

W dokumentach G-BA 2023 i IQWIG 2023 wskazano, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania daridoreksantu nie została udowodniona.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.08.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1626.2024.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Quviviq we wskazaniu bezsenność nieorganiczna; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 155/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Quviviq (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Quviviq (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna.
2. Raport nr: OT.4211.30.2024 „Quviviq (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna.” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 20 grudnia 2024 r.