



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Quviviq (daridoreksant)  
we wskazaniu:**

**bezszenność nieorganiczna.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.30.2024

Data ukończenia: 20 grudnia 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 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** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>AASM</b>	American Academy of Sleep Medicine
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AESI</b>	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. adverse event of special interest)
<b>AfS</b>	Alliance for Sleep
<b>AOTMIT/Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>Badanie RWD</b>	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
<b>BDZ-I</b>	Benzodiazepina o średnim czasie działania
<b>BZD-L</b>	Benzodiazepina o długim czasie działania
<b>BZD-S</b>	Benzodiazepina o długim czasie działania
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej (AOTMIT)
<b>BSA</b>	Brazilian Sleep Association
<b>BZ</b>	benzodiazepiny
<b>BZRA</b>	agoniści receptora benzodiazepinowego
<b>CBT-I</b>	terapia poznawczo-behawioralna w leczeniu bezsenności (ang. cognitive behavioral therapy for insomnia)
<b>CGI-Is i PGI-Is</b>	Clinical and Patient Global Impression Improvement (skala)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CID</b>	Przewlekła bezsenność (ang. chronic insomnia disorder)
<b>DORA</b>	podwójny antagonistą receptora oreksyny (ang. dual orexin receptor antagonist)
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EIN</b>	European Insomnia Network
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESRS</b>	European Sleep Research Society
<b>FDA</b>	Federalna Agencja Leków
<b>GABA-A</b>	receptor typu A kwasu gamma-amino masłowego
<b>G-BA</b>	Der Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>ICD-10</b>	International Classification of Diseases
<b>IDSIQ</b>	kwestionariusz objawów i skutków bezsenności w ciągu dnia (ang. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire)
<b>IQWIG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>ISI</b>	wskaźnika nasilenia bezsenności (ang. insomnia severity index)
<b>LPS</b>	opóźnienie występowania trwałego snu (ang. latency to persistent sleep)
<b>LSM</b>	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OTC</b>	Over-the-Counter
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PR</b>	o przedłużonym uwalnianiu (ang. prolonged-release)
<b>PTBS</b>	Polskie Towarzystwo Badań nad Snem
<b>PTMR</b>	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

<b>RCT</b>	Badanie randomizowane
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SNRI</b>	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)
<b>SSRI</b>	selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)
<b>sTST</b>	raportowany indywidualnie czas snu (ang. self-reported total sleep time)
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	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
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)
<b>WASO</b>	Przebudzanie po rozpoczęciu snu (ang. wakefulness after sleep onset)
<b>WHO</b>	World Health Organization

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji .....	10
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>12</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>18</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>27</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>31</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	31
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego .....	32
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>54</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	54
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	54
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>55</b>
<b>12. Źródła .....</b>	<b>59</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>61</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	61

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	07.08.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1626.2024.1.AB

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: Quviviq, tabletki powlekane we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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 poz. 930, 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:

- Quviviq, daridoreksant, tabletki powlekane, 50 mg

---

Do finansowania we wskazaniu:

- bezsenność nieorganiczna.
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.08.2024 r., znak PLD.45340.1626.2024.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 07.08.2024 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Quviviq, daridoreksant, tabletki powlekane, 50 mg;

we wskazaniu:

- bezsenność nieorganiczna;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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.

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

- F51.0 - Bezsenność nieorganiczna

Źródło: <http://jgp.uhc.com.pl/doc/96.5/icd10/F51.0.html> [dostęp: 03.12.2024 r.]

#### Etiopatogeneza

Etiopatogeneza bezsenności nie jest do końca poznana. W publikacji Heitzman 2021 wskazano na predyspozycje genetyczne do ujawniania się objawów oraz istotnej roli stresu i wydarzeń życiowych. Zwrócono uwagę, iż bezsenność może mieć przyczynę w gwałtownych wahaniami nastroju i być efektem stosowanych leków. W modelu patogenetycznym stwierdzono również poprzedzające występowanie chorób somatycznych, neurologicznych, przewlekłych zespołów bólowych, zaburzeń oddychania i dolegliwości motorycznych. Wskazano na istotne znaczenie stosowania leków: kortykosteroidów, bronchodylatorów (agonistów receptora b) czy agonistów dopaminy, a także substancji psychoaktywnych: alkoholu, kofeiny, nikotyny, teofiliny, oraz na doniesienia, że niewłaściwie stosowane leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) i inne atypowe, mogą się przyczyniać do bezsenności. Na podstawie praktyki klinicznej stwierdzono, że znaczenie ma również pora ordynowania tych leków w ciągu dnia. Współwystępowanie bezsenności z depresją wskazano jako jeden z przykładów współchorobowości (ang. comorbidity), natomiast mimo znacznego problemu, jaki stanowi bezsenność w obrazie depresji, nie jest ona u wszystkich pacjentów diagnozowana - powszechne jest przyjmowanie rozpoznania epizodu depresji i pomijanie rozpoznania bezsenności, a przyczyną jest traktowanie zaburzeń snu jako oczywistego objawu depresji i pomijanie diagnozy bezsenności jako odrębnej jednostki chorobowej.

W publikacji Siemiński 2019 I opisano podstawowe rodzaje bezsenności. AASM (American Academy of Sleep Medicine) wprowadziło m.in. rozróżnienie uzależnione od czasu trwania objawów. Jako bezsenność krótkotrwałą zdefiniowano problemy ze snem występujące przez okres krótszy niż trzy miesiące. Bezsenność trwającą ponad trzy miesiące określono mianem przewlekłej. Poza podziałem uzależnionym od czasu trwania objawów wyodrębniono podtypy bezsenności zależnie od obrazu klinicznego lub mechanizmu patologicznego:

- bezsenność psychofizjologiczną - zaburzenie behawioralne, kładzenie się spać prowokuje nadmierne pobudzenie utrudniające zasypianie;
- bezsenność reaktywną - problemy ze snem pojawiające się gwałtownie w reakcji na konkretny czynnik zewnętrzny, np. stres;
- bezsenność paradoksalną - polega na rozbieżności między skargami pacjenta a obiektywnymi miarami snu;
- bezsenność związaną z niewłaściwą higieną snu - pojawia się wskutek zachowań pacjenta zaburzających prawidłowy rytm snu i czuwania, np. nieregularne pory zasypiania i budzenia się, przyjmowanie substancji stymulujących w godzinach wieczornych (kofeiny, alkoholu, nikotyny), zbyt długie i zbyt późne drzemki, angażowanie się w pobudzające aktywności intelektualne lub fizyczne w godzinach wieczornych;
- bezsenność wtórną od przyjmowanych leków lub substancji psychoaktywnych - pojawia się w wyraźnym związku czasowym z przyjmowaniem, zatruciem lub odstawieniem leku lub innej substancji;
- bezsenność w przebiegu chorób somatycznych bądź psychicznych - jest objawem lub konsekwencją objawów innej choroby. O bezsenności jako objawie można mówić w przypadku depresji lub zaburzeń lękowych. Pojawia się również jako konsekwencja zmian neurodegeneracyjnych w schorzeniach neurologicznych (np. w chorobie Alzheimera). Wybudzenia śródnocne mogą wynikać z bólu w przebiegu zapalnych chorób stawów, z nykturii u pacjentów z niewydolnością krążenia, jak również obturacyjnego bezdechu sennego;



- bezsenność idiopatyczną - bezsenność zaczynająca się od wczesnego dzieciństwa i trwająca w dorosłości, bez uchwytniej przyczyny zewnętrznej ani bez wykrywalnego podłoża neurologicznego.

### Epidemiologia

Badania wykazały, że 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. *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: Raport AOTMiT nr OT.4311.26.2020

### Leczenie

W publikacji Siemiński 2019 II wyróżniono 2 rodzaje metod leczenia bezsenności – nefarmakologiczne i farmakologiczne:

#### Leczenie nefarmakologiczne

*Celowaną terapią I rzutu w bezsenności według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań Snu (ESRS, European Sleep Research Society) jest poznawczo-behawioralna terapia (ang. cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I). Terapia poznawczo-behawioralna należy do zadań psychologów — psychoterapeutów, którzy dodatkowo uzyskali kompetencje pozwalające prowadzić terapię bezsenności. W warunkach praktyki lekarskiej można jednak próbować wdrożyć niektóre elementy tej terapii. Obejmuje ona obszary:*

- *psychoedukacja w zakresie higieny snu - zbiór zasad dotyczących zachowania pacjenta oraz warunków, w jakich żyje, a które mają ułatwić prawidłowy sen. Psychoedukacja polega na przedstawianiu pacjentom tych zasad i motywowaniu do ich wdrożenia;*
- *terapia relaksacyjna - polega na ćwiczeniu z pacjentem technik pozwalających na redukcję odczuwanego napięcia (np. technik medytacyjnych);*
- *restrykcja snu i kontrola bodźców - polega na ograniczaniu czasu spędzanego przez pacjenta w łóżku niemal wyłącznie do spania, tak by osiągnąć wydajność snu (stosunek czasu snu do czasu spędzonego w łóżku) na poziomie około 80–85%. W przypadku wydajności snu mniejszej niż 80% czas spędzany w łóżku należy zredukować o 15–30 minut, pamiętając, że minimalny czas spędzany w łóżku powinien się wahać między 4 a 6 godzin. W przypadku wydajności snu sięgającej powyżej 85% czas spędzany w łóżku można wydłużyć o 15–30 minut. Wydłużanie lub skracanie czasu spędzanego w łóżku należy wprowadzać w odstępach tygodniowych. Praktycznie niezbędnym elementem takiej terapii jest prowadzony przez pacjenta dzienniczek snu. Kontrola bodźców to metoda mająca na celu wytworzenie jednoznacznego skojarzenia snu z sypialnią oraz przywrócenie prawidłowego dobowego schematu zasypiania i budzenia się*
- *terapia poznawcza - ma na celu wyeliminowanie utrudniających osiągnięcie, a także utrzymanie prawidłowego rytmu snu i czuwania przekonań oraz zachowań pacjenta, dotyczących snu i bezsenności.*

#### Leczenie farmakologiczne

*W większości przypadków leczenie farmakologiczne nie eliminuje przyczyny zaburzenia, natomiast zawsze wiąże się z ryzykiem uzależnienia. Leczenie farmakologiczne bezsenności sprowadza się do leków wpływających na receptor typu A kwasu gamma-amino masłowego (GABA-A) i niektórych leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym.*

- *Benzodiazepiny (agoniści receptora GABA-A) oraz agoniści receptora benzodiazepinowego (zopiklon, zaleplon, zolpidem i eszopiklon) są zalecane w krótkotrwałym leczeniu bezsenności.*

- Kolejna grupa leków do stosowania w farmakoterapii przewlekłej bezsenności to leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym (m.in. doksepina, trazodon).
- Lekiem często rozważanym w terapii bezsenności jest melatonina. Ze względu na niewielki wpływ wywierany przez melatoninę nie jest ona jednak zalecana do stosowania w terapii bezsenności.
- W terapii bezsenności z zaburzeniami inicjacji snu przez AASM zalecany jest również ramelteon — agonista receptorów melatoniny. Obecnie nie jest dostępny w Europie i nie pojawia się w europejskich zaleceniach terapii bezsenności.
- W przypadku bezsenności możliwe jest również zastosowanie antagonistów oreksyny. Taką cząsteczką jest m.in. dopuszczony do stosowania w USA suvoreksant. AASM zaleca stosowanie tego leku w terapii bezsenności z trudnościami z utrzymaniem snu.

Szczegółowy opis aktualnego postępowania medycznego przedstawiono w rozdz. 6.

### 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 II).

W kilku meta-analizach 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: Raport AOTMiT nr OT.4311.26.2020

## 3.2. Liczebność populacji

### Liczebność na podstawie danych epidemiologicznych

Na podstawie danych z bazy SWIAD z lat 2019-2023, oszacowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem F51.0 – Bezsenność nieorganiczna w roku 2024. Potencjalna populacja docelowa oszacowana na podstawie może wynosić 33606 pacjentów rocznie.

### Liczebność populacji wskazana w zleceniu MZ

Dla produktu leczniczego Quviviq w przedmiotowym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację.

### Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania m.in. informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja, w ramach niniejszego raportu, zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianym wskazaniu. Otrzymano jedną opinię, dr hab. n. med., prof. UM Dominika Strzeleckiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. Psychiatrii.

Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	dr hab. n. med., prof. UM Dominik Strzelecki Konsultant Wojewódzki w dz. Psychiatrii
<p>Proszę oszacować liczbę osób w Polsce ze wskazaniem podanym na początku formularza i liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku. Następnie proszę określić przybliżoną liczbę lub odsetek osób z danym wskazaniem, u których technologie wskazane na początku formularza</p>	<p>Szacunkowo populacja spełniająca w Polsce kryteria bezsenności organicznej wynosi 2,2 mln, zakładając dostępność innych metod, przyzwyczajenie lekarzy i pacjentów do ich stosowania, początkową populację, która korzystałaby z daridoreksantu szacuję na maksymalnie kilkadziesiąt tysięcy osób po kilku latach od wprowadzenia leku. Zaznaczam, że jest to oszacowanie własne. [przypis analityka Agencji: formularz dotyczył bezsenności nieorganicznej]</p>

Pytanie	dr hab. n. med., prof. UM Dominik Strzelecki Konsultant Wojewódzki w dz. Psychiatrii
byłyby stosowane. Proszę podać źródła lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	
Proszę podać wszystkie wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanych technologii medycznych. Dla wskazania wymienionego na początku formularza proszę oszacować dla populacji w Polsce: chorobowość, zapadalność. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	<i>Wartości te różnią się w różnych publikacjach, najczęściej spotykana chorobowość bezsenności nieorganicznej wynosi około 6% populacji. [Rémi J, Pollmächer T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. Dtsch Arztebl Int. 2019 Oct 11;116(41):681-688. doi: 10.3238/arztebl.2019.0681]. Nie znalazłem wartości zapadalności i nie potrafię w wiarygodny sposób oszacować tej wartości.</i>

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Quviviq nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Produkt leczniczy Quviviq został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej na terenie EU 29 kwietnia 2022r.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Quviviq

Nazwa leku	Quviviq (daridoreksant)
Podmiot odpowiedzialny	Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Postać i droga podania	Tabletka powlekana (tabletki), podanie doustne
Klasyfikacja	kod ATC: N05CJ03; psycholeptyki, antagoniści receptora oreksyny
Wskazania	Produkt leczniczy Quviviq jest wskazany w leczeniu <b>dorośli</b> pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletka 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. Leczenie można przerwać bez konieczności wcześniejszego zmniejszenia dawki.
Przeciwwskazania i środki ostrożności	<p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>Narkolepsja;</li> <li>Podawanie jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.</li> </ul> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Pacjenci w podeszłym wieku:</i> Ze względu na ogólne ryzyko wystąpienia upadków u osób w podeszłym wieku należy ostrożnie stosować daridoreksant w tej populacji, chociaż badania kliniczne nie wykazały wzrostu częstości takich zdarzeń w grupie pacjentów przyjmujących daridoreksant w porównaniu z grupą placebo. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego QUVIVIQ u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej populacji pacjentów są ograniczone.</li> <li><i>Działania depresyjne na OUN:</i> Ponieważ daridoreksant działa poprzez zmniejszenie czuwania, należy ostrzec pacjentów przed ryzykiem związanym z podejmowaniem potencjalnie niebezpiecznych czynności, prowadzenia pojazdów lub obsługi ciężkich maszyn, zwłaszcza podczas pierwszych kilku dni leczenia, chyba że czują się oni w pełni czujni. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego przepisywania QUVIVIQ z produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN ze względu na potencjalne działanie addycyjne, a także rozważyć dostosowanie dawki albo QUVIVIQ, albo stosowanych depresantów OUN. Należy ostrzec pacjentów przed pić alkoholu podczas leczenia produktem QUVIVIQ.</li> <li><i>Paraliż senny, omamy i objawy katapleksjopodobne:</i> Podczas przyjmowania daridoreksantu, głównie w pierwszych tygodniach leczenia, może wystąpić paraliż senny (porażenie przysenne), niemożność poruszania się lub mówienia przez kilka minut w czasie przejścia ze snu do stanu czuwania oraz omamy hipnagogiczne/hipnopompiczne (omamy towarzyszące zasypianiu/przebudzeniu), w tym realistyczne i niepokojące wizje. Objawy podobne do łagodnej katapleksji zgłaszano podczas stosowania podwójnych antagonistów receptorów oreksynowych. Lekarze przepisujący produkt QUVIVIQ powinni wyjaśnić pacjentom charakter tych zdarzeń. W razie wystąpienia takich zdarzeń należy przeprowadzić dalszą ocenę pacjenta i, w zależności od charakteru i nasilenia zdarzeń, rozważyć przerwanie leczenia.</li> <li><i>Nasilenie depresji i myśli samobójcze:</i> U pacjentów z depresją leczonych lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu nasennym odnotowano nasilenie depresji i myśli oraz prób samobójczych. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych</li> </ul>

	<p>o działaniu nasennym, produkt QUVIVIQ należy podawać przy zachowaniu ostrożności u pacjentów wykazujących objawy depresji.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Pacjenci ze współistniejącymi chorobami psychicznymi:</i> Daridoreksant nie był badany u pacjentów z ciężką POChP (przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) (FEV<sub>1</sub> &lt;40% przewidywanego). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego QUVIVIQ pacjentom z ciężką postacią POChP.</li><li>• <i>Możliwość nadużywania i uzależnienia:</i> Pacjenci nadużywający lub uzależnieni od alkoholu lub innych substancji w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko nadużywania produktu leczniczego QUVIVIQ, dlatego należy ich dokładnie monitorować.</li><li>• <i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego.</li></ul>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Daridoreksant jest podwójnym antagonistą receptorów oreksynowych, działającym zarówno na receptor oreksyny 1, jak i receptor oreksyny 2 i równie silnie w obu przypadkach. Neuropeptydy oreksyny (oreksyna A i oreksyna B) działają na receptory oreksyny, promując stan czuwania. Daridoreksant antagonizuje aktywację receptorów oreksynowych poprzez neuropeptydy oreksyny i w konsekwencji zmniejsza wybudzenie, pozwalając na zaśnięcie, przy tym nie zmieniając proporcji faz snu (ocenianej za pomocą zapisu elektroencefalograficznego u gryzoni lub polisomnografii u pacjentów z bezsennością).</p>

Źródło: Quviviq ChPL; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq#overview>

## **4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Lek Quviviq, zawierający substancję czynną daridoreksant, w postaci tabletek 50 mg, nie był oceniany przez Agencję.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Stanowiska ekspertów klinicznych**

Pytanie	dr hab. n. med., prof. UM Dominik Strzelecki Konsultant Wojewódzki w dz. Psychiatrii
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p><i>Bezsennaść nieorganiczna jest często występującym zaburzeniem psychicznym, dotyczącym około 6% dorosłej populacji. Zaburzenie to bardzo niekorzystnie wpływa na samopoczucie i codzienne funkcjonowanie, zmniejszając produktywność osób nim dotkniętych. Substancje o oreksynowym mechanizmie działania (jak daridoreksant) uznawane są za bezpieczniejsze niż leki benzodiazepinowe oraz tzw. leki Z (zolpidem, zopiklon i zaleplon), uważa się, że w przeciwieństwie do wymienionych badania daridoreksantu nie wykazały potencjału uzależniającego i jego stosowanie nie zaburza tak wyraźnie fizjologicznych mechanizmów odpowiadających za indukcję snu, przy jednocześnie zachowanej wysokiej skuteczności. Obecne zalecenia europejskie wskazują, że antagoniści receptora oreksyny (w tym daridoreksant) mogą być stosowani przez okres do 3 miesięcy w leczeniu bezsenności, w niektórych przypadkach można rozpocząć długoterminowe leczenie zaburzeń bezsenności antagonistami receptora oreksyny, a zalety i wady należy omówić indywidualnie [Riemann D, Espie CA, Altena E, i wsp.. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023 Dec;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035].</i></p> <p><i>Substancja ta jest zaaprobowana przez EMA (29.04.2022) i FDA (1.07.2022) na podstawie wyników 2 wielośrodkowych badań klinicznych (III fazy).</i></p> <p><i>Trzeba dodać, że mimo tego, że w czasie prowadzenia badań klinicznych nie zaobserwowano występowania cech uzależnienia fizycznego (np. zespołu abstynencyjnego), daridoreksant jest substancją kontrolowaną w Stanach Zjednoczonych (Wykaz/Schedule IV) ze względu na potencjalne ryzyko niewłaściwego użycia/nadużycia i uzależnienia. Ryzyko nadużywania i niewłaściwego użycia wiąże się z efektem senności i może być wykorzystywane do odurzania się, natomiast uzależnienie w tym przypadku dotyczy głównie wymiaru psychologicznego, często obecnego w przypadku stosowania wszystkich substancji stosowanych w leczeniu bezsenności, wynika to z lęku przed bezsennością i nieprzespaną nocą.</i></p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p><i>Nie dysponuję informacjami jaki jest koszt terapii z wykorzystaniem daridoreksantu. Dane z innych krajów wskazują, że jest to leczenie kosztowne. Konieczna będzie bardziej szczegółowa analiza w oparciu o propozycje producenta dla płatnika polskiego.</i></p>
<p>Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.</p>	<p><i>Ze względu na znacznie rozpowszechnienie bezsenności w populacji ogólnej i związanymi z nią konsekwencjami (znaczny dyskomfort, zaburzenia funkcjonowania w ciągu dnia, często o znacznym nasileniu i poważnych konsekwencjach) populacja nią dotknięta poszukuje terapii i wg moich obserwacji najczęściej w Polsce jest leczona z użyciem obciążającej terapii farmakologicznej z wykorzystaniem benzodiazepin oraz tzw. leków Z (zolpidem, zopiklon, eszopiklon i zaleplon), które poważnie uzależniają i są zalecane jedynie w leczeniu krótkoterminowym. Objawy bezsenności posiadają tendencję do utrwalania się, stosowanie leków uzależniających tę sytuację komplikuje i prowadzi często do niekorzystnego zdrowotnie zjawiska wieloletniego nadużywania tych leków. Bezpośrednie i pośrednie koszty bezsenności (całościowo) są szacowane w Stanach Zjednoczonych na ok. 100 miliardów dolarów, w tym około 31 miliardów dolarów kosztów wypadków w pracy z powodu konsekwencji bezsenności [Taddei-Allen P. Economic burden and managed care considerations for the treatment of insomnia. Am J Manag Care. 2020 Mar;26(4 Suppl):S91-S96. doi: 10.37765/ajmc.2020.43008].</i></p> <p><i>Do opcji korzystniejszych, które są dostępne na rynku, szczególnie zalecane są leki przeciwdepresyjne o właściwościach nasennych jak np. trazodon, mirtazapina, mianseryna, agomelatyna i doksepina, te leki są obecnie opcją farmakologiczną z wyboru. Część pacjentów przyjmuje nasennie leki należące do grupy leków przeciwpsychotycznych, wśród nich nie brakuje substancji działających nasennie, jak np. kwetiapina, chlorprotyksen, tiapryd czy podobne, rzadziej stosowane. Do innych substancji należą hydroksyzyna, prometazyna i doksylamina jednak ich działanie polega głównie na indukcji senności (działanie na receptor H1), a wpływ na architekturę snu jest niekorzystny, to znaczy indukowany sen jest inny (niższej jakości) niż sen fizjologiczny.</i></p> <p><i>Pacjenci w celu uzyskania lepszego snu sięgają również po preparaty OTC, w tym ziołowe, jak również, co martwi szczególnie, alkohol. Z powyższych powodów rekomenduję refundację technologii ze środków publicznych, zyskamy dzięki temu nową opcję terapeutyczną leczenia bezsenności, która oceniana jest jako skuteczna, bezpieczna i działająca w kierunku przywrócenia prawidłowej architektury snu.</i></p>

Pytanie	dr hab. n. med., prof. UM Dominik Strzelecki Konsultant Wojewódzki w dz. Psychiatrii
Proszę wskazać na podstawie jakich czynników dobiera się jedną z wnioskowanych technologii medycznych u chorych pacjentów, która z technologii powinna być stosowana jako technologia pierwszego wyboru?	Wyboru dokonuje się na podstawie dokładnej diagnostyki i różnicowania (bezsenność przygodna/przewlekła, nieorganiczna/organiczna), następnie dobiera się metodę korzystając z EBM, dla przykładu warto przytoczyć europejski konsensus pod kierownictwem naukowców z Freiburga: [Riemann D, Espie CA, Altena E, i wsp.. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023 Dec;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035].
Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Przy każdej podanej technologii proszę określić przybliżony odsetek pacjentów (leczonych we wskazaniu określonym na początku formularza), u których stosowana jest dana technologia. Jeżeli jedną z opcji postępowania w rozpatrywanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., również proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.	Nie znam wyników badań epidemiologicznych w tym zakresie. Moje szacunki wskazują, że większość pacjentów nie leczy się, stosuje metody o wątpliwej skuteczności (np. preparaty ziołowe), szkodliwe (alkohol, THC) lub przyjmuje leki niezalecane – benzodiazepiny i leki z grupy Z. Mniejszość stosuje leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub antyhistaminowe (np. hydroksyzyna) o właściwościach nasennych. Relatywnie znikomy odsetek stosuje metody psychoterapeutyczne. Pacjenci z bezsennością nieorganiczną najrzadziej stosują metody zalecane przez specjalistów w tej dziedzinie.
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja, itp., jeśli dotyczy).	Żeby osiągnąć „zastąpienie” niekorzystnych metod leczenia bezsenności oprócz refundacji, należy zaplanować akcje edukacyjne skierowane do lekarzy i pacjentów, wyjaśniające przewagi tej metody nad metodami, które mają się świetnie, jak benzodiazepiny i leki z grupy Z (obie grupy bardzo popularne choćby w POZ). Właśnie leki z tych grup powinny być zastępowane opcjami znacznie bezpieczniejszymi, w tym daridoreksantem.
Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.	Cena najtańszych leków przeciwdepresyjnych (mianseryna, trazodon), sedujących (hydroksyzyna), benzodiazepin i leków Z jest porównywalna, wynosi od kilku do około 30 PLN.
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Proszę podać krótkie uzasadnienie i odpowiednie referencje bibliograficzne	Oceniając potencjał samej indukcji snu najskuteczniejsze wydają się leki niezalecane w bezsenności organicznej, czyli leki z grupy benzodiazepin i tzw. leki Z. W dłuższym okresie używanie ich jest szkodliwe.



Pytanie	dr hab. n. med., prof. UM Dominik Strzelecki Konsultant Wojewódzki w dz. Psychiatrii
<b>Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Proszę podać referencje bibliograficzne wytycznych.</b>	<p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p><i>Rekomendowaną metodą z wyboru, ze względu na niskie ryzyko objawów niepożądanych, duże bezpieczeństwo stosowania oraz przywracanie naturalnych mechanizmu snu jest psychoterapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBT-I), należy uznać ją całościowo jako optymalną. Nie zawsze jednak może być wykorzystywana, jej działanie oczekiwane jest po dłuższym czasie, wymaga zaangażowania profesjonalnego personelu, którego brakuje (dostępność metody jest obecnie w Polsce znikoma). W ostatnich latach opracowywane są cyfrowe metody psychoterapeutyczne (dCBT-I) oraz inne metody terapeutyczne, jak tzw. terapie „trzeciej fali”, takie jak mindfulness czy terapia akceptacji i zaangażowania (ACT).</i></p> <p><i>Leki przeciwdepresyjne o działaniu nasennym (trazodon, mianseryna, mirtazapina, agomelatyna) stanowią rekomendowaną metodą farmakologiczną, zalecana po wyczerpaniu możliwości psychoterapeutycznych. W polskich warunkach uzyskanie psychoterapii bezsenności jest utrudnione (i kosztowne poza placówkami NFZ), ponadto część pacjentów nastawiona jest do metody niechętnie, stąd należałoby dążyć, żeby wymienione leki zastępowały dużo szkodliwsze metody farmakologiczne i pozafarmakologiczne (alkohol, THC).</i></p> <p><i>[Riemann D, Espie CA, Altena E, i wsp.. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023 Dec;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035].</i></p>

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 06.12.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- American Academy of Sleep Medicine (<https://aasm.org/>);
- European Sleep Research Society (<https://esrs.eu>);
- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<https://psychiatria.org.pl/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

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 2024r., AfS 2023 oraz BSA 2023). 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 opisano proces zmiany leczenia między różnymi klasami substancji lub wewnątrz tej samej klasy substancji, (w tym podwójnych antagonistów receptora oreksyny). W ramach wyszukiwania odnaleziono także wytyczne dot. terapii nefarmakologicznych oraz wytyczne dotyczące pacjentów z nowotworami, natomiast zdecydowano się ich nie opisywać ze względu na specyficzne grupy pacjentów. Odnaleziono również często cytowane wytyczne AASM, których nie uwzględniono ze względu na rok publikacji (2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTBS/PTMR/PTP 2023 (Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia bezsenności osób w starszym wieku.</b></p> <p><u>Leczenie bezsenności u osób po 65. r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie schorzeń współwystępujących z bezsennością z wykorzystaniem metod nefarmakologicznych i farmakologicznych, jeśli są wskazane, zgodnie z zaleceniami leczenia dla danego schorzenia.</li> <li>• Interwencje nefarmakologiczne obejmujące ogólne interwencje prozdrowotne z naciskiem na dostosowaną do wieku aktywność fizyczną oraz specyficzne interwencje stosowane w terapii poznawczo-behawioralnej bezsenności.</li> <li>• Po starannej ocenie wskazań i przeciwwskazań możliwe jest zastosowanie leków zalecanych do farmakoterapii bezsenności osób po 65 r.ż.</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W terapii tej grupy pacjentów obok leków zarejestrowanych w Europie do leczenia bezsenności, do których zalicza się wybrane pochodne benzodiazepiny i niebenzodiazepinowe leki nasenne, stosowane są off-label inne grupy leków używane w terapii zaburzeń psychicznych.</li> <li>• Ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa terapii w leczeniu bezsenności u osób w wieku powyżej 55 lat zalecana jest też melatonina w formie o przedłużonym uwalnianiu.</li> </ul> <p><u>Leki zarejestrowane do leczenia bezsenności w Polsce:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niebenzodiazepinowe leki nasenne (w wypadku osób starszych należy stosować ½ zalecanej dawki, a stosowanie tej grupy leków ze względu na zwiększone ryzyko upadków powinno być ograniczone do sytuacji, gdy nasilenie bezsenności uniemożliwia codzienne funkcjonowanie lub powoduje dotkliwe cierpienie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eszopiklon;</li> <li>○ Zaleplon;</li> <li>○ Zolpidem;</li> <li>○ Zopiklon;</li> </ul> </li> <li>• Pochodne benzodiazepiny (lekiem z tej grupy zarejestrowanym do krótkotrwałego leczenia bezsenności jest także midazolam. Ze względu na silne działanie, szybki rozwój tolerancji i wysokie ryzyko rozwoju ciężkiego uzależnienia należy unikać stosowania midazolamu w leczeniu bezsenności. Pozostałe leki z tej</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>grupy też są względnie przeciwwskazane u starszych osób, a w razie konieczności ich podania należy stosować ½ zalecanej dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estazolam;</li> <li>○ Lormetazepam;</li> <li>○ Nitrazepam;</li> <li>○ Temazepam;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Melatonina o przedłużonym uwalnianiu;</li> <li>○ <b>Daridoreksant</b>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, które poza zarejestrowanymi wskazaniami są wykorzystywane off-label w leczeniu bezsenności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Agomelatyna;</li> <li>○ Amitryptylina;</li> <li>○ Doksepina (zarejestrowana do leczenia bezsenności w Stanach Zjednoczonych, zalecana dawka dla osób po 65. r.ż. to 3 mg, dla pozostałych pacjentów 6 mg.);</li> <li>○ Mianseryna;</li> <li>○ Mirtazapina;</li> <li>○ Trazodon;</li> </ul> </li> <li>• Leki przeciwpsychotyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chlorprotyksen;</li> <li>○ Lewomepromazyna;</li> <li>○ Olanzapina;</li> <li>○ Prometazyna;</li> <li>○ Promazyna;</li> <li>○ Kwetiapina;</li> </ul> </li> <li>• Inne leki psychotropowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hydroksyzyna;</li> <li>○ Pregabalina;</li> <li>○ Gabapentyna;</li> <li>○ Tiagabina;</li> </ul> </li> <li>• Preparaty bez recepty: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Melatonina;</li> <li>○ L-tryptofan;</li> <li>○ Difenhydramina;</li> <li>○ Doksylamina;</li> <li>○ Waleriana.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>  <i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>
ESRS/EIN 2023 (Europa)	<p><b>Wytyczne „European Insomnia Guideline” dotyczą diagnostyki i leczenia bezsenności.</b>  <u>Uwagi dotyczące leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia snu powinny być aktywnie leczone w każdym przypadku ich wystąpienia (A).</li> <li>• W przypadku występowania chorób współistniejących, ocena kliniczna powinna decydować o tym czy w pierwszej kolejności zostanie podjęte leczenie bezsenności czy choroby współistniejącej, czy też leczenie obu chorób jednocześnie (A).</li> </ul> <p><u>CBT-I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBT-I powinna być stosowana jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu bezsenności u osób dorosłych w każdym wieku, niezależnie od chorób współistniejących (A).</li> <li>• CBT-I może być prowadzona osobiście lub zdalnie (A).</li> <li>• Ograniczenie snu i kontrola bodźców są najbardziej aktywnymi składnikami CBT-I (B).</li> </ul> <p><u>Interwencje farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja farmakologiczna może zostać zaproponowana, jeśli CBT-I nie jest skuteczna (A).</li> <li>• BZ (benzodiazepiny) i BZRA (agoniści receptora benzodiazepinowego) mogą być stosowane w krótkoterminowym leczeniu bezsenności (≤ 4 tygodnie) (A).</li> <li>• W niektórych przypadkach można rozpocząć długotrwałe leczenie (off-label) BZ lub BZRA, codziennie lub najlepiej z przerwami, a zalety i wady należy omówić indywidualnie (B).</li> <li>• Niskie dawki uspokajających leków przeciwdepresyjnych mogą być brane pod uwagę (stosowanie off-label) w krótkoterminowym leczeniu bezsenności. Należy dokładnie rozważyć przeciwwskazania (B).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W niektórych przypadkach można rozpocząć długoterminowe leczenie bezsenności (bez chorób współistniejących; stosowanie off-label) uspokajającymi lekami przeciwdepresyjnymi w małych dawkach, a zalety i wady należy omówić indywidualnie (B).</li> <li><b>Antagoniści receptora oreksyny</b> mogą być stosowane przez okres do 3 miesięcy w leczeniu bezsenności (A).</li> <li>W niektórych przypadkach można rozpocząć długotrwałe leczenie zaburzeń bezsenności <b>antagonistami receptora oreksyny</b>, a zalety i wady należy omówić indywidualnie (A)</li> <li>Ze względu na niewystarczające dowody i możliwe ryzyko, leki przeciwhistaminowe nie są zalecane w leczeniu bezsenności (A)</li> <li>Z powodu niewystarczających dowodów i w świetle ich skutków ubocznych, leki przeciwpsychotyczne nie są zalecane w leczeniu bezsenności (A)</li> <li>Melatonina (o szybkim uwalnianiu, dostępna bez recepty lub na receptę) ogólnie nie jest skuteczna w leczeniu bezsenności (A), jeśli nie występują czynniki okołodobowe.</li> <li>Długotrwałe leczenie bezsenności melatoniną o przedłużonym uwalnianiu (ang. prolonged-release, PR) (u pacjentów w wieku &gt; 55 lat) przez okres do 3 miesięcy może być skuteczne w niektórych przypadkach (B).</li> </ul> <p><b>Inne terapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leki ziołowe/fitoterapie nie są zalecane w leczeniu bezsenności ze względu na niewystarczające dowody (A). Terapia światłem i ćwiczenia fizyczne mogą być przydatne jako terapie wspomagające CBT-I (B).</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania:</i> ESRS przekazało 1000 EUR na sfinansowanie korekty w języku angielskim przed złożeniem JSR (Journal of Sleep Research). Poza tym wsparcie finansowe nie było dostępne.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji:</i> przeglądy systematyczne/meta-analizy badań RCT – poziom dowodów 1a, stopień rekomendacji A; jedno wysokiej jakości badanie RCT - poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji A; „zasada wszystko albo nic” (ang. “all or nothing principle”) - poziom dowodów 1c, stopień rekomendacji B; przegląd systematyczny wysokiej jakości badań kohortowych - poziom dowodów 2a, stopień rekomendacji B; jedno badanie kohortowe/RCT o odpowiedniej strukturze, ale umiarkowanej jakości danych - poziom dowodów 2b, stopień rekomendacji B; badania mające na celu ustalenie punktów końcowych dla skuteczności leczenia w danej chorobie (ang. outcome research studies) - poziom dowodów 2c, stopień rekomendacji B; jeden przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych - poziom dowodów 3a, stopień rekomendacji B; jedno badanie kliniczno-kontrolne - poziom dowodów 3b, stopień rekomendacji B; serie przypadków/kohorty lub badania kliniczno-kontrolne umiarkowanej jakości - poziom dowodów 4, stopień rekomendacji C; opinie ekspertów, itp. - poziom dowodów 5, stopień rekomendacji D.</p>												
<p><b>EAN 2024 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne „Updated Insomnia Guidelines” dotyczą diagnostyki i leczenia bezsenności – zaktualizowane wytyczne.</b></p> <p>Aktualizacji uległy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benzodiazepiny (A), agoniści receptora benzodiazepinowego (A) i leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym w małych dawkach (B) mogą być stosowane w krótkotrwałym leczeniu bezsenności (≤4 tygodnie). Dłuższe leczenie tymi substancjami może być rozpoczęte w niektórych przypadkach, biorąc pod uwagę zalety i wady (B);</li> <li>DORA można stosować w leczeniu krótkoterminowym (≤ 12 tygodni) (A) oraz przez okres do 3 miesięcy lub dłużej w niektórych przypadkach (A), podczas gdy melatonina o przedłużonym uwalnianiu jest zalecana przez okres do 3 miesięcy tylko u osób w wieku &gt; 55 lat (B);</li> <li>Leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne, melatonina o szybkim uwalnianiu, ramelteon i fitoterapeutyki nie są zalecane w leczeniu bezsenności (A);</li> </ul> <p>Jeżeli CBTi nie jest skuteczna lub możliwa, wytyczne zalecają krótkoterminową terapię (≤4 tygodnie) benzodiazepinami, agonistami receptora benzodiazepinowego, <b>daridoreksantem (DORA)</b> lub uspokajającymi lekami przeciwdepresyjnymi w niskich dawkach.</p> <p>Leczenie farmakologiczne w przypadku braku skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej:</p> <table border="1" data-bbox="375 1512 1444 1848"> <thead> <tr> <th data-bbox="375 1512 646 1624">DORA</th> <th data-bbox="646 1512 909 1624">Benzodiazepiny i agoniści receptora benzodiazepinowego</th> <th data-bbox="909 1512 1173 1624">melatonina o przedłużonym uwalnianiu</th> <th data-bbox="1173 1512 1444 1624">leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym w małych dawkach (off-label)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="375 1624 646 1691">Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (A)</td> <td data-bbox="646 1624 909 1691">Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (A)</td> <td data-bbox="909 1624 1173 1691">Ne ma zastosowania</td> <td data-bbox="1173 1624 1444 1691">Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (B)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1691 646 1848">Długoterminowe (do 3 miesięcy) (A) lub dłużej (&gt;3 miesięcy) na zasadzie indywidualnej (A)</td> <td data-bbox="646 1691 909 1848">Długoterminowe (&gt;4 tygodnie) w niektórych przypadkach (B)* (off-label)</td> <td data-bbox="909 1691 1173 1848">Długoterminowe (≤3 miesiące) u pacjentów w wieku &gt;55 lat (B)</td> <td data-bbox="1173 1691 1444 1848">Długoterminowe (&gt;4 tygodnie) u pacjentów bez chorób współistniejących, w niektórych przypadkach (B)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania:</i> Idorsia Pharmaceuticals US Inc.</p> <p><i>Stopień rekomendacji:</i> A - „bardzo silna” rekomendacja; B - „silna” rekomendacja; N/A - nie ma zastosowania.</p>	DORA	Benzodiazepiny i agoniści receptora benzodiazepinowego	melatonina o przedłużonym uwalnianiu	leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym w małych dawkach (off-label)	Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (A)	Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (A)	Ne ma zastosowania	Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (B)	Długoterminowe (do 3 miesięcy) (A) lub dłużej (>3 miesięcy) na zasadzie indywidualnej (A)	Długoterminowe (>4 tygodnie) w niektórych przypadkach (B)* (off-label)	Długoterminowe (≤3 miesiące) u pacjentów w wieku >55 lat (B)	Długoterminowe (>4 tygodnie) u pacjentów bez chorób współistniejących, w niektórych przypadkach (B)
DORA	Benzodiazepiny i agoniści receptora benzodiazepinowego	melatonina o przedłużonym uwalnianiu	leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym w małych dawkach (off-label)										
Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (A)	Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (A)	Ne ma zastosowania	Krótkoterminowe (≤4 tygodnie) (B)										
Długoterminowe (do 3 miesięcy) (A) lub dłużej (>3 miesięcy) na zasadzie indywidualnej (A)	Długoterminowe (>4 tygodnie) w niektórych przypadkach (B)* (off-label)	Długoterminowe (≤3 miesiące) u pacjentów w wieku >55 lat (B)	Długoterminowe (>4 tygodnie) u pacjentów bez chorób współistniejących, w niektórych przypadkach (B)										
<p><b>NHS 2024 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia krótko- i długotrwałej bezsenności.</b></p> <p>W przypadku długotrwałej bezsenności (&gt;3 mies.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy udzielić porady dotyczącej higieny snu.</li> </ul>												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli bezsenność jest spowodowana lękiem lub depresją, należy rozważyć potrzebę leczenia tych stanów i/lub CBT.</li> <li>• Należy zaproponować terapię poznawczo-behawioralną bezsenności (CBT-I) jako leczenie pierwszego rzutu w przewlekłej bezsenności. Dostępne są programy CBTi stacjonarne i zdalne.</li> <li>• W długoterminowym leczeniu bezsenności należy unikać terapii farmakologicznej, natomiast: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku niektórych osób z ciężkimi objawami lub zaostrzeniem bezsenności można rozważyć krótkie stosowanie leku nasennego (najlepiej krótsze niż 1 tydzień) jako tymczasowe uzupełnienie leczenia behawioralnego i poznawczego. Nie należy przepisywać pacjentom długotrwałego leczenia hipnotycznego.</li> <li>○ U osób w wieku powyżej 55 lat z utrzymującą się bezsennością można rozważyć leczenie melatoniną o zmodyfikowanym uwalnianiu (zalecany początkowy czas trwania leczenia wynosi 3 tygodnie. Jeśli wystąpi odpowiedź na leczenie, należy je kontynuować przez kolejne 10 tygodni). Przepisywanie leku przez okres dłuższy niż 13 tygodni byłoby zastosowaniem off-label. Należy pamiętać, że rejestracje różnią się dla różnych preparatów melatoniny, przy czym niektóre są zatwierdzone dla osób starszych, a inne dla dzieci ze złożonymi problemami neurorozwojowymi.</li> <li>○ Należy rozważyć zastosowanie <b>daridoreksantu</b>. Należy stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniami NICE TA922: zalecane dla osób dorosłych z objawami trwającymi 3 lub więcej nocy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące, i których funkcjonowanie w ciągu dnia jest znacznie zaburzone, <b>tylko jeśli: terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBTi) została wypróbowana, ale nie przyniosła efektów, lub CBTi jest niedostępna/nieodpowiednia</b>, tj. pacjent klinicznie nie jest w stanie uczestniczyć w terapii stacjonarnie lub zdalnie. Czas trwania leczenia <b>daridoreksantem</b> powinien być jak najkrótszy, a leczenie należy ocenić w ciągu 3 miesięcy od jego rozpoczęcia i należy je przerwać u osób, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy oceniać jego skuteczność w regularnych odstępach czasu. Należy pamiętać, że obecnie nie ma danych klinicznych dotyczących okresu dłuższego niż 12 miesięcy.</li> </ul> </li> <li>• Należy umówić się na wizytę kontrolną (2-4 tygodnie, w zależności od sytuacji klinicznej). Skuteczność każdego leczenia należy oceniać indywidualnie dla każdego przypadku. Jeśli objawy nie uległy poprawie, należy dokonać ponownej oceny sytuacji pacjenta - rozważyć alternatywne diagnozy i potrzebę skierowania do kliniki leczenia zaburzeń snu.</li> <li>• Inne opcje: niektóre leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym w niskich dawkach, np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, trazodon, mają bardzo ograniczone dowody na krótkotrwałe stosowanie w bezsenności (wyszczególnione w European Insomnia Guideline 2023). Przepisywanie tych leków do stosowania w bezsenności jest pozarejestrycyjne, a decyzja o ich przepisaniu powinna być starannie rozważona w każdym indywidualnym przypadku.</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>  <i>Stopień rekom. rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>
<p><b>Morin 2024</b> (wytyczne kanadyjskich ekspertów)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłej bezsenności.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W każdym przypadku, gdy bezsenność współwystępuje z innym zaburzeniem psychicznym (np. depresją, lękami), bezsenność powinna nadal stanowić konkretny cel leczenia na pewnym etapie planu terapii. (Poziom zgodności 100%, silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów);</li> <li>• Istnieją znaczące ograniczenia w dostępności do CBT-I i potrzeba więcej zasobów, aby umożliwić pacjentom korzystanie z tej zalecanej pierwszej linii leczenia. (Poziom zgodności 92%, silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów);</li> <li>• Podstawowa „higiena snu” często nie jest wystarczająca i NIE stanowi CBT-I dla bezsenności. (Poziom zgodności 92%, silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów);</li> <li>• Dostępne dowody sugerują, że <b>podwójny antagonist receptor oreksyny (ang. dual orexin receptor antagonist, DORA)</b> może przynosić korzyści, które przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem w farmakologicznym leczeniu bezsenności. (Poziom zgodności 92%, silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Konieczne są dalsze badania nad różnymi rodzajami kannabinoidów i ich długoterminowym wpływem na bezsenność. (Poziom zgodności 92%, silna rekomendacja, niska/umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• CBT-I jest zalecanym leczeniem pierwszego rzutu bezsenności: wszystkim pacjentom należy zaproponować CBT-I. (Poziom zgodności 83%, silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów);</li> <li>• Leki off-label stosowane w leczeniu bezsenności, takie jak leki przeciwdepresyjne (np. mirtazapina i trazodon) i leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina) mają niejednoznaczne lub stwarzające zagrożenie profile bezpieczeństwa i skuteczności, co może przeważać nad korzyściami płynącymi z ich stosowania. (Poziom zgodności 92%, umiarkowana/silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• W przypadku niektórych pacjentów mogą występować problemy z przestrzeganiem zaleceń CBT-I (np. odmienne przestrzeganie zaleceń w zależności od metody). (Poziom zgodności 83%, umiarkowana/silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów);</li> <li>• Niektóre leki OTC stosowane w leczeniu bezsenności (np. dimenhydrinat i difenhydramina) mają niejednoznaczne lub stwarzające zagrożenie profile bezpieczeństwa i skuteczności, co może przeważać nad korzyściami płynącymi z ich stosowania. (Poziom zgodności 100%, umiarkowana rekomendacja, wysoka jakość dowodów);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak kontroli i regulacji dotyczących produkcji oraz czystości melatoniny w Kanadzie utrudnia jej stosowanie. Wszystkie naturalne produkty zdrowotne stosowane w leczeniu bezsenności (np. melatonina) powinny być oznaczone ośmiocyfrowym numerem NPN (numer produktu naturalnego), aby mieć pewność, że ich bezpieczeństwo i jakość zostały ocenione przez Health Canada. (Poziom zgodności 100%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Wymagane są bardziej szczegółowe badania dotyczące konkretnych subpopulacji, jednak istnieją dowody wskazujące na występowanie braku tolerancji leku w wyniku przewlekłego stosowania lemboreksantu w leczeniu bezsenności przez okres do 12 miesięcy. (Poziom zgodności 100%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• <b>DORA</b> mają korzystniejszy profil działań niepożądanych w porównaniu z benzodiazepinami, BZRA i niektórymi powszechnie przepisywanymi lekami stosowanymi w terapii bezsenności. (Poziom zgodności 100%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Obecnie nie istnieją silne dowody naukowe przemawiające za stosowaniem egzogennej melatoniny w leczeniu bezsenności, jednak aktualne badania sugerują potencjalne korzyści w przypadku bezsenności w niektórych populacjach (np. u osób starszych, osób z ADHD, zaburzeniami neurorozwojowymi), a także w przypadku zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania. (Poziom zgodności 92%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• CBT-I może być stosowana w wielu formach stacjonarnych oraz zdalnych, chociaż ich skuteczność nie jest równoważna. (Poziom zgodności 92%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Chociaż benzodiazepiny i „leki z grupy Z” wpływają na pamięć, ich potencjalny związek z występowaniem demencji pozostaje do wyjaśnienia. (Poziom zgodności 86%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Istnieją dowody wskazujące na występowanie braku tolerancji na lek w wyniku przewlekłego stosowania eszopiklonu w leczeniu bezsenności. (Poziom zgodności 86%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• CBT-I można łączyć z farmakoterapią. (Poziom zgodności 83%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Istnieją dowody na to, że konopie indyjskie mogą poprawiać sen u pacjentów z niektórymi chorobami przewlekłymi (np. bólem), jednak obecnie nie są one wystarczające aby stosować je w leczeniu bezsenności. (Poziom zgodności 79%, umiarkowana rekomendacja, niska jakość dowodów);</li> <li>• Istnieje ryzyko rozwoju tolerancji w wyniku przewlekłego stosowania większości agonistów receptora benzodiazepinowego (BRZA) w leczeniu bezsenności. (Poziom zgodności 79%, umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów);</li> <li>• Leczenie bezsenności należy rozpocząć od omówienia podstaw edukacji w zakresie snu. (Poziom zgodności 77%, umiarkowana rekomendacja, wysoka jakość dowodów).</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji: wysoka jakość dowodów - dostępne dowody w dużym stopniu potwierdzają stanowisko; umiarkowana jakość dowodów - dostępne dowody prawdopodobnie potwierdzają stanowisko; niska jakość dowodów - dostępne dowody znacznie różnią się lub mogą się różnić od wyników/informacji przedstawionych w stanowisku; brak dowodów - brak jest dostępnych dowodów potwierdzających efekt lub informacje przedstawione w stanowisku. Rekomendacja silna - więcej uczestników „zgodziło się” w porównaniu do tych, którzy „się zgodzili”; rekomendacja umiarkowana - więcej uczestników „zgodziło się” w porównaniu do tych, którzy „zdecydowanie się zgodzili”; rekomendacja umiarkowana/silna - równa liczba uczestników „zgodziła się” i „zdecydowanie się zgodziła”.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
Afs 2023 USA	<b>Wytyczne dotyczą zmian lub odstawienia leków hipnotycznych w terapii bezsenności.</b> Zmiana leczenia między różnymi klasami substancji lub wewnątrz tej samej klasy substancji:				
	Początkowa klasa/grupa leków	Zmiana leczenia między różnymi klasami substancji	Poziom dowodów naukowych	Zmiana leczenia wewnątrz tej samej klasy substancji	Poziom dowodów naukowych
	BZDs (benzodiazepiny)	Stopniowa redukcja dawki leku, z obniżaniem dawki co kilka dni, zwykle przez okres 4 tygodni (ang. slow taper method)/stopniowa redukcja dawki jednego leku z jednoczesnym zwiększaniem dawki drugiego (ang. cross taper)	B/C	Bezpośrednia zmiana	B
	Zolpidem	Stopniowa redukcja dawki, a następnie odczekać 1-2 dni	B	Stopniowa redukcja dawki, a następnie odczekać 1-2 dni	B
	Zaleplon	Bezpośrednia zmiana	B	Bezpośrednia zmiana	B
	Eszopiklon	Stopniowa redukcja dawki, a następnie odczekać 1-2 dni	B	Stopniowa redukcja dawki, a następnie odczekać 1-2 dni	B
	Suworeksant	Bezpośrednia zmiana	B	Bezpośrednia zmiana	B
	Lemboreksant	Bezpośrednia zmiana	B	Bezpośrednia zmiana	B
	Daridoreksant	Bezpośrednia zmiana	B	Bezpośrednia zmiana	B
	Ramelteon	Bezpośrednia zmiana	B	Nie ma zastosowania	-
	Doksepina 3-6 mg	Bezpośrednia zmiana	B	Nie ma zastosowania	-
	Trazodon	Stopniowa redukcja dawki leku, z obniżaniem dawki co kilka dni, zwykle przez okres 4 tygodni /stopniowa redukcja dawki jednego leku z jednoczesnym zwiększaniem dawki drugiego	D	Niezalecane	E
	Mirtazapina	Stopniowa redukcja dawki leku, z obniżaniem dawki co kilka dni, zwykle przez okres 4 tygodni /stopniowa redukcja dawki jednego leku z jednoczesnym zwiększaniem dawki drugiego	E	Niezalecane	E
TCAs	Stopniowa redukcja dawki	D	Niezalecane	E	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
		leku, z obniżaniem dawki co kilka dni, zwykle przez okres 4 tygodni /stopniowa redukcja dawki jednego leku z jednoczesnym zwiększaniem dawki drugiego			
	Kwetiapina	Stopniowa redukcja dawki leku, z obniżaniem dawki co kilka dni, zwykle przez okres 4 tygodni /stopniowa redukcja dawki jednego leku z jednoczesnym zwiększaniem dawki drugiego	D	Niezalecane	E
<p><i>Źródło finansowania: Idorsia Pharmaceuticals US Inc; LAS Communications, Inc.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: A – meta-analiza z co najmniej jednym dużym badaniem RCT; B – meta-analiza z co najmniej jednym małym badaniem RCT lub co najmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie RCT; C – dobrze zaprojektowane badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; D – serie przypadków, opisy przypadków, badania kliniczne z wadami w projekcie; E – opinie ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego, badania opisowe, sprawozdania z posiedzeń ekspertów.</i></p>					
BSA 2023 (Brazylia)	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia bezsenności u dorosłych.</b></p> <p><u>Bezsенność, w której występują trudności w zasypianiu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agoniści receptora benzodiazepinowego:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zolpidem (doustnie): bezsenność, w ramach której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - brak konsensusu (poziom dowodów: 1);</li> <li>○ Zolpidem (podjęzykowo): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 87,50%);</li> <li>○ Zolpidem (o kontrolowanym uwalnianiu): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - brak konsensusu (poziom dowodów: 1); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Zolpidem (ulegający rozpadowi w jamie ustnej): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 87,50%);</li> <li>○ Zopiklon: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 82,35%)</li> <li>○ Eszopiklon: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 100%);</li> </ul> </li> <li>• Benzodiazepiny: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5, za wyjątkiem flurazepamu - 4; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5, za wyjątkiem flurazepamu - 4; poziom zgodności: 75,00%);</li> <li>• DORAs:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suworeksant: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Lemboreksant: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ <b>Daridoreksant:</b> bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 94,12%);</li> </ul> </li> <li>• Leki antydepresyjne:</li> </ul>				



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tradozon: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - brak konsensusu (poziom dowodów: 2); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 82,35%);</li> <li>○ Doksepina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - brak konsensusu (poziom dowodów: 2); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - zalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 88,24%);</li> <li>○ Mirtazapina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - brak konsensusu (poziom dowodów: 5); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - brak konsensusu (poziom dowodów: 5);</li> <li>○ Amitryptylina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - brak konsensusu (poziom dowodów: 5); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - brak konsensusu (poziom dowodów: 5);</li> <li>○ Agomelatyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu – niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 75,00%);</li> <li>● Melatonina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu – niezalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 76,47%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 88,24%);</li> <li>● Agonista receptorów melatoniny (Ramelteon): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - zalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 88,24%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 1; poziom zgodności: 76,47%);</li> <li>● Leki przeciwpsychotyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kwetiapina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 93,75%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 81,25%);</li> <li>○ Olanzapina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 76,47%);</li> <li>○ Klozapina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 94,12%);</li> <li>○ Perycjazyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Lewomepromazyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Chlorpromazyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 94,12%);</li> </ul> </li> <li>● Leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gabapentyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 88,24%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 82,35%);</li> <li>○ Pregabalina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 88,24%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 82,35%);</li> </ul> </li> <li>● Inne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tienopramina: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%);</li> <li>○ Prometazyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Hydroksyzyna: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Dimenhydrinat: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ GABA: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%);</li> <li>○ Tryptofan: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 94,12%);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fitoterapeutyki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kozłek lekarski (<i>Valeriana officinalis</i>): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 82,35%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 88,24%);</li> <li>○ Męczennica cielistka (<i>Passiflora incarnata</i>): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 94,12%);</li> <li>○ Rumianek pospolity (<i>Matricaria recutita</i>): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: nie ma zastosowania; poziom zgodności: 77,78%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: nie ma zastosowania; poziom zgodności: 76,47%)</li> <li>○ Witania ospała (<i>Withania somnifera</i>): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: nie ma zastosowania; poziom zgodności: 77,78%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: nie ma zastosowania; poziom zgodności: 76,47%)</li> <li>○ Mungulu (<i>Erythrina Mulungu</i>): bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 76,47%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 5; poziom zgodności: 82,35%);</li> </ul> </li> <li>• Kannabinoidy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cannabis sativa: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 100%);</li> <li>○ Kannabidiol: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 94,12%);</li> <li>○ Delta-9-THC: bezsenność, w której występują trudności w zasypianiu - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 100%); utrzymująca się bezsenność i wczesne wybudzanie - niezalecane (poziom dowodów: 3; poziom zgodności: 100%).</li> </ul> </li> </ul> <p>W wytycznych wymieniono również inne sposoby terapii (niefarmakologiczne).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> 1 – przeglądy systematyczne badań RCT; 2 – badania RCT lub obserwacyjne; 3 – badania kohortowe/badania follow-up; 4 – serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne, badania z historyczną grupą kontrolną; 5 – ocena w oparciu o mechanizmy działania substancji.</p>
<p><b>Skróty:</b> PTBS - Polskie Towarzystwo Badań nad Snem; PTMR - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; PTP - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; ESRS - European Sleep Research Society; EIN - European Insomnia Network; EAN - European Academy of Neurology; NHS - National Health Service; Afs - Alliance for Sleep; BSA - Brazilian Sleep Association; BZ – benzodiazepiny; BZRA - agoniści receptora benzodiazepinowego; PR - o przedłużonym uwalnianiu (ang. prolonged-release); DORA - podwójny antagonist receptoru oreksyny (ang. dual orexin receptor antagonist); OTC - Over-the-Counter.</p>	

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Quviviq we wskazaniu bezsenność nieorganiczna, 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> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie w stronie Google z wykorzystaniem słów Quviviq, daridorexant. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 11.12.2024 r. odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2024, HAS 2023) dla ocenianego produktu leczniczego. Głównymi argumentami decyzji były: dowody z badań klinicznych wskazujące na skuteczność daridoreksantu. Odnaleziono także dokumenty G-BA 2023 i IQWIG 2023, w których wskazano, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania daridoreksantu nie została udowodniona. W informacji AWMSG 2024 wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla Quviviq (daridoreksant)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Leczenie bezsenności u osób dorosłych z objawami utrzymującymi się przez 3 lub więcej nocy w tygodniu, przez co najmniej 3 miesiące, i których funkcjonowanie w ciągu dnia jest znacznie zaburzone, tylko w przypadku gdy CBTi zostało zastosowane, ale nie przyniosło efektów, lub gdy CBTi jest niedostępne/nieodpowiednie	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Firma złożyła wniosek do NICE o rozważenie daridoreksantu jako terapii pierwszego rzutu, gdy CBTi jest niedostępne lub nieodpowiednie, oraz jako terapii drugiego rzutu, gdy CBTi zostało zastosowane, ale nie przyniosło efektów. W rekomendacji zwrócono uwagę m.in. na dowody z badań klinicznych wskazujące na skuteczność daridoreksantu, oraz że najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności kosztowej mieści się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Podkreślono jednak, że nie są znane efekty dłuższego stosowania niż 12 miesięcy, w związku z czym warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest poddanie leczenia daridoreksantem okresowej ocenie w ciągu 3 miesięcy, a następnie regularnie.
SMC 2023	Leczenie dorosłych pacjentów z bezsennością charakteryzującą się występowaniem objawów przez co najmniej 3 miesiące i znacznym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia. Ograniczenie SMC: u pacjentów, u których nie powiodła się terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBT-I) lub dla których CBT-I jest nieodpowiednia lub niedostępna	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Firma złożyła wniosek do SMC o rozważenie zastosowania daridoreksantu u pacjentów, u których nie powiodła się terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBT-I), lub dla których CBT-I jest nieodpowiednia lub niedostępna. Zwrócono uwagę, że w badaniach 301 i 302 (badania III fazy oceniające skuteczność daridoreksantu 50 i 25 mg) większość pacjentów nigdy nie otrzymała ani nie miała zaproponowanej CBT-I z różnych powodów. Badania te dostarczają zatem dowodów w grupach pacjentów, dla których CBT-I jest nieodpowiednia lub niedostępna, ale dostarcza minimalne dowody w grupie, która doświadczyła niepowodzenia CBT-I. W rekomendacji zwrócono również uwagę, że daridoreksant, w porównaniu do placebo, poprawiał czas zasypiania i budzenia się po rozpoczęciu snu u osób dorosłych cierpiących na bezsenność.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z bezsennością charakteryzującą się występowaniem objawów przez co najmniej 3 miesiące i znacznym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.
HAS 2023	Leczenie bezsenności u dorosłych, charakteryzującej się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i mającymi znaczący wpływ na funkcjonowanie w ciągu dnia	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b>  <u>Proponowana wysokość refundacji za wpisanie na listę leków refundowanych: 30%.</u>  HAS uważa, że QUVIVIQ (daridoreksant) 25 mg i 50 mg, tabletki powlekane zapewnią niewielką poprawę świadczonych usług medycznych. Zwrócono również uwagę, że przed wprowadzeniem jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego wskazanego w przewlekłej bezsenności, należy zachęcać do stosowania terapii nielekowych, takich jak terapie poznawczo-behawioralne, przed przepisaniem leczenia wskazanego w przypadku przewlekłej bezsenności należy przeprowadzić dokładną i pełną ocenę sytuacji medycznej, psychologicznej i społecznej pacjenta, a także jego nawyków związanych ze snem, żadne inne leczenie hipnotyczne nie jest zalecane w przypadku przewlekłej bezsenności, czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Zasadność kontynuowania leczenia powinna zostać oceniona w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo. W rekomendacji podkreślono również brak danych pozwalających ocenić wyższość daridoreksantu w dawkach 25 mg i 50 mg w porównaniu z zalecanymi terapiami nielekowymi pierwszego rzutu, wątpliwe znaczenie kliniczne wyniku dla punktacji w domenie "chce spać" kwestionariusza IDSIQ (działającego w ciągu dnia) po podaniu tylko dawki 50 mg daridoreksantu, brak dowodów potwierdzających utrzymanie się długoterminowego wpływu daridoreksantu na obiektywne i subiektywne parametry snu ze względu na brak solidnych danych oraz ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa po 12 miesiącach, dotyczące niewielkiej liczby randomizowanych pacjentów (około 60%).</p>
G-BA 2023	Leczenie dorosłych pacjentów z bezsennością charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia	G-BA nie odnalazło dowodów na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania daridoreksantu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.
IQWIG 2023	Leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami snu (bezsenność), u których objawy utrzymują się przez co najmniej 3 miesiące i mają znaczący wpływ na aktywność w ciągu dnia	Organizacja wskazuje, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania daridoreksantu nie została udowodniona.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

W zleceniu otrzymanym od MZ nie przekazano informacji, na temat wydania w ocenianym wskazaniu zgód na sprowadzanie w ramach importu docelowego innych produktów leczniczych, we wnioskowanym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono leki wymienione w polskich wytycznych PTBS/PTMR/PTP 2023 do leczenia zaburzeń snu. Tylko jeden z wymienionych leków jest refundowany w leczeniu bezsenności w ramach wykazu leków refundowanych (chlorprotyksen). W opracowaniu przedstawiono leki finansowane w innych wskazaniach oraz leki dostępne ze 100% odpłatnością pacjenta.

### Leki zarejestrowane do leczenia bezsenności w Polsce:

- Niebenzodiazepinowe leki nasenne:
  - Eszopiklon – poziom odpłatności: 100%;
  - Zaleplon – poziom odpłatności: 100%;
  - Zolpidem – poziom odpłatności: 100%;
  - Zopiklon – poziom odpłatności: 100%;
- Pochodne benzodiazepiny:
  - Estazolam – poziom odpłatności: 100%;
  - Lormetazepam – poziom odpłatności: 100%;
  - Midazolam – finansowany we wskazaniu: „Przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat)”; poziom odpłatności: ryczałt;
  - Nitrazepam – poziom odpłatności: 100%;
  - Temazepam – poziom odpłatności: 100%;
- Inne leki:
  - Melatonina o przedłużonym uwalnianiu – poziom odpłatności: 100%;

### Leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych:

- Leki przeciwdepresyjne:
  - Agomelatyna – finansowana we wskazaniu: „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii”, oraz off-label: „Depresja lub zaburzenia depresyjne (F32; F33; F34; F38; F39 wg ICD - 10) - do ukończenia 18. r.ż.”; poziom odpłatności: 30%;
  - Amitryptylina – poziom odpłatności: 100%;
  - Doksepina (zarejestrowana do leczenia bezsenności w Stanach Zjednoczonych, zalecana dawka dla osób po 65. r.ż. to 3 mg, dla pozostałych pacjentów 6 mg.) - poziom odpłatności: 100%;
  - Mianseryna – finansowana we wskazaniu: „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”; poziom odpłatności: 30%;
  - Mirtazapina – poziom odpłatności: 100%;
  - Trazodon - finansowany we wskazaniu: „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”; poziom odpłatności: 30%;
- Leki przeciwpsychotyczne:
  - **Chlorprotyksen** – finansowany we wskazaniu: „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”, poziom odpłatności: ryczałt; oraz „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: Leczenie psychoz endogennych i organicznych ze stanami pobudzenia ruchowego i agresywnością, niepokoju i **bezsenności** w nerwicach i zaburzeniach psychosomatycznych, psychoz alkoholowych. W chirurgii - premedykacja dla uspokojenia pacjenta i zmniejszenia reakcji neurovegetatywnych oraz w celu zapobiegania wymiotom pooperacyjnym.”, **poziom odpłatności: 30%**;

- Lewomepromazyna – finansowana we wskazaniu: „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”; poziom odpłatności: bezpłatny do limitu;
- Olanzapina - (doustnie) finansowana we wskazaniu: „Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa”, oraz off label: „<1>choroba Huntingtona; <2>F21; F22; F23; F24; F25; F28; F29 wg ICD-10; <3>Jadłowstręt psychiczny (F50.0; F50.1 wg ICD - 10) - do ukończenia 18 r.ż.”, poziom odpłatności: ryczałt; (zawiesina do wstrzykiwań, stosowanie pozajelitowe) finansowana we wskazaniu: „Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”, poziom odpłatności: ryczałt;
- Prometazyna – poziom odpłatności: 100%;
- Promazyna – poziom odpłatności: 100%;
- Kwetiapina – finansowana we wskazaniu: „Schizofrenia; Chorobaafektywna dwubiegunowa”, oraz off-label: „<1>zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem; <2>F21; F22; F23; F24; F25; F28; F29 wg ICD-10; <3>Depresja lub zaburzenia depresyjne (F32; F33; F34; F38; F39 wg ICD - 10) - do ukończenia 18 r.ż.”; poziom odpłatności: ryczałt;
- Inne leki psychotropowe:
  - Hydroksyzyna – poziom odpłatności: 100%;
  - Pregabalina – finansowana we wskazaniu: „Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym”, oraz off-label: „neuropatia u dzieci do 18 roku życia”; poziom odpłatności: ryczałt;
  - Gabapentyna – finansowana we wskazaniu: „Padaczka oporna na leczenie”, oraz off-label: „ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory”; poziom odpłatności: ryczałt;
  - Tiagabina – finansowana we wskazaniu: „Padaczka oporna na leczenie”; poziom odpłatności: ryczałt;
- Preparaty bez recepty:
  - Melatonina – poziom odpłatności: 100%;
  - L-tryptofan – poziom odpłatności: 100%;
  - Difenhydramina – poziom odpłatności: 100%;
  - Doksylamina – poziom odpłatności: 100%;
  - Waleriana – poziom odpłatności: 100%.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.

Ponadto Rada Przejrzystości w stanowisku nr 34/2021 uznała za niezasadne wydawanie 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. Dodatkowo EMA decyzją nr EMEA/CHMP/551287/2008 na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności uznała, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Rozerem w dawkach 4 i 8 mg w leczeniu bezsenności pierwotnej charakteryzującej się trudnościami z zasypianiem u pacjentów w wieku 18 lat i starszych jest niekorzystny i dlatego nie zalecił przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Nie wykazano skuteczności w skracaniu czasu zasypiania. Uzyskano jedynie niewielkie różnice między ramelteonem a placebo. Efekty te nie były konsekwentnie wykazywane w kluczowych badaniach klinicznych, a ich znaczenie kliniczne jest wątpliwe. Nie zaobserwowano wpływu na inne parametry snu, w tym na funkcjonowanie następnego dnia, więc nie ma wsparcia dla znaczenia tych efektów z klinicznego punktu widzenia. Nie wykazano również długoterminowej skuteczności, a zmniejszenie niewielkiego uzyskanego efektu było widoczne nawet w ciągu 5-tygodniowego okresu proponowanego do leczenia.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 30.11.2024 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 dwie osoby.

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

**Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z bezsennością nieorganiczną	-
<b>Interwencja</b>	daridoreksant	-
<b>Komparator</b>	Dowolny komparator	-
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określano	-
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
<b>Inne</b>	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

W przypadku braku odnalezienia dowodów naukowych metodą systematyczną przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono 4 meta-analizy sieciowe zawierające porównanie daridoreksantu z innymi terapiami farmakologicznymi stosowanymi w leczeniu bezsenności (Crescenzo 2022, Jiang 2023, Yue 2023 oraz Rocha 2023). Do raportu 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). Dodatkowo w raporcie uwzględniono jedno badanie RWD (Fernandes 2024) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daridoreksantu oraz jedną analizę post-hoc badania 1 opisanego w publikacji Mignot 2022 (Fietze 2022).

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

#### Crescenzo 2022

##### *Cel i metodyka badania:*

Badanie stanowiło przegląd systematyczny z meta-analizą, w ramach którego wyszukiwano badań randomizowanych porównujących 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. Poniżej zdecydowano się przedstawić wyłącznie wyniki porównania ocenianych substancji oraz placebo względem daridoreksantu.

Przeszukano bazy medyczne Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE PubMed, Embase, PsycINFO, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov oraz strony internetowe urzędów regulacyjnych publikowane do dnia 25 listopada 2021 r. Włączano jedynie badania randomizowane podwójnie zaślepione, wykluczano badania, w ramach których stosowano wybrane substancje (np. barbiturany, chloral, etchlorwynol i triklofos) ze względu na ich toksyczne działania niepożądane lub ryzyko niewłaściwego stosowania i uzależnienia.

Benzodiazepiny pogrupowano na trzy kategorie pod względem biologicznego okresu półtrwania: benzodiazepiny o krótkim czasie działania (<6 h), benzodiazepiny o średniej długości czasu działania (6–24 h) i benzodiazepiny o długim czasie działania (>24 h).

W ramach meta-analizy skupiono się na ocenie skuteczności leczenia poprzez jakość snu oceniana przez pacjenta lub wskaźnik satysfakcji ze snu; całkowite przerwanie leczenia (odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z dowolnego powodu, traktowane jednocześnie jako miara akceptowalności leczenia, ponieważ uwzględnia zarówno skuteczność, jak i tolerancję na leczenie), tolerancja (przerwanie leczenia mierzone odsetkiem pacjentów, którzy wycofali się z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego), oraz bezpieczeństwo (łączna liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane).

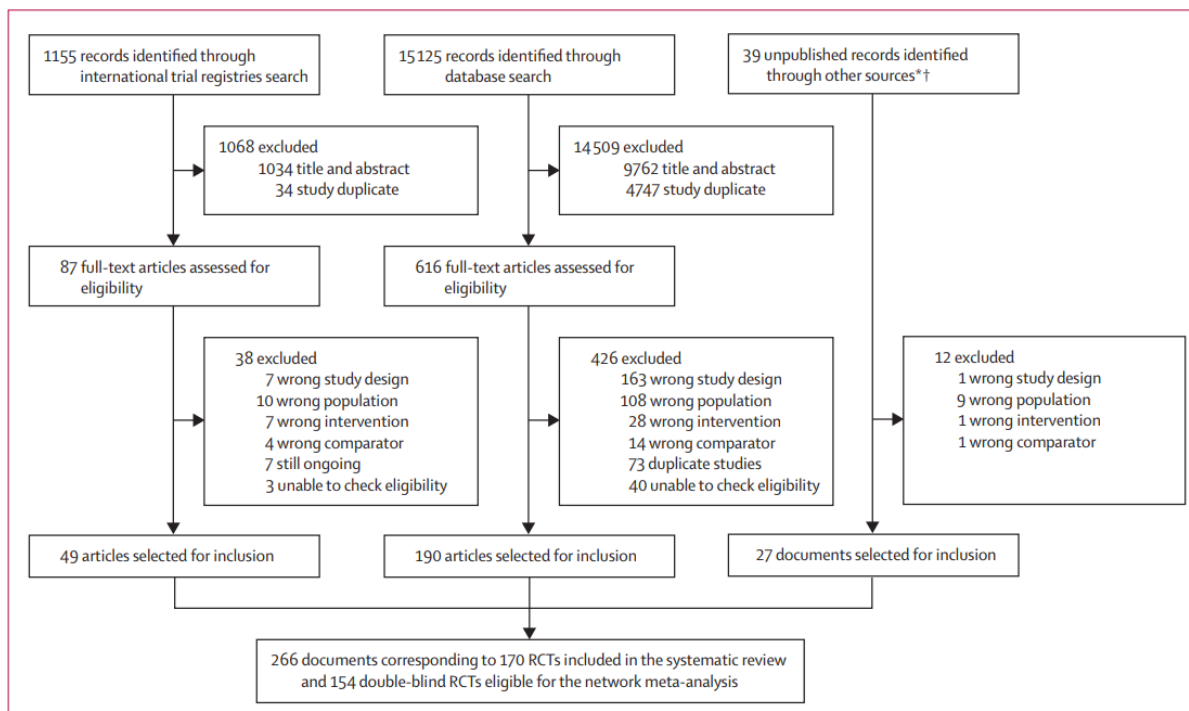
W ramach drugorzędowych punktów końcowych analizowano dodatkowe obiektywne i subiektywne miary skuteczności (czas zasypiania, czas przebudzenia po zaśnięciu, całkowity czas snu oraz liczbę przebudzeń, oceniane zarówno za pomocą polisomnografii, jak i kwestionariuszy snu lub dzienników snu), zjawiska porannego otumanienia (np. sedację i zmniejszoną czujność w ciągu dnia) lub zwiększoną czujność, objawy odstawienia, całkowitą liczbę pacjentów z jednym specyficznym działaniem niepożądanym oraz łączną liczbę pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi, zgodnie z definicją FDA.

Przedstawienie wyników podzielono na akceptowalność i tolerancję w odniesieniu do wyników krótkoterminowych i długoterminowych. W analizie wyników krótkoterminowych wykorzystano dane po 4 tygodniach leczenia. Jeśli dane dotyczące 4. tygodnia nie były dostępne, używano wyników z okresu od 1 do 12 tygodni (preferowano punkt czasowy najbliższy 4. tygodniowi; jeśli odległość czasowa była równa, wybierano dłuższy okres obserwacji). W analizie długoterminowej wykorzystywano najdłuższy dostępny punkt czasowy po 3 miesiącach leczenia.

##### *Wyniki:*

Ze zidentyfikowanych 16 319 publikacji, w wyniku przeszukiwania, uwzględniono 170 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) opublikowanych w okresie od 1 maja 1977 r. do 25 listopada 2021 r., porównujących 36 leków farmakologicznych między sobą lub z placebo. Do analizy sieciowej zakwalifikowano 154 badania RCT prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Ogółem 12 670 uczestników przydzielono losowo do grupy placebo, a 35 280 do jednej z następujących grup leków: benzodiazepiny (krótki czas półtrwania: alprazolam, brotizolam, midazolam, triazolam; średni czas półtrwania: estazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, temazepam; długi czas półtrwania: flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, kwazepam), daridoreksant, difenhydramina, doksepina, doksylamina, eszopiklon, lemboreksant, melatonina, mirtazapina, ramelteon, propiomazyna, kwetiapina, seltoreksant, suworeksant, trazodon, trimipramina, zaleplon, zolpidem lub zopiklon.





**Rysunek 1. Proces selekcji badań włączonych do meta-analizy [Crescenzo 2022]**

Tabela 7. Porównanie skuteczności i tolerancji (zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych) po 4 tygodniach i po 3 miesiącach.

vs. Daridoreksant	Skuteczność leczenia 4 tyg. SMD (95%CI)	Tolerancja 4 tyg. OR (95%CI)	Tolerancja 3 mies. OR (95%CI)
BDZ-S	<b>0,60*</b> (0,27; 0,92)	1,21*** (0,69; 2,13)	
BDZ-I	<b>0,44**</b> (0,15; 0,72)	1,14*** (0,68; 1,89)	
BDZ-L	<b>0,35**</b> (0,06; 0,64)	2,49** (1,05; 5,94)	
<b>Daridoreksant vs.</b>			
Doksepina	-0,07*** (-0,49; 0,36)	0,44*** (0,13; 1,41)	
Doksylamina	-0,24** (-0,72; 0,24)	0,86*** (0,15; 4,99)	
Eszopiklon	-0,28** (-0,58; 0,01)	0,54*** (0,21; 1,36)	0,71*** (0,20; 2,48)
Lemboreksant	0,12** (-0,49; 0,25)	0,87*** (0,22; 3,39)	0,63*** (0,15; 2,68)
Melatonina	0,10*** (-0,25; 0,45)	0,82*** (0,21; 3,25)	1,18*** (0,29; 4,85)
Placebo	0,23** (-0,01; 0,48)	0,59*** (0,28; 1,25)	1,01*** (0,31; 3,28)
Propiomazyna	-	-	-
Kwetiapina	0,18*** (-1,01; 1,37)	-	-
Ramelteon	0,11*** (-0,24; 0,47)	0,49** (0,20; 1,20)	1,29*** (0,28; 5,94)
Seltoreksant	0,20** (-0,68; 0,27)	0,52*** (0,11; 2,43)	-
Suworeksant	-0,08*** (-0,47; 0,31)	0,91*** (0,35; 2,38)	-
Trazodon	-0,29** (-0,73; 0,15)	0,29** (0,07; 1,20)	-
Trimipramina	-0,32*** (-1,03; 0,38)	-	-
Zaleplon	0,05** (-0,26; 0,35)	0,49** (0,21-1,17)	-
Zolpidem	-0,22** (-0,48; 0,04)	<b>0,33*</b> (0,14; 0,76)	0,50*** (0,13; 1,87)
Zopiklon	-0,27** (-0,58; 0,04)	<b>0,29**</b> (0,12; 0,71)	-

**BZD-S:** Benzodiazepina o krótkim czasie działania; **BZD-I:** Benzodiazepina o średnim czasie działania; **BZD-L:** Benzodiazepina o długim czasie działania; \*Wysoka pewność dowodów †Umiarkowana pewność dowodów \*\*Niska pewność dowodów \*\*\*Bardzo niska pewność dowodów

Tabela 8. Porównanie akceptowalności (zakończenie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny) po 4 tygodniach i po 3 miesiącach.

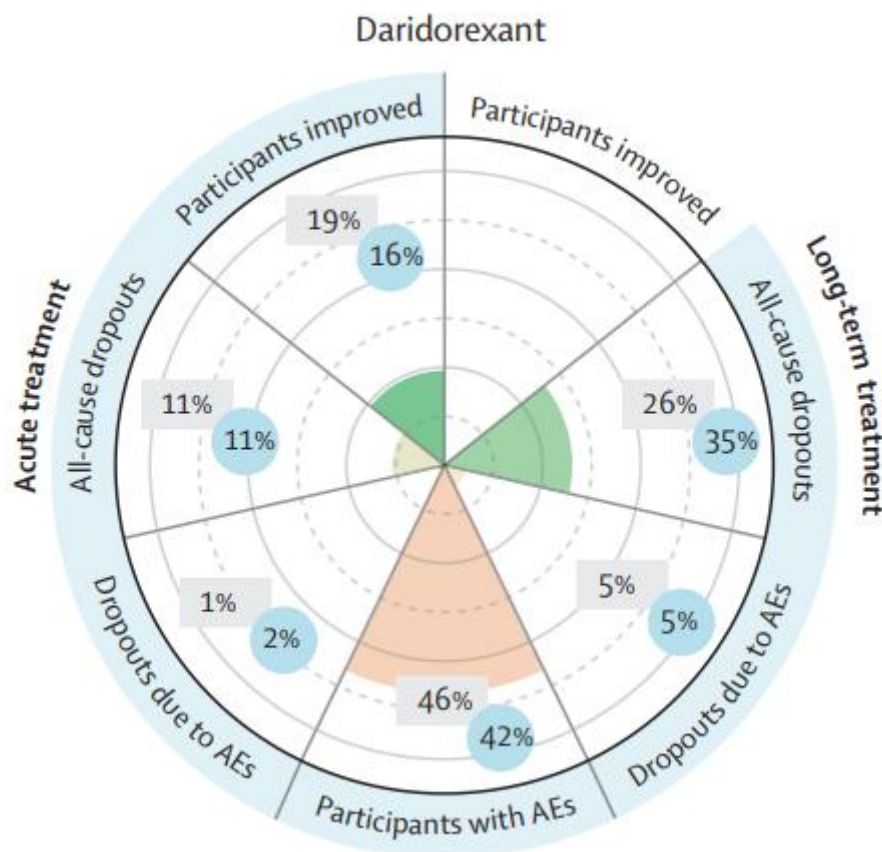
Daridoreksant vs.	Akceptowalność 4 tyg. OR (95%CI)	Akceptowalność 3 mies. OR (95%CI)	Bezpieczeństwo OR (95%CI)
BDZ-S	1,07** (0,70; 1,64)	-	1,34*** (0,69; 2,61)
BDZ-I	0,86** (0,55; 1,35)	-	1,13*** (0,58; 2,20)
BDZ-L	0,83*** (0,54; 1,30)	-	1,56*** (0,80; 3,04)

vs. Daridoreksant			
Doksepina	1,08** (0,61; 1,92)	-	1,29*** (0,64-2,61)
Doksylamina	1,59** (0,61; 4,13)	-	-
Eszopiklon	1,17** (0,75; 1,84)	0,94*** (0,42; 2,13)	0,79*** (0,41-1,53)
Lemboreksant	1,13** (0,67; 1,90)	0,49*** (0,20; 1,22)	1,15*** (0,58-2,26)
Melatonina	0,97*** (0,59; 1,57)	0,77*** (0,30; 1,97)	1,21*** (0,59-2,48)
Placebo	0,97** (0,67; 1,40)	0,64*** (0,32; 1,30)	1,20** (0,64-2,23)
Propiomazyna	-	-	0,69*** (0,25-1,90)
Kwetiapina	2,27*** (0,16; 32,45)	-	-
Ramelteon	0,84*** (0,56; 1,26)	0,41*** (0,16; 1,06)	1,10*** (0,58-2,08)
Seltoreksant	1,83** (0,66; 5,09)	-	1,79*** (0,79-4,03)
Suworeksant	1,07*** (0,65; 1,77)	-	1,20*** (0,59-2,45)
Trazodon	0,83** (0,34; 2,04)	-	0,87*** (0,36-2,09)
Trimipramina	1,24*** (0,37; 4,13)	-	0,43*** (0,12-1,60)
Zaleplon	0,89*** (0,56; 1,41)	-	1,41*** (0,73-2,71)
Zolpidem	0,92** (0,61; 1,38)	0,95*** (0,41; 2,23)	0,94** (0,51-1,75)
Zopiklon	0,95** (0,61; 1,47)	-	0,75*** (0,39-1,44)

**BZD-S:** Benzodiazepina o krótkim czasie działania; **BZD-I:** Benzodiazepina o średnim czasie działania; **BZD-L:** Benzodiazepina o długim czasie działania; \*Wysoka pewność dowodów †Umiarkowana pewność dowodów \*\*Niska pewność dowodów \*\*\*Bardzo niska pewność dowodów

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w przeglądzie systematycznym z meta-analizą 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. Wykazano również istotnie statystyczną lepszą tolerancję substancji zolpidem i zopiklon względem przedmiotowej substancji – daridoksentu.

Dodatkowo, w ramach niniejszego badania przedstawiono witrawiańskie wykresy przedstawiające ogólny profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanych substancji. Poniżej umieszczono wyłącznie wykresy dotyczące efektywności daridoksentu.



**Rysunek 2. Wykres witruwiański dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania daridoreksantu w ocenianych punktach końcowych**

Skuteczność stosowania (uczestnicy, u których nastąpiła poprawa), Akceptowalność (rezygnacje z leczenia z dowolnego powodu) oraz Tolerancja (rezygnacje z powodu działań niepożądanych) są raportowane zarówno dla leczenia krótkoterminowego (lewa strona), jak i długoterminowego (prawa strona). Bezpieczeństwo (uczestnicy, u których wystąpiły działania niepożądane) jest przedstawione w dolnym segmencie i odnosi się do wyników raportowanych na koniec okresu badania. Kolory wskazują względną skuteczność interwencji i precyzję oszacowania w porównaniu z placebo: od zielonego (interwencja jest lepsza niż placebo), przez żółty (niejasne, czy lek działa lepiej czy gorzej niż placebo), po czerwony (interwencja jest gorsza niż placebo). Szacowane wskaźniki zdarzeń wyrażono jako wartości procentowe dla terapii aktywnych (szare prostokąty) i placebo (jasnoniebieskie kółka). Kolorowe tytuły segmentów wskazują dostępność danych do analizy AEs - działania niepożądane.

Na podstawie powyższego wykresu można wnioskować o stosunkowej dobrej tolerancji oraz umiarkowanym bezpieczeństwie stosowania leku.

### **Jiang 2023**

*Cel i metodyka badania:*

Przegląd systematyczny z meta-analizą badań RCT, dotyczących zastosowania daridoreksantu u pacjentów z bezsennością.

Przeszukane bazy danych: PubMed, EmBase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov

Okres uwzględnionych danych: do lutego 2022 r.

*Wyniki:*

W meta-analizie uwzględniono dane dla 2271 pacjentów, pochodzących z 4 badań RCT. Kryteria włączenia obejmowały dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną bezsennością. Ocenę efektywności przeprowadzono na podstawie zmian wyników kwestionariuszy oceny jakości snu: WASO, LPS, sTST oraz IDSIQ.

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

Wyniki wykazały, że wynik WASO obniżył się 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),  $p = 0,001$

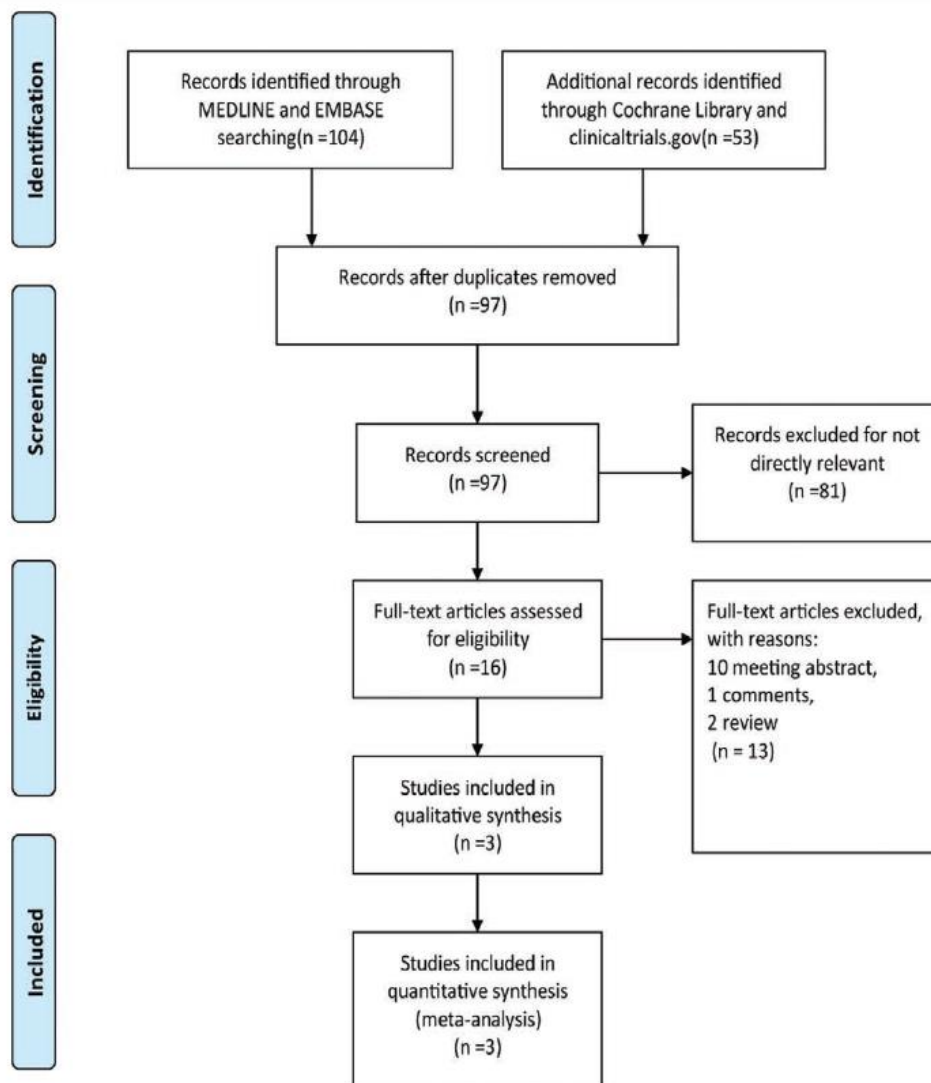
Różnice IS na korzyść interwencji względem placebo wykazano również dla terapii po 1 miesiącu stosowania:

- 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),  $p = 0,009$ .

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki analizy dla występowania zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosa i gardła, zmęczenie i ból głowy. Daridoreksant był dobrze tolerowany we wszystkich badanych dawkach:

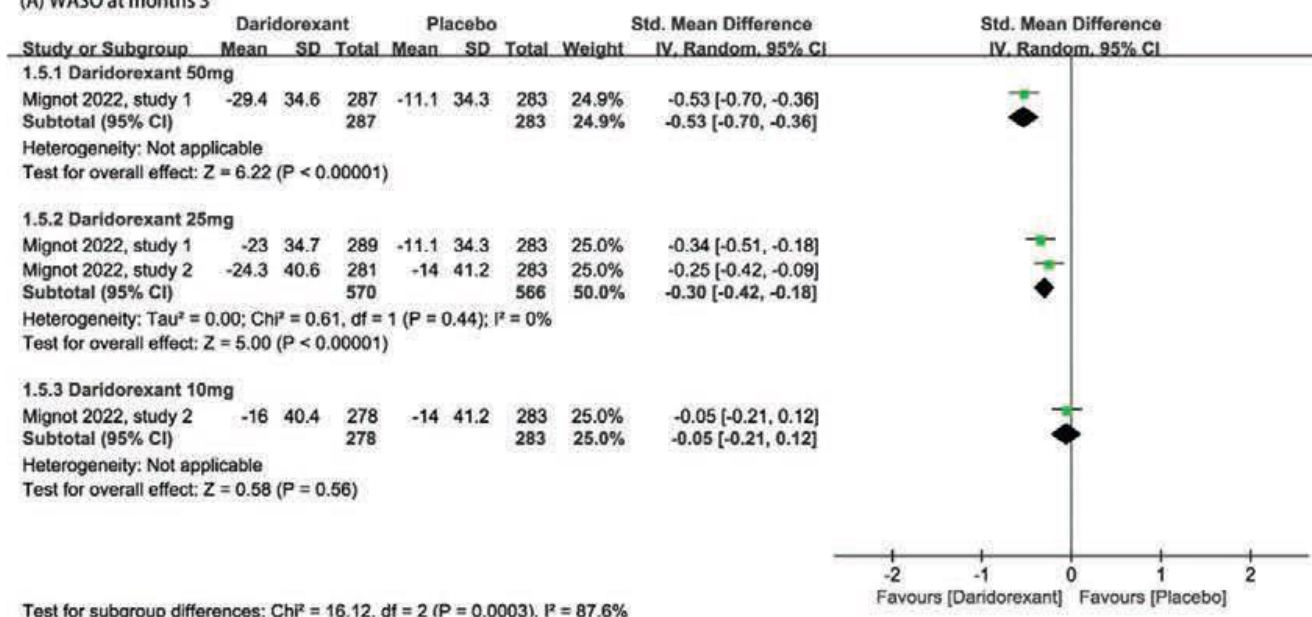
- 50 mg daridoreksantu: RR = 1,15 (95%CI: 0,95; 1,39),  $p = 0,14$ ;
- 25 mg daridoreksantu: RR = 1,17 (95%CI: 1,01; 1,34),  $p = 0,03$ ;

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych schematach.

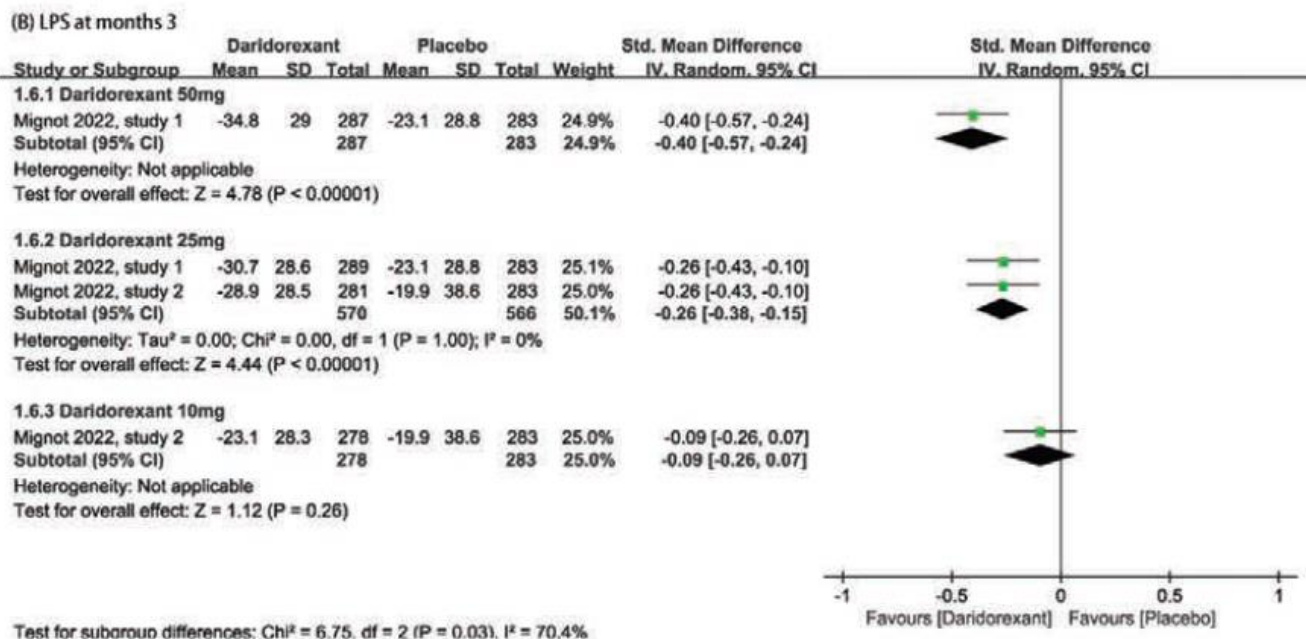


Schemat 1. Wyniki przeglądu systematycznego i selekcji badań [Jiang 2023].

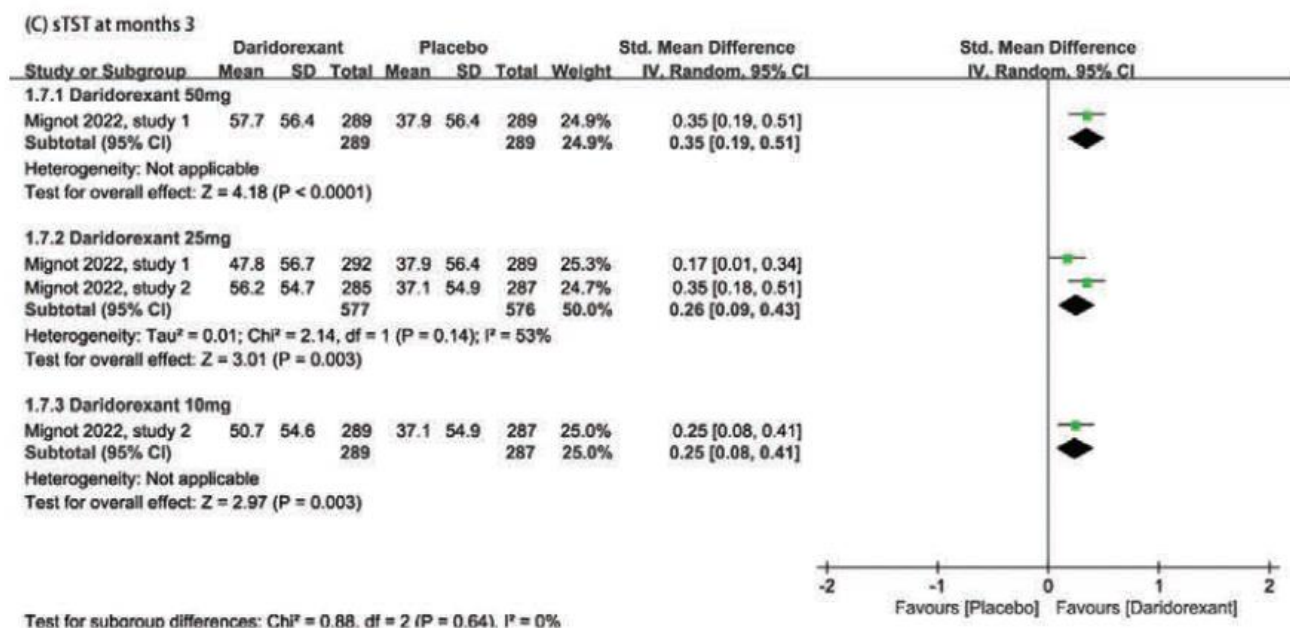
(A) WASO at months 3



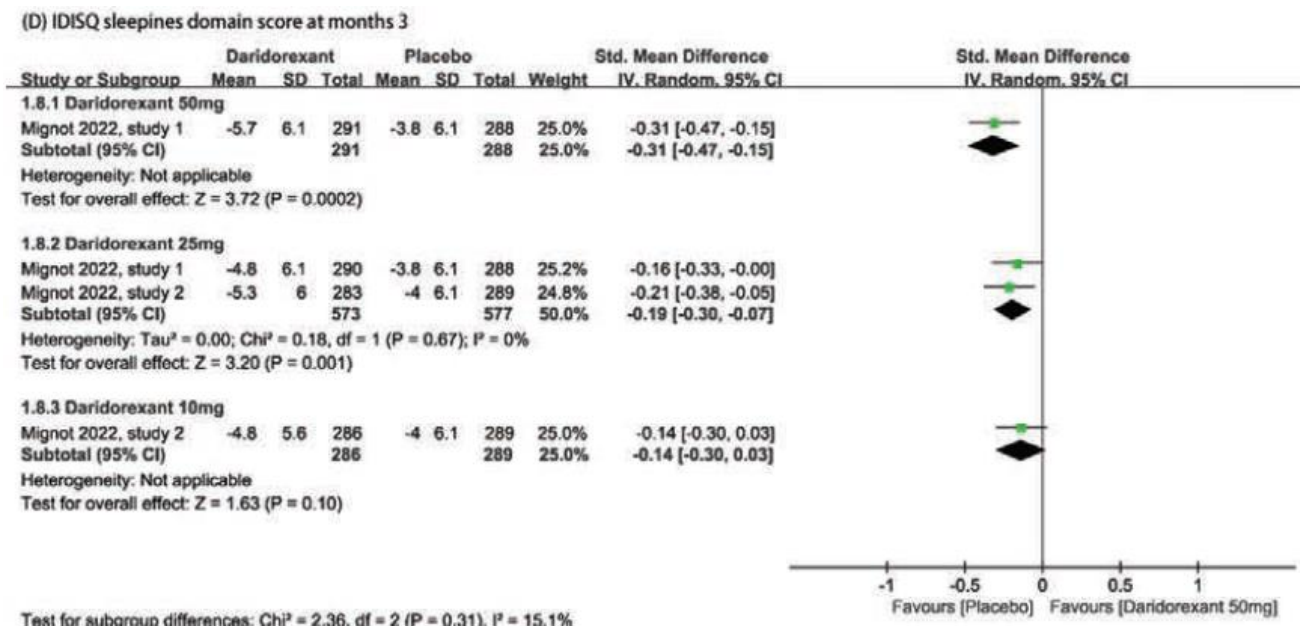
Schemat 2. Wyniki meta-analizy dla zmiany wyniku WASO po 3 miesiącach [Jiang 2023]



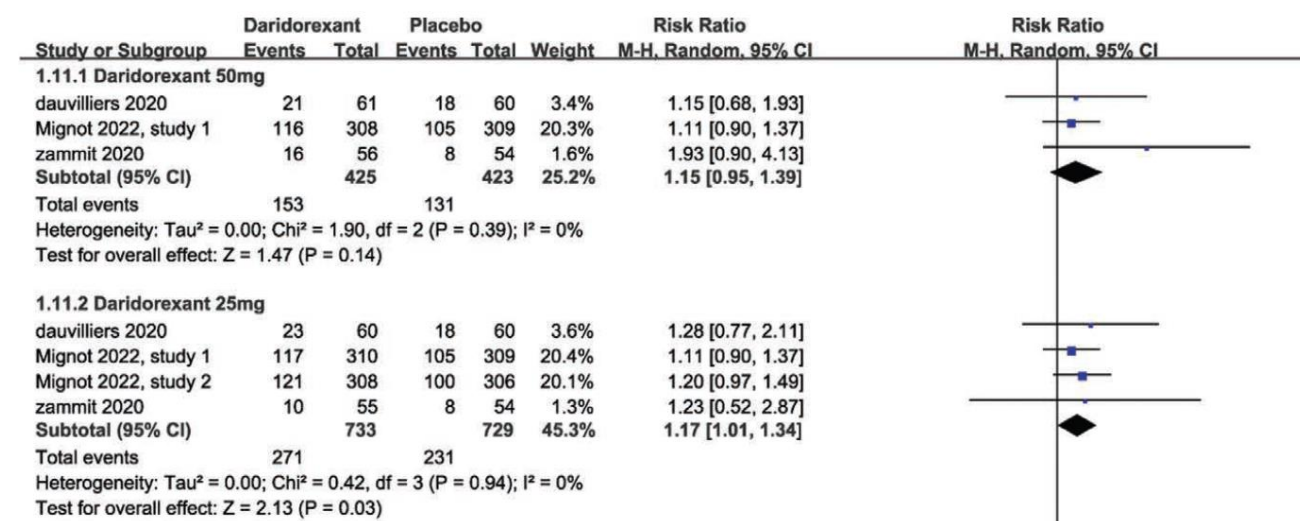
Schemat 3. Wyniki meta-analizy dla zmiany wyniku LPS po 3 miesiącach [Jiang 2023]



Schemat 4. Wyniki meta-analizy dla zmiany wyniku sTST po 3 miesiącach [Jiang 2023]



Schemat 5. Wyniki meta-analizy dla zmiany wyniku IDISQ po 3 miesiącach [Jiang 2023]



Schemat 6. Wyniki meta-analizy dla zmiany wyniku IDISQ po 3 miesiącach. Skumulowany RR z częstości występowania AE [Jiang 2023]

**Wnioski:**

Wyniki meta-analizy wskazują, że daridoreksant w porównaniu z placebo wykazał skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu bezsenności.

**Rocha 2023**

*Cel i metodologia badania:*

Przegląd systematyczny z meta-analizą badań RCT, dotyczących zastosowania leków z grupy podwójnych antagonistów receptorów oreksyny (DORA) u pacjentów z bezsennością.

Przeszukane bazy danych: PubMed, EmBase, Cochrane Library;

Okres uwzględnionych danych: do maja 2022 r.

Kryteria włączenia obejmowały badania, które spełniały wszystkie poniższe kryteria:

- randomizowane badania kontrolowane (RCT);
- porównujące DORA z placebo lub DORA z placebo i zolpidemem;



- włączenie pacjentów w wieku 18 lat, u których zdiagnozowano zaburzenie bezsenności zgodnie z DSM-4 lub -5;
- raportujący co najmniej jeden z analizowanych punktów końcowych wyników.

Z badania wykluczono publikacje, w których:

- stosowano metodę crossing-over;
- pokrywające się populacje pacjentów z poszczególnych badań;
- badania, w których stosowano selektywnych antagonistów receptora oreksyny (SORA) jako interwencję.

Oceniane punkty końcowe obejmowały: WASO, LPS, TST oraz profil bezpieczeństwa w postaci AE.

*Wyniki:*

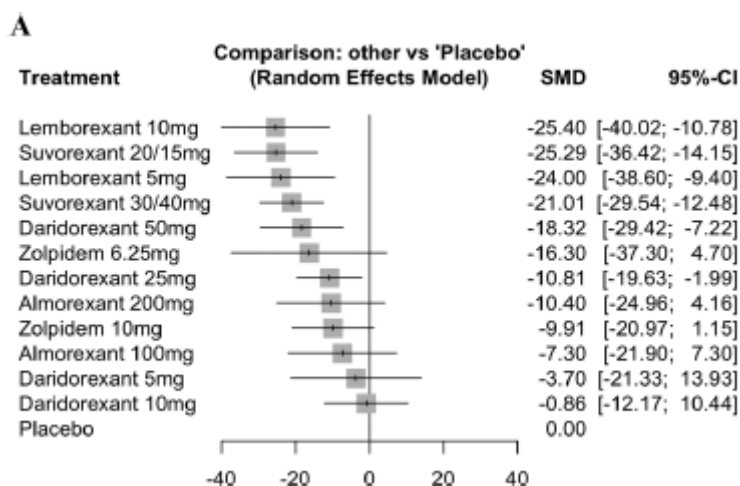
W badaniu uwzględniono 10 RCT z udziałem 7 806 pacjentów, z których 4 849 otrzymało DORA jako interwencję. Suvoreksant zastosowano u 1 844 pacjentów, daridoreksant u 1 475, lemboreksant u 1 166, a almorexant u 364. Okres obserwacji wynosił od 2 tygodni do 12 miesięcy, a dawki leków wahały się od 5 mg (lemboreksant i daridoreksant) do 200 mg (almorexant). Dawki suvoreksantu wynosiły od 15 mg do 40 mg. Wysokie dawki (30 mg i 40 mg) uwzględnione w tych badaniach nie są obecnie zatwierdzone. Z kolei w przypadku daridoreksantu dawki wahały się od 5 mg do 50 mg.

WASO po 1 miesiącu

Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne w 6 badaniach. Nie zaobserwowano IS wyników dla zolpidemu 6,25 mg ( $p=0,13$ ), zolpidemu 10 mg ( $p=0,08$ ), almorexantu 100 mg ( $p=0,33$ ), almorexant 200 mg ( $p=0,16$ ) i niższych dawek daridoreksantu: 5 mg ( $p=0,68$ ) i 10 mg ( $p=0,88$ ).

Lemboreksant i suvoreksant miały 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)].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym schemacie.



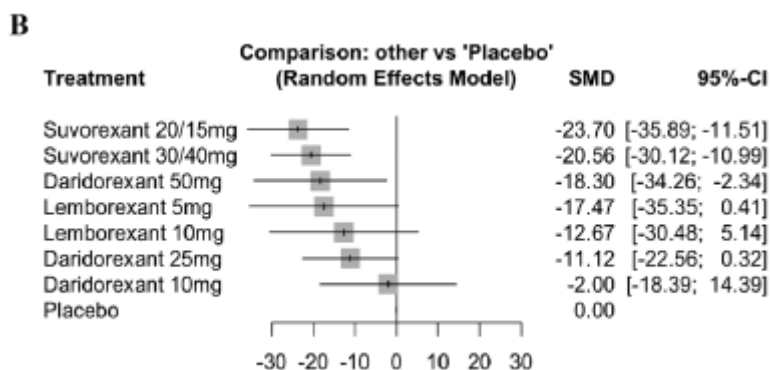
**Schemat 7. Wynik meta-analizy dla zmiany wyniku WASO po 1 miesiącu [Rocha 2023]**

WASO po 3 miesiącach

Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne w 4 badaniach. 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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym schemacie.



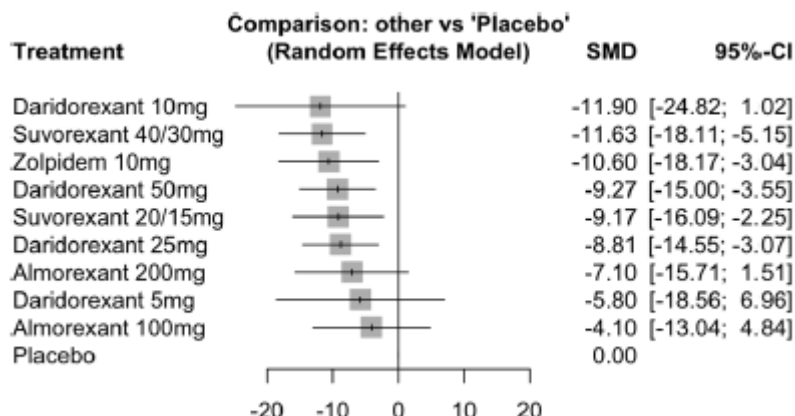
**Schemat 8. Wynik meta-analizy dla zmiany wyniku WSAO po 3 miesiącach [Rocha 2023]**

### LPS

Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne w 4 badaniach. 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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym schemacie.



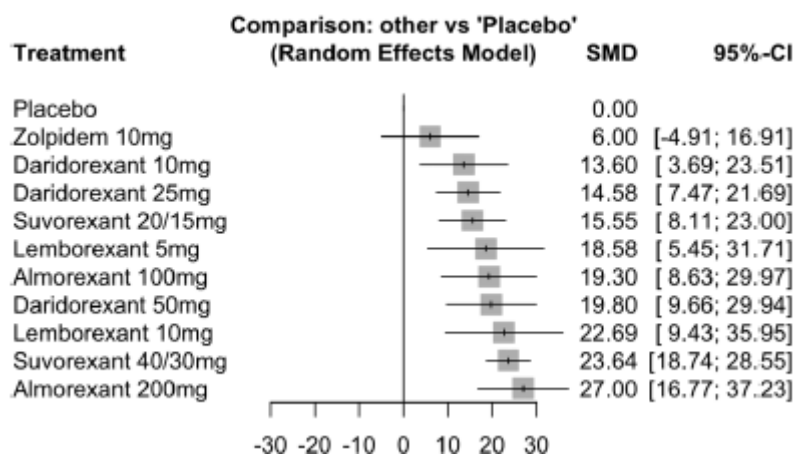
**Schemat 9. Wynik meta-analizy dla zmiany wyniku LPS [Rocha 2023]**

### TST

Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne w 5 badaniach. 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 [SMD = 6,0 (95%CI: -4,91; 16,91)].

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym schemacie.



Schemat 10. Wynik meta-analizy dla zmiany wyniku TST [Rocha 2023]

#### 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.

#### Wnioski:

Wyniki meta-analizy wskazują, że leki z grupy DORA wykazują IS wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w leczeniu bezsenności, poważnego zaburzenia snu.

#### Yue 2023

##### *Cel i metodologia badania:*

Przegląd systematyczny z meta-analizą badań RCT, dotyczących leczenia farmakologicznego pacjentów z bezsennością.

Przeszukano 8 baz danych, m.in: PubMed, EmBase, Cochrane Library;

Okres uwzględnionych danych: do marca 2022 r.

Kryteria włączenia obejmowały badania, które spełniały wszystkie poniższe kryteria: badania RCT z podwójnie ślepą próbą, do których włączono osoby dorosłe (18 lat) z pierwotną diagnozą bezsenności zgodnie z Diagnostycznym i Statystycznym Podręcznikiem Zaburzeń Psychiczych (DSM), Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) lub Międzynarodową Klasyfikacją Zaburzeń Snu (ICSD).

Uwzględniliśmy wszystkie leki stosowane w monoterapii doustnej zalecane przez międzynarodowe wytyczne dotyczące praktyki klinicznej, inne dostępne leki opisane we wcześniejszej literaturze oraz leki z badań III fazy.

#### *Wyniki:*

Główne wyniki obejmowały latencję snu (SL), czas czuwania po rozpoczęciu snu (WASO) i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AED), a drugorzędne wyniki obejmowały całkowity czas snu (TST), wydajność snu (SE), jakość snu (SQ) i zdarzenia niepożądane (ADE).

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku zaślepienia terapeuty było wysokie w 30,4% badań, a ryzyko błędu systematycznego w przypadku przydziału było niejasne w 49,3% badań.

W 69 kwalifikujących się badaniach 10 321 uczestników zostało losowo przydzielonych do aktywnego leku, a 6 998 do placebo. Średni wiek wszystkich uczestników wynosił od 32,8 do 73,9 lat. Wśród uczestników było 10 761 (62,1%) kobiet. W trzydziestu dziewięciu badaniach (56,5%) losowo przydzielono uczestników do trzech lub więcej grup, a 62 badania (89,9%) były badaniami kontrolowanymi placebo. Pięćdziesiąt sześć badań (81,2%) było badaniami wieloośrodkowymi. Trzydzieści pięć (50,7%) badań rekrutowało pacjentów z Ameryki Północnej, 10 (14,5%) z Azji, 10 (14,5%) z Europy, a pozostałe 14 (20,3%) miało charakter międzykontynentalny.

Wielkość próby wahała się od 10 do 669. Średni czas trwania leczenia wynosił 2-365 dni. Czas trwania leczenia w 25 badaniach (36,2%) był dłuższy niż cztery tygodnie, podczas gdy w pozostałych (44 badaniach) był krótszy lub równy czterem tygodniom.

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).

#### *Wnioski:*

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

### **Mignot 2022**

#### *Cel badania:*

Ocena bezpieczeństwa i skuteczności daridoreksantu u pacjentów z bezsennością.

#### *Metodyka:*

Dwa wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania.

Badanie 1 przeprowadzono w 75 szpitalach i ośrodkach leczenia zaburzeń snu w dziesięciu krajach (Australia, Kanada, Dania, Niemcy, Włochy, Polska, Serbia, Hiszpania, Szwajcaria i USA). W badaniu 1 uczestnicy zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do otrzymywania daridoreksantu w dawce 25 mg, daridoreksantu w dawce 50 mg lub placebo.

Badanie 2 przeprowadzono w 81 szpitalach i ośrodkach snu (innych niż badanie 1) w 11 krajach (Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Korea Południowa, Szwecja i USA). W badaniu 2 uczestnicy zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do otrzymywania daridoreksantu 10 mg, daridoreksantu 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), po którym następował okres obserwacji bezpieczeństwa (23 dni) lub udział w 9-miesięcznym badaniu rozszerzonym kontrolowanym placebo. Randomizacja była stratyfikowana według wieku (<65 lat i ≥65 lat), a leczenie zostało przydzielone przy użyciu interaktywnego systemu technologii odpowiedzi.

#### *Wyniki:*

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były zrównoważone między grupami leczenia w obu badaniach. Większość uczestników stanowiły kobiety - 624 (67%) z 930 uczestników w badaniu 1; 638 (69%) z 924 uczestników w badaniu 2. 364 (39%) z 930 uczestników badania 1 i 363 (39%) z 924 uczestników badania 2 było w wieku 65 lat lub starszych. Spośród 1854 uczestników włączonych do badań 1 i 2, 1650 (89%) było rasy białej, a 148 (8%) było rasy czarnej lub Afroamerykanami.

#### **Badanie 1:**

W okresie od 4 czerwca 2018 r. do 25 lutego 2020 r. do badania 1 zakwalifikowano 3326 uczestników, z których 930 losowo przydzielono do otrzymywania daridoreksantu w dawce 25 mg (n=310), daridoreksantu w dawce 50 mg (n=310) lub placebo (n=310).

Spośród 930 uczestników losowo przydzielonych do badania 1, 853 (92%) ukończyło podwójnie zaślepienie leczenie. Najczęstszymi przyczynami niepowodzenia badań przesiewowych były: wysoki wskaźnik bezdechu lub niedotlenienia (≥15 zdarzeń na godzinę), zdarzenie związane z wysyceniem krwi tlenem poniżej 80%, fakt, że uczestnik nie spełniał subiektywnych kryteriów snu (ocenianych przez eDiary) lub obiektywnych kryteriów zmiennych snu (ocenianych przez polisomnografię podczas fazy wstępnej). Wszyscy losowo przydzieleni uczestnicy zostali włączeni do populacji z zamiarem leczenia.

#### *Wyniki badania 1:*

- Przebudzanie po rozpoczęciu snu (ang. wakefulness after sleep onset, WASO) uległo IS zmniejszeniu w stosunku do wartości wyjściowej wśród uczestników grupy otrzymującej daridoreksant w dawce 50 mg,

- w porównaniu z uczestnikami grupy placebo w miesiącu 1. [różnica średnich najmniejszych kwadratów (LSM) -22,8 min (95%CI: -28,0; -17,6),  $p < 0,0001$ ] i w miesiącu 3. [-18,3 min (-23,9; -12,7),  $p < 0,0001$ ];
- LPS (opóźnienie występowania trwałego snu, ang. latency to persistent sleep) w grupie daridoreksantu 50 mg było IS zmniejszone w porównaniu z grupą placebo w miesiącu 1 [różnica LSM -11,4 min (95%CI: -16,0; -6,7),  $p < 0,0001$ ] i w miesiącu 3. [-11,7 min (-16,3; -7,0),  $p < 0,0001$ ];
  - W porównaniu z placebo, zgłaszany przez pacjenta całkowity czas snu uległ IS wydłużeniu w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 50 mg w 1. miesiącu [różnica LSM 22,1 min (95%CI: 14,4; 29,7),  $p < 0,0001$ ] i 3. miesiącu [19,8 min (10,6; 28,9),  $p < 0,0001$ ];
  - Wynik w domenie senności kwestionariusza objawów i skutków bezsenności w ciągu dnia (ang. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ) uległ IS skróceniu w porównaniu z wartością wyjściową w 1. miesiącu [różnica LSM -1,8 (95%CI -2,5; -1,0),  $p < 0,0001$ ] i 3. miesiącu [-1,9 (-2,9; -0,9);  $p = 0,0002$ ];
  - WASO było IS zmniejszone wśród uczestników w grupie daridoreksantu 25 mg w porównaniu z grupą placebo w 1. miesiącu [różnica LSM 12,2 min (95%CI: -17,4; -7,0),  $p < 0,0001$ ] i miesiącu 3 [-11,9 min (-17,5; -6,2),  $p < 0,0001$ ];
  - LPS w grupie daridoreksantu 50 mg było IS zmniejszone w porównaniu z grupą placebo w 1. [-8,3 min (-13,0; -3,6),  $p = 0,0005$ ] i w 3. miesiącu [-7,6 min (-12,3; -2,9),  $p = 0,0015$ ];
  - W porównaniu z grupą placebo, zgłaszany przez pacjentów całkowity czas snu został IS wydłużony w grupie daridoreksantu 25 mg w 1. miesiącu [różnica LSM 12,6 min (95%CI: 5,0; 20,3),  $p = 0,0013$ ] i w 3. miesiącu [9,9 min (0,8; 19,1),  $p = 0,033$ ];
  - brak IS różnicy w wyniku domeny senności IDSIQ stwierdzono między grupami w 1. miesiącu [różnica LSM -0,8 (95%CI: -1,5; 0,01),  $p = 0,055$ ] i w 3. miesiącu [-1,0 (-2,0; 0,01),  $p = 0,053$ ];
  - Wyniki domeny nastroju i czujności/poznania IDSIQ oraz wyniki całkowite w obu punktach czasowych były zmniejszone (poprawiły się) w grupie daridoreksantu 50 mg (we wszystkich przypadkach  $p \leq 0,0005$  w porównaniu z placebo);
  - Empiryczne krzywe funkcji skumulowanego rozkładu obserwowanych zmian w stosunku do wartości wyjściowej w 1. i 3. miesiącu wykazały, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w stosunku do wartości wyjściowej, był wyższy w grupie 50 mg niż w grupie placebo, z różnicą częstości odpowiedzi wynoszącą około 10-15%, w zależności od progu wybranego dla odpowiedzi.
  - Wydłużenie całkowitego czasu snu mierzonego za pomocą polisomnografii w porównaniu z wartością wyjściową było większe w grupach daridoreksantu niż w grupie placebo. Największy wzrost zaobserwowano w grupie daridoreksantu 50 mg, osiągając obiektywnie zmierzony średni czas snu wynoszący 6,5 godziny w miesiącu 3;
  - W 3. miesiącu 100 (35%) z 283 uczestników w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 50 mg, 98 (34%) z 286 uczestników w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg i 71 (25%) z 281 uczestników w grupie placebo w badaniu miało wynik wskaźnika nasilenia bezsenności (ang. insomnia severity index, ISI) poniżej 10, jednak nie przeprowadzono porównań statystycznych;
  - Odnotowano jeden zgon (zatrzymanie akcji serca) w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg w badaniu 1, u pacjenta w wieku 78 lat z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka. Zgon został oceniony przez badacza jako niezwiązany z leczeniem;
  - Zdarzenia związane z nadmierną sennością w ciągu dnia były zgłaszane u mniej niż 1% uczestników ogółem [jeden (< 1%) z 308 w grupie daridoreksantu 50 mg, 2 (1%) z 310 w grupie daridoreksantu 25 mg i jeden (< 1%) z 309 w grupie placebo];
  - Jeden uczestnik w grupie daridoreksantu 50 mg i jeden uczestnik w grupie daridoreksantu 25 mg zgłosił paraliż senny, a jeden uczestnik w grupie daridoreksantu 25 mg zgłosił halucynacje;
  - Liczba uczestników, którzy zgłosili zawroty głowy [7 (2%) z 308 w grupie daridoreksantu 50 mg; 6 (2%) z 310 w grupie daridoreksantu 25 mg] i zmęczenie [7 (2%) w grupie daridoreksantu 50 mg; 7 (2%) w grupie daridoreksantu 25 mg] była wyższa w grupach daridoreksantu niż w grupie placebo [2 (1%) z 309 zgłosiło zawroty głowy i 2 (1%) zgłosiło zmęczenie];

- Liczba uczestników, którzy zgłosili senność była podobna w grupie 50 mg i grupie placebo [5 (2%) z 308 vs 6 (2%) z 309], podczas gdy liczba uczestników, którzy zgłosili senność była wyższa w grupie 25 mg niż w grupie placebo [11 (4%) z 310 vs 6 (2%) z 309];
- Liczba uczestników, którzy zgłosili przewracanie się, była niższa w grupach daridoreksantu niż w grupach placebo [jeden (< 1%) w grupie daridoreksantu 50 mg, jeden (< 1%) w grupie daridoreksantu 25 mg i 8 (3%) w grupie placebo];

### Badanie 2:

W okresie od 29 maja 2018 r. do 14 maja 2020 r. 3683 uczestników poddano badaniom przesiewowym w celu włączenia do badania 2, z których 924 losowo przydzielono do otrzymywania daridoreksantu w dawce 10 mg (n=307), daridoreksantu w dawce 25 mg (n=309) lub placebo (n=308). Spośród 924 uczestników losowo przydzielonych do badania 856 (93%) ukończyło podwójnie zaślepienie leczenie. Najczęstsze przyczyny niepowodzenia badań przesiewowych były spójne z przyczynami z badania 1. Wszyscy losowo przydzieleni uczestnicy zostali włączeni do populacji z zamiarem leczenia.

### Wyniki badania 2:

- WASO było IS zmniejszone wśród uczestników w grupie otrzymującej daridoreksant 25 mg w porównaniu z uczestnikami w grupie placebo w 1. miesiącu [różnica LSM -11,6 min (95%CI: -17,6; -5,6), p = 0,0001] i w 3. miesiącu [-10,3 min (-17,0; -3,5), p = 0,0028];
- W grupie daridoreksantu 25 mg zgłaszany przez pacjentów całkowity czas snu był IS wydłużony w porównaniu z grupą placebo w 1. miesiącu [różnica LSM 16,1 min (8,2; 24,0), p < 0,0001] i w 3. miesiącu [19,1 min (10,1; 28,0), p < 0,0001];
- W porównaniu z placebo, w grupie daridoreksantu 25 mg zaobserwowano IS różnic w LPS w 1. miesiącu [różnica LSM -6,5 min (95%CI: -12,3; -0,6), p = 0,030] i w 3. miesiącu [-9,0 min (-15,3; -2,7), p = 0,0053] na korzyść daridoreksantu;
- Nie wykazano IS różnic w wyniku domeny senności IDSIQ w miesiącu 1 [różnica LSM -0,8 (95%CI: -1,6; 0,1), p = 0,073]. Wykazano IS różnice w 3. miesiącu [-1,3 (-2,2; -0,3), p = 0,012] na korzyść daridoreksantu;
- W porównaniu z placebo, nie zaobserwowano IS różnic w grupie daridoreksantu 10 mg dla WASO w 1. miesiącu [różnica LSM -2,7 min (95%CI: -8,7; 3,2), p = 0,37] i w 3. miesiącu [-2,0 min (-8,7; 4,8), p=0,57];
- W porównaniu z placebo, nie zaobserwowano IS różnic w grupie daridoreksantu 10 mg dla LPS w miesiącu 1 [-2,6 min (-8,4; 3,2), p = 0,38] i w 3. miesiącu [-3,2 min (-9,5; 3,1), p = 0,32];
- W porównaniu z placebo, zaobserwowano IS różnice w grupie daridoreksantu 10 mg w zgłaszanym przez pacjentów całkowitym czasie snu w 1. miesiącu [13,4 min (5,5; 21,2), p = 0,0009] i w 3. miesiącu [13,6 min (4,7; 22,5), p = 0,0028] na korzyść wnioskowanego leku;
- W porównaniu z placebo, nie zaobserwowano IS różnic w grupie daridoreksantu 10 mg dla wyniku domeny senności IDSIQ w miesiącu 1 [-0,4 (-1,3; 0,4), p = 0,3] lub miesiącu 3 [-0,7 (-1,7; 0,2), p = 0,14];
- Analiza post-hoc wartości LPS wykazała, że uczestnicy badania 2 w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg mieli IS obniżony poziom LPS w 1. i 3. miesiącu;
- Wpływ daridoreksantu na WASO, LPS, zgłaszany przez siebie całkowity czas snu i wynik domeny senności IDSIQ był spójny u dorosłych i starszych osób dorosłych oraz w zależności od płci i lokalizacji geograficznej;
- Wydłużenie całkowitego czasu snu mierzonych za pomocą polisomnografii w porównaniu z wartością wyjściową było większe w grupach daridoreksantu niż w grupie placebo;
- W 3. miesiącu 95 (33%) z 290 uczestników w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg, 91 (33%) z 290 uczestników w grupie daridoreksantu 10 mg i 64 (23%) z 277 uczestników w grupie placebo w badaniu 2 miało wynik ISI poniżej 10, jednak nie przeprowadzono porównań statystycznych;
- Zdarzenia związane z nadmierną sennością w ciągu dnia były zgłaszane u mniej niż 1% uczestników ogółem [4 (1%) z 308 w grupie daridoreksantu 25 mg, jeden (< 1%) z 306 w grupie daridoreksantu 10 mg i jeden (< 1%) z 306 w grupie placebo];
- W grupie daridoreksantu 25 mg 2 pacjentów zgłosiło paraliż senny, a 3 zgłosiło halucynacje;

- Zgłoszono myśli samobójcze u 2 uczestników (po jednym w każdej grupie otrzymującej daridoreksant). W obu przypadkach czynniki zakłócające były obecne na początku badania - obaj pacjenci mieli wcześniej istniejące schorzenia (schizofrenię paranoidalną lub depresję), a niezależna komisja ds. bezpieczeństwa uznała oba zdarzenia niepożądane za potencjalnie związane z leczeniem;
- Liczba uczestników, którzy zgłaszała senność [10 (3%) z 308 w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg; 6 (2%) z 306 w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 10 mg] i zmęczenie [11 (4%) z 308; 7 (2%) z 306] była większa w grupach otrzymujących daridoreksant niż w grupie placebo [4 (1%) z 306 zgłosiło senność, a 2 (1%) – zmęczenie];
- Liczba uczestników, którzy zgłosili przewracanie się, była zrównoważona we wszystkich grupach leczenia (3 [1%] w grupie daridoreksantu 25 mg, 4 [1%] w grupie 10 mg i 3 [1%] w grupie placebo);

#### W obu badaniach:

- Zdolność do funkcjonowania i czujność w ciągu dnia były wyższe w miesiącach 1 i 3 dla uczestników w grupach daridoreksantu niż w grupach placebo; nie zostało to jednak zbadane statystycznie;
- Wyniki w wizualnej skali analogowej dotyczące głębokości i jakości snu były liczbowo wyższe w 1. i 3. miesiącu wśród uczestników w grupach otrzymujących daridoreksant niż w grupach placebo, ale nie zostało to przetestowane statystycznie;
- Wyniki wskaźnika nasilenia bezsenności w 1. i 3. miesiącu były liczbowo niższe wśród uczestników w grupach otrzymujących daridoreksant niż w grupach placebo w obu badaniach, a odsetek uczestników, u których wynik wskaźnika nasilenia bezsenności zmniejszył się o 6 lub więcej punktów od wartości wyjściowej, był liczbowo wyższy w 1. i 3. miesiącu wśród uczestników otrzymujących daridoreksant niż wśród uczestników otrzymujących placebo;
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu badaniach i była spójna u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat i osób starszych (>65 lat);
- Nie było dowodów na zależność występowania zdarzeń niepożądanych od dawki;
- Zapalenie nosogardzieli i ból głowy były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach;
- Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna we wszystkich grupach;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie placebo niż w grupach otrzymujących daridoreksant;
- Liczba uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane oceniane przez niezależną komisję ds. bezpieczeństwa, była niska;
- Żaden z uczestników nie zgłosił katapleksji w żadnym z badań;
- Liczba uczestników z zawrotami głowy, zmęczeniem i sennością była niska, a większość z tych zdarzeń sklasyfikowano jako łagodne (żadne nie zostało sklasyfikowane jako ciężkie);
- Uczestnicy w grupach daridoreksantu mieli liczbową poprawę w wynikach wizualnej skali analogowej dla porannej senności w porównaniu z placebo w miesiącach 1. i 3., jednak nie przeprowadzono porównań statystycznych;
- Żadne zdarzenia niepożądane nie sugerowały, że mogło dojść do nadużycia leku;
- W okresie odstawienia placebo nie zaobserwowano żadnych objawów odstawienia, ocenianych na podstawie zdarzeń niepożądanych lub kwestionariusza objawów odstawienia benzodiazepin (ang. benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire, BWSQ);
- W okresie odstawienia placebo, WASO i LPS były liczbowo niższe, a średni zgłaszany przez pacjentów całkowity czas snu był wyższy niż odpowiednie wartości wyjściowe; nie przeprowadzono jednak porównań statystycznych.

#### Wnioski:

Zdaniem autorów publikacji badania dostarczają dowodów na skuteczność daridoreksantu 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 IDSQ. 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**

#### *Cel badania:*

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji daridoreksantu u pacjentów z bezsennością.

#### *Metodyka:*

Badanie III fazy, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą równoległą, kontrolowane placebo. Do badania włączano pacjentów, którzy ukończyli jedno z dwóch 12-tygodniowych badań III fazy opisanych w publikacji Mignot 2022 (Badanie 1: N = 847; Badanie 2: N = 837).

Badanie przedłużone składało się z 40-tygodniowego okresu leczenia, po którym następował 30-dniowy okres obserwacji (obejmujący 7-dniowy okres pojedynczej ślepej próby z placebo).

#### *Wyniki:*

Badanie przeprowadzono w okresie od października 2018 r. do lutego 2021 r. w 94 ośrodkach w 14 krajach, w tym w Polsce.

Populacja: Średnia wieku pacjentów wynosiła 58 lat (od 19 do 85 lat), w tym 41,7% było w wieku ≥ 65 lat. Większość pacjentów była płci żeńskiej (71,5%) i rasy białej (89,8%). Występowanie chorób współistniejących i terapie prowadzone jednocześnie z badaniem zgłoszono odpowiednio u 72,1% i 64,8% pacjentów (zrównoważone we wszystkich grupach leczenia).

Łącznie 550 pacjentów (68,4%) ukończyło 40-tygodniowy okres leczenia (podwójnie ślepa próba). Pacjenci częściej przerywali leczenie w grupie placebo niż w grupach otrzymujących daridoreksant, przy czym najczęstszą przyczyną był brak skuteczności leczenia (23% w grupie kontrolnej i 8-11% w grupie interwencji). Średni okres leczenia był dłuższy w grupach leczonych daridoreksantem (227, 231, 222 i 232 dni odpowiednio w grupach 10 mg, 25 mg, 50 mg i ex-placebo/daridoreksant 25 mg).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events, TEAE):

- Ogólna częstość występowania i nasilenie (do 30 dni po zakończeniu leczenia z podwójną ślepą próbą) były podobne we wszystkich grupach (35-40%);
- Większość TEAE występujących podczas 40-tygodniowego okresu leczenia miała nasilenie łagodne/umiarkowane (91,2%);
- Najczęściej zgłaszanym TEAE we wszystkich grupach było zapalenie nosogardzieli;
- Inne TEAE: upadki, bóle głowy i senność u <3% pacjentów, a zawroty głowy i zmęczenie u <2% pacjentów we wszystkich badanych grupach;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia zgłaszano u pojedynczych pacjentów w każdej grupie.
- Częstość występowania ciężkich TEAE wynosiła <5,5% we wszystkich grupach, w tym 2 ocenione przez badacza jako związane z leczeniem [nietolerancja ortostatyczna - rozwój objawów w pozycji stojącej, które ustępują w pozycji leżącej (ang. orthostatic intolerance) (daridoreksant 25 mg) i depresja / myśli samobójcze (placebo)];
- TEAE związane z halucynacjami/paraliżem sennym zgłoszono w grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 50 mg; pacjent doświadczył łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z nieprawidłowymi snami (bez wrażenia strachu lub koszmaru sennego) w dniach 1, 2 i 4 badania przedłużonego, budząc się 1-1,5 godziny po przyjęciu badanego leku;
- Najczęściej raportowanymi TEAE dot. wypadków i obrażeń, były upadki, które wystąpiły u 14 pacjentów – 10 mg, n = 2 (1.4%); 25 mg, n = 6 (2.2%); 50 mg, n = 3 (2.2%); ex-placebo/daridoreksant 25 mg, n = 1 (0.8%); placebo, n = 2 (1.6%). Częstość występowania upadków była niska u pacjentów w wieku <65 lat (1,1%) i ≥ 65 lat (2,7%);
- Zgony: 2, związane z układem sercowo-naczyniowym (daridoreksant 10 mg, n = 1; daridoreksant 25 mg, n = 1), ocenione przez badacza jako niezwiązane z badanym leczeniem;
- Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. adverse event of special interest, AESI) oceniane przez niezależną komisję bezpieczeństwa były rzadkie i zgłoszone u trzech pacjentów, wszystkie uznane przez badacza za związane z lekiem i niewymagające leczenia;



- AESI: oceniane przez niezależną komisję bezpieczeństwa, zgłoszone u trzech pacjentów, wszystkie uznane przez badacza za związane z lekiem i niewymagające leczenia;
- W grupie otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg odnotowano jedno zdarzenie związane z nadmierną sennością w ciągu dnia, nie kwalifikujące się do ciężkich zdarzeń niepożądanych (wystąpiło w 44. dniu i ustąpiło w 93. dniu, pacjent przerwał badanie w 98. dniu);
- Ciężkie AESI związane z myślami samobójczymi odnotowano w grupie placebo u jednego pacjenta.
- U żadnego pacjenta nie zgłoszono złożonych zachowań podczas snu ani AESI związanych z katapleksją;
- Przypadkowe przedawkowanie (pacjenci, którzy nieumyślnie przyjęli lub nie byli pewni, czy przyjęli dodatkową tabletkę) było najczęściej zgłaszanym TEAE odnoszącym się do potencjału nadużywania leków i zostało zgłoszone u 15 pacjentów otrzymujących daridoreksant -10 mg; n = 4 (2,8%); 25 mg, n = 3 (1,1%); 50 mg, n = 4 (2,9%); ex-placebo/daridorexant 25 mg, n = 4 (3,2%). Wszystkie przypadki były bezobjawowe, łagodne i nie zostały zakwalifikowane do ciężkich. Inne TEAE odnoszące się do nadużywania leków zgłoszono tylko u jednego lub dwóch pacjentów w grupie leczenia i nie zgłoszono żadnych TEAE oznaczających euforię;
- We wszystkich punktach czasowych i we wszystkich grupach, w porównaniu ze stanem wyjściowym, średnie wyniki wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS) dla porannej senności były liczbowo wyższe, a średnie wyniki ESS liczbowo niższe (tj. oba uległy poprawie).

Przerwanie leczenia: Nie stwierdzono żadnych objawów związanych z zaprzestaniem stosowania badanego leku.

Bezsenna z odbicia (związana z odstawieniem leków), (ang. rebound Insomnia): Nie zaobserwowano występowania bezsenności z odbicia po przerwaniu leczenia daridoreksantem, w porównaniu z placebo. Podczas przerwy w stosowaniu placebo średnia wartość raportowanego indywidualnie czasu snu (ang. self-reported total sleep time, sTST) była liczbowo wyższa niż wartość wyjściowa we wszystkich grupach daridoreksantu i placebo.

Skuteczność:

- W badaniu przedłużonym utrzymała się stwierdzona w badaniach opisywanych w publikacji Mignot 2022 poprawa wyników sTST i IDSIQ w stosunku do wartości wyjściowych;
- W porównaniu z placebo, w grupie przyjmującej 50 mg daridoreksantu średnie wydłużenie sTST metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło 20,4 minuty [(95%CI: 4,2; 36), p=0,014] w 12. tygodniu, 15,8 minuty [(95%CI: -0,8; 32,5), p = 0,063] w 24. tygodniu i 17,8 minuty [95%CI: -0,4; 35,9), p = 0,055] w 36. tygodniu.
- IDSIQ: Dla całkowitego wyniku IDSIQ, średnie redukcje, obliczane metodą najmniejszych kwadratów, od wartości wyjściowej w porównaniu z placebo w grupie 50 mg wynosiły -9,3 [(95%CI: - 15,1; -3,6), p=0,0015], -9,5 [(95%CI: -15,4; -3,5), p = 0,0019] i -9,1 [(95%CI: -15,6; -2,7), p = 0,0058] odpowiednio w 12., 24. i 36. tygodniu. Podobne wyniki zaobserwowano dla senności IDSIQ, czujności/poznania i nastroju (p < 0,05 w tygodniach 12, 24, 36 w grupie daridoreksantu 50mg);
- Wzrost sTST, zmniejszenie całkowitej punktacji IDSIQ oraz punktacji domen od wartości wyjściowej były konsekwentnie większe w przypadku daridoreksantu w dawce 50 mg w porównaniu z dawką 25 mg i placebo w całym badaniu przedłużonym (pacjenci z badania 1; Mignot 2022);
- Dla całkowitego wyniku IDSIQ, znaczny efekt leczenia utrzymywał się przez cały okres badania przedłużonego dla daridoreksantu w dawce 50 mg z badania 1 i daridoreksantu w dawce 25 mg z badania 2, a zmiany były konsekwentnie większe niż w przypadku placebo.
- U pacjentów przyjmujących placebo w badaniu 1 lub 2, włączono daridoreksant w dawce 25 mg w badaniu przedłużonym- wykazano poprawę całkowitych wyników sTST i IDSIQ oraz wyników w poszczególnych domenach w porównaniu z pacjentami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej placebo.

*Wnioski:*

Autorzy badania wskazują, że daridoreksant we wszystkich badanych dawkach, podawany przez okres do 1 roku jest na ogół bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów z bezsennością. Autorzy sugerują, że najskuteczniejszą dawką daridoreksantu jest 50 mg.

### **Fietze 2022**

*Cel badania:*

Pogłębiona analiza badania III fazy, w którym badano dawki daridoreksantu, które wykazały skuteczność w leczeniu bezsenności (daridoreksant 50 mg, daridoreksant 25 mg i placebo, w nocy przez 3 miesiące; Mignot 2022), oraz porównanie bezpieczeństwa i skuteczności daridoreksantu u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat („starsi dorośli”) z pacjentami w wieku < 65 lat („młodszy dorośli”).

### Metodyka:

Badanie kliniczne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, z grupami równoległymi (badanie 1 opisane w publikacji Mignot 2022). 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 (badanie opisane w publikacji Kunz 2022).

### Wyniki:

Spośród 930 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, 364 (39%) było w wieku  $\geq 65$  lat, a 566 (61%) w wieku  $< 65$  lat. Ukończenie leczenia metodą podwójnie ślepej próby było podobne w starszych i młodszych grupach wiekowych; odpowiednio 93% (339/364) i 91% (514/566). W obu grupach wiekowych większość pacjentów stanowiły kobiety (66% w przypadku pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, 68% w przypadku pacjentów w wieku  $< 65$  lat) i rasy kaukaskiej (95% w przypadku pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, 87% w przypadku pacjentów w wieku  $< 65$  lat). Średnia wieku (SD) wynosiła 70 lat w starszej grupie i 46 lat w młodszej grupie.

Choroby współistniejące występowały częściej w grupie starszych pacjentów (81% miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą, w porównaniu z 62% w młodszej grupie). Nadciśnienie tętnicze było najczęstszą chorobą współistniejącą, występującą u 40% osób starszych (w porównaniu z 11% w młodszej grupie). Osoby starsze były również bardziej narażone na jednoczesne przyjmowanie leków (71% starszych pacjentów, w porównaniu z 48% w młodszej grupie), co odzwierciedlało zwiększoną częstość występowania zgłaszanych chorób współistniejących. Najczęściej stosowanymi lekami były statyny, leki przeciwnadciśnieniowe i przeciwplatekcyjne.

### Na początku badania:

- średnia WASO była liczbowo większa (gorsza) [110 (38,5) vs 92 (38,1) min] u osób starszych w porównaniu z młodszymi dorosłymi, a LPS i sTST były podobne w obu grupach wiekowych;
- Wyniki ISI były nieznacznie wyższe w młodszej grupie [średnia (SD) 19,5 (4,2) i 18,5 (3,9) odpowiednio u młodszych i starszych dorosłych]. Całkowity wynik IDSIQ oraz wyniki we wszystkich domenach (senność, nastrój, czujność/poznanie) były liczbowo niższe (tj. lepsze) u starszych osób dorosłych [średnia (SD) 69,9 (24,8), 21,3 (7,0), 18,2 (8,5), 30,4 (10,4), w porównaniu do młodszych osób dorosłych 76,2 (24,4), 22,9 (6,9), 20,1 (8,7), 33,1 (10,1), odpowiednio dla całkowitego wyniku IDSIQ i domeny senności, domeny nastroju i domeny czujności/poznania];
- Wyniki VAS (dla jakości i głębokości snu, czujności w ciągu dnia, zdolności do funkcjonowania i porannej senności) były liczbowo wyższe (tj. lepsze) u starszych osób dorosłych w porównaniu z młodszymi osobami dorosłymi [średnia (SD) 38,6 (17,4), 38,8 (17,8), 43,4 (20,0), 43,3 (19,5) i 41,4 (19,1) u starszych osób dorosłych oraz 34,0 (17,4), 34,3 (17,4), 37,5 (19,8), 38,1 (19,3) i 35,1 (18,3) u młodszych osób dorosłych, odpowiednio dla wyników VAS jakości snu, głębokości snu, czujności w ciągu dnia, zdolności do funkcjonowania i porannej senności];
- Czas od rozpoznania bezsenności był dłuższy w grupie starszych pacjentów [średnia (SD) 13,3 (12,0) lat w porównaniu do 8,9 (8,8) lat w grupie młodszych pacjentów].

### Punkty końcowe dotyczące skuteczności (w nocy):

- porównywalne zmniejszenie WASO i LPS w stosunku do wartości wyjściowych oraz porównywalny wzrost sTST w obu grupach wiekowych 1. mies. i 3. mies. Poprawa była liczbowo większa w przypadku daridoreksantu w dawce 50 mg;
- W 3. mies., daridoreksant w dawce 50 mg, w porównaniu z placebo, zmniejszył WASO o 19,6 min (95%CI: 9,7; 29,5) w starszej grupie w porównaniu z 17,4 min (95%CI: 10,7; 24,0) w młodszej grupie;
- LPS zmniejszyło się o 14,9 min (95%CI: 7,5; 22,3) w starszej grupie w porównaniu z 9,7 min (95%CI: 3,7; 15,7) w młodszej grupie;
- Zmiana w sTST przy stosowaniu daridoreksantu w dawce 50 mg w porównaniu z placebo była liczbowo większa w starszej grupie w porównaniu z młodszą grupą. W 3. mies. zmiana w sTST skorygowana placebo wynosiła 30,6 min (95%CI: 16,1; 45,2) w starszej grupie w porównaniu z 12,4 min (95%CI: 0,7; 24,0) w młodszej grupie.

### Punkty końcowe dotyczące skuteczności (w dzień):

- Całkowite wyniki IDSIQ i wyniki trzech domen (senność, czujność/poznanie, nastrój) znacznie spadły (tj. poprawiła się) w stosunku do wartości wyjściowej od 1. tygodnia, podobnie w obu grupach wiekowych. Różnica w stosunku do placebo zwiększała się z czasem;

- W 3. mies. w grupie pacjentów stosujących daridoreksant w dawce 50 mg obniżył wynik IDSIQ do -21.0 (95%CI: -24.7, -17.3) i do -18.3 (95%CI: -21.3; -15.2) odpowiednio w starszej i młodszej grupie;
- U starszych i młodszych pacjentów daridoreksant w dawce 50 mg zmniejszył wynik w skali senności IDSIQ o -6,2 (95%CI: -7,3; -5,1) i -5,4 (95%CI: -6,3; -4,5), obniżył wynik domeny nastroju o -5,7 (95%CI: -6,9; -4,6) i -5,2 (95%CI: -6,2; -4,2) oraz obniżył wynik czujności/poznania o -9,0 (95%CI: -10,6; -7,4) i -7,7 (95%CI: -9,0; -6,4);
- Daridoreksant w dawce 25 mg zmniejszał liczbowo, ale w mniejszym stopniu niż 50 mg, domenę senności IDSIQ. Wyniki pozostałych domen i całkowite wyniki zostały zmniejszone jedynie w grupie młodszych pacjentów. W grupie starszych pacjentów działanie daridoreksantu 25 mg było podobne do placebo.
- Odpowiedź na placebo w punktach końcowych dotyczących funkcjonowania w ciągu dnia była porównywalna w obu grupach wiekowych i zwiększała się z czasem.

#### VAS:

- W obu grupach wiekowych poprawa wszystkich średnich wyników VAS była liczbowo wyższa w przypadku daridoreksantu w dawce 50 mg w porównaniu z placebo/z dawką 25 mg;
- W 3. mies., daridoreksant w dawce 50 mg zwiększył głębokość snu w skali VAS o 19,3 (SD = 23,6) u starszych osób dorosłych i o 19,6 (SD = 21,4) u młodszych osób dorosłych, jakość snu o 19,7 (SD = 23,3) u starszych osób dorosłych i o 21,0 (SD = 21,4) u młodszych dorosłych, czujność w ciągu dnia o 16,9 (SD: 23,0) u starszych dorosłych i 15,6 (SD = 19,3) u młodszych dorosłych oraz zdolność do funkcjonowania o 17,7 (SD: 23,5) u starszych dorosłych i 17,2 (SD = 21,0) u młodszych dorosłych;
- U młodszych osób dorosłych wszystkie cztery wyniki w skali VAS również wzrosły (poprawiły się) po zastosowaniu daridoreksantu w dawce 25 mg w porównaniu z placebo, ale w mniejszym stopniu niż w przypadku dawki 50 mg. Podobny wzrost odpowiedzi na dawkę zaobserwowano u starszych osób dorosłych w przypadku głębokości i jakości snu. W przypadku czujności w ciągu dnia i zdolności do funkcjonowania daridoreksant w dawce 25 mg miał niewielki zauważalny efekt w porównaniu z placebo u starszych osób dorosłych;
- Odpowiedź na placebo dla wszystkich wyników VAS (głębokość i jakość snu, sen, czujność w ciągu dnia i zdolność do funkcjonowania) była mniejsza w starszej niż w młodszej grupie we wszystkich ocenianych punktach czasowych.

#### Wskaźnik nasilenia bezsenności (ang. insomnia severity index, ISI):

- W obu grupach wiekowych daridoreksant w dawce 50 mg zmniejszał (tj. poprawiał) średnie wyniki ISI w stosunku do wartości wyjściowych, a także zmniejszał odsetek pacjentów z wynikiem ISI  $\geq 22$  (tj. ciężka bezsenność). Efekt ten zwiększał się w czasie od 1. do 3. miesiąca;
- U osób starszych daridoreksant w dawce 50 mg zmniejszał średni wynik ISI z 18,8 (SD = 3,9) na początku badania do 11,4 (SD = 6,1) w 3. mies. U młodszych osób dorosłych zmniejszał średni wynik ISI z 19,6 (SD = 4,1) na początku badania do 12,3 (SD = 6,4) w 3. mies.;
- W porównaniu z placebo, daridoreksant w dawce 25 mg nie okazał się skuteczny w poprawie wyników ISI w młodszej grupie w żadnym punkcie czasowym i był liczbowo mniej skuteczny niż dawka 50 mg w starszej grupie w obu punktach czasowych;
- Po 3 miesiącach leczenia odsetek pacjentów z utrzymującą się ciężką bezsennością (wynik ISI  $\geq 22$ ) był szczególnie niski w starszej populacji: 3,6 i 4,5% odpowiednio przy dawce 50 mg i 25 mg, w porównaniu z 25,2 i 16,5% na początku leczenia;
- W porównaniu z placebo, daridoreksant w dawce 50 mg liczbowo zwiększył odsetek pacjentów, u których całkowity wynik ISI zmniejszył się o  $\geq 6$  punktów (klinicznie istotna poprawa) w stosunku do wartości wyjściowych w 1. mies. i 3. mies. (podobnie u starszych i młodszych pacjentów),
- W 3. mies., 58,0% starszych dorosłych i 55,6% młodszych dorosłych w grupie daridoreksantu 50 mg miało spadek wyniku ISI o  $\geq 6$  punktów w stosunku do wartości wyjściowej.

#### Bezpieczeństwo:

- Profil bezpieczeństwa w obu grupach był porównywalny;

- Częstość występowania TEAE była nominalnie niższa w starszej w porównaniu z młodszą grupą dla daridoreksantu 50 mg;
- Najczęstszymi raportowanymi TEAE we wszystkich badanych grupach były: zapalenie nosogardzieli i ból głowy;
- U starszych pacjentów senność, zawroty głowy i upadki były zgłaszane z podobną niską częstością w grupie otrzymującej daridoreksant 50 mg (odpowiednio n = 1, 1, 1) i placebo (odpowiednio n = 1, 1, 4);
- Nie było zauważalnych różnic między starszymi i młodszymi pacjentami pod względem częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była niska w obu grupach wiekowych leczonych daridoreksantem (< 2%);
- Zgony: 1 - zatrzymanie akcji serca u 78-letniego pacjenta otrzymującego daridoreksant w dawce 25 mg (w wywiadzie liczne schorzenia naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe, w tym udar mózgu i nadciśnienie tętnicze. Zdarzenie zostało ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem);
- AESI: U osób starszych zgłoszono dwa AESI o łagodnym nasileniu - nadmierną senność w ciągu dnia u jednego pacjenta (69 lat, daridoreksant w dawce 25 mg), oraz paraliż senny u jednej pacjentki (76 lat, daridoreksant w dawce 50 mg). U młodszych dorosłych zgłoszono pięć AESI: nadmierną senność w ciągu dnia u 3 pacjentów (1 w grupie 50 mg, 1 w grupie 25 mg i 1 w grupie placebo), paraliż senny u jednego pacjenta (26 lat, daridoreksant w dawce 25 mg) oraz omamy jednej pacjentki (25lat, daridoreksant w dawce 25 mg). Nie odnotowano AESI związanych z myślami samobójczymi/samookaleczeniem lub katapleksją w żadnej grupie wiekowej;
- VAS: w przypadku porannej senności (podobnie jak w przypadku innych wyników VAS) odpowiedź na placebo była mniejsza w grupie osób starszych niż w grupie osób młodszych we wszystkich punktach czasowych. Daridoreksant numerycznie zwiększał (tj. poprawiał) wynik porannej senności w skali VAS, a w porównaniu do placebo poprawa była większa w grupie starszych pacjentów. U osób starszych korzyść była wyraźniejsza w przypadku daridoreksantu w dawce 50 mg niż w dawce 25 mg, podczas gdy u młodszych dorosłych efekt leczenia był podobny między dawkami. W 3. mies. daridoreksant w dawce 50 mg zwiększał ocenę porannej senności w skali VAS o średnio 15,9 (SD = 20,7) u starszych osób dorosłych i 14,9 (SD = 18,7) u młodszych osób dorosłych, w porównaniu do wartości wyjściowej.

#### *Wnioski:*

Autorzy publikacji wskazują, że skuteczność daridoreksantu jest zależna od dawki, w obu grupach wiekowych. Według autorów publikacji u 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 następnny dzień rano, po nocnym podaniu daridoreksantu).

#### **Fernandes 2024**

##### *Cel badania:*

Opisanie danych dotyczących skuteczności daridoreksantu i bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów z przewlekłą bezsennością (ang. chronic insomnia disorder, CID)

##### *Metodyka:*

Badanie RWD, retrospektywne, obserwacyjne. Pacjenci rozpoczęli stosowanie daridoreksantu zgodnie z zaleceniami 50 mg/dobę według wyboru klinicysty w Centrum Medycyny Snu w Szpitalu Uniwersyteckim w Rzymie Tor Vergata. Pacjenci zostali włączeni do badania, poddani ocenie początkowej i po 30-dniowej obserwacji.

Oceniano charakterystykę pacjentów, czas trwania CID, wcześniejsze leczenie bezsenności, choroby współistniejące oraz subiektywne zmiany ocenione przez klinicystów i pacjentów za pomocą skali Clinical and Patient Global Impression Improvement (CGI-Is i PGI-Is), oceniane na 7-punktowej skali Likerta (1=bardzo duża poprawa; 7=bardzo duże pogorszenie). Zmiany w objawach bezsenności oceniano za pomocą skali Insomnia Severity Index (ISI). Dane zostały podane jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe w CGI-I i PGI-I. Wyniki zostały ocenione za pomocą testu U Manna-Whitneya i testu Kruskala-Wallis. Związek czasu trwania CID z CGI-I i PGI-I zbadano za pomocą analizy korelacji tau Kendalla.

##### *Wyniki:*

Do badania włączono 69 pacjentów, z których wszyscy rozpoczęli leczenie od dawki 50 mg na dobę. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TAE).

#### CGI-I i PGI-I:

- CGI-I i PGI-I są dostępne dla całej kohorty;
- W okresie obserwacji średnie wskaźniki PGI-I wynosiły  $3,00 \pm 1,25$  [5 pacjentów (7,2%) oceniło, że ich CID uległa pogorszeniu, podczas gdy 24 (34,8%) nie zaobserwowało zmian, a dla 40 pacjentów (58,0%) odnotowało poprawę];
- Średnie CGI-I w okresie obserwacji wynosiły  $2,80 \pm 1,18$  [klinicyści nie odnotowali pogorszenia bezsenności u pacjentów, stwierdzili brak zmian u 29 (42,0%) i poprawę u 40 pacjentów (58,0%)];
- Nie wykazano IS różnic w CGI-Is ( $\chi^2 = 1,591$ ,  $p = 0,451$ ) i PGI-Is ( $\chi^2 = 1,079$ ,  $p = 0,583$ ) w zależności od liczby chorób współistniejących i najczęstszych chorób współistniejących (depresja: odpowiednio  $U = 585,0$ ,  $p = 0,266$ ;  $U = 623,5$ ,  $p = 0,107$ ; stany lękowe:  $U = 447,50$ ,  $p = 0,936$ ;  $U = 443,0$ ,  $p = 0,989$ );
- Nie wykazano IS różnic w CGI-Is i PGI-Is w zależności od płci (odpowiednio  $U = 562,50$ ,  $p = 0,690$ ;  $U = 579,50$ ,  $p = 0,857$ ), liczby stosowanych wcześniej leków (odpowiednio  $\chi^2 = 5,064$ ,  $p = 0,281$ ;  $\chi^2 = 5,117$ ,  $p = 0,276$ ) i wcześniejszego stosowania leków na bezsenność ( $p = 0,982$ ;  $p = 0,610$ );
- Nie wykazano związku czasem trwania CID a CGI-I ( $tb = -0,012$ ,  $p = 0,900$ ) i PGI-I ( $tb = 0,047$ ,  $p = 0,613$ );
- W okresie obserwacji z badania zrezygnowało 12 (17,4%) osób, z czego 5 (7,3%) z powodu nieskuteczności, a 7 (10,2%) z powodów osobistych.

#### ISI:

- Dostępne dla 24 pacjentów okresie obserwacji;
- Wyniki ISI znacząco spadły z  $18,25 \pm 3,21$  do  $12,08 \pm 6,12$  ( $Z = 8,000$ ;  $p < 0,001$ );
- 8 pacjentów (33,3%) nie wykazywało objawów bezsenności (w tym 2 z ciężkim wyjściowym wynikiem ISI), 7 (29,17%) zgłaszało łagodne objawy, a 9 (37,5%) zgłaszało objawy o umiarkowanym nasileniu (w tym jeden z ciężkim wyjściowym wynikiem ISI);
- Spośród 18 pacjentów z umiarkowanymi wynikami ISI na początku badania, 10 (55,56%) wykazało poprawę (4 (22,22%) nie miało klinicznie istotnej bezsenności; 6 (33,33%) miało łagodne objawy), 8 (44,44%) pozostało bez zmian);
- Z 3 pacjentów z łagodnymi wynikami ISI na początku badania, 2 (66,67%) nie wykazywało klinicznie istotnej bezsenności, a jeden (33,33%) pozostał w kategorii łagodnej;
- Żaden z pacjentów nie zgłosił pogorszenia w kategoriach wyników ISI w okresie obserwacji.

#### Wnioski:

Według autorów publikacji CGI-I i PGI-I, znaczne zmniejszenie wyników ISI oraz brak TAE wskazują, 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.

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W ramach zlecenia MZ nie przekazano danych umożliwiających przedstawienie aktualnych wydatków na ocenianą technologię lekową.

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

W leczeniu bezsenności nieorganicznej na jednego pacjenta przypadają 4 opakowania leku Quviviq na 3 miesiące terapii, a na rok terapii - 13 opakowań.

Koszt refundacji na jednego pacjenta wyniesie 1688,32 PLN przy założeniu stosowania daridoreksantu przez 3 mies. Zgodnie z ChPL czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. W ciągu 3 miesięcy i następnie okresowo należy ocenić stosowność dalszego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie daridoreksantu przez okres 12-mies. jest bezpieczne, a w związku z brakiem innych danych zdecydowano się przedstawić również koszt 12-mies. terapii – koszt refundacji na jedną pacjentkę wyniesie 5487,04 PLN. Poniżej przedstawiono wyliczenia potencjalnego wpływu na budżet refundacji wnioskowanej technologii.

**Tabela 9. Obliczenia kosztów refundacji.**

Wskazanie: leczeniu <b>dorosłych</b> pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia.		
Czas trwania leczenia	Koszt refundacji na 1 pacjenta. [PLN]	Koszt refundacji na 1000 pacjentów [PLN]
3 msc	1 688,32	1 688 320
rok	5 487,04	5 487 040

W związku z treścią wskazania z ChPL (leczenie dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia), oraz brakiem wymienionych w zleceniu MZ ograniczeń liczebności wnioskowanej populacji, poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu uwzględniającego liczebność populacji obliczonej na podstawie danych epidemiologicznych.

Potencjalna populacja obejmuje pacjentów z rozpoznaniem F51.0 - Bezsenność nieorganiczna. W oparciu o bazę danych SWIAD wykorzystano dane z lat 2019-2023, a następnie wykorzystano funkcję wypełnienia serią danych w programie Excel i określono wielkość teoretycznej maksymalnej populacji w 2024 r. oraz wpływ finansowania leku we wnioskowanym trybie na budżet płatnika publicznego. Maksymalna populacja wynosi 33606 pacjentów, a koszty refundacji wynoszą > 56 mln PLN na 3 miesiące i > 184 mln PLN na rok.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Obliczenia kosztów refundacji.**

Wskazanie: leczeniu <b>dorosłych</b> pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia.	
Czas trwania leczenia	Koszt refundacji (potencjalna populacja) [PLN]
3 msc	56 737 681,92
rok	184 397 466,2

#### Opinie ekspertów

Dr hab. n. med., prof. UM Dominik Strzelecki wskazał w swojej opinii wielkość populacji docelowej po kilku latach od wprowadzenia leku na kilkadziesiąt tysięcy osób. Przedstawione szacunki pokrywają się z opinią eksperta.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 07.08.2024 r., znak PLD.45340.1626.2024.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 07.08.2024 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Quviviq, daridoreksant, tabletki powlekane, 50 mg;

we wskazaniu:

- bezsenność nieorganiczna;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

### Problem zdrowotny

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 wybudzenie.

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

- F51.0 - Bezsenność nieorganiczna

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.

W publikacji Siemiński 2019 I wyróżniono 2 rodzaje metod leczenia bezsenności – nefarmakologiczne i farmakologiczne:

#### Leczenie nefarmakologiczne

*Celowaną terapią I rzutu w bezsenności według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań Snu (ESRS, European Sleep Research Society) jest poznawczo-behawioralna terapia (ang. cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I). Terapia poznawczo-behawioralna należy do zadań psychologów — psychoterapeutów, którzy dodatkowo uzyskali kompetencje pozwalające prowadzić terapię bezsenności. W warunkach praktyki lekarskiej można jednak próbować wdrożyć niektóre elementy tej terapii. Obejmuje ona obszary:*

- *psychoedukacja w zakresie higieny snu - zbiór zasad dotyczących zachowania pacjenta oraz warunków, w jakich żyje, a które mają ułatwić prawidłowy sen. Psychoedukacja polega na przedstawianiu pacjentom tych zasad i motywowaniu do ich wdrożenia;*
- *terapia relaksacyjna - polega na ćwiczeniu z pacjentem technik pozwalających na redukcję odczuwanego napięcia (np. technik medytacyjnych);*
- *restrykcja snu i kontrola bodźców - polega na ograniczaniu czasu spędzanego przez pacjenta w łóżku niemal wyłącznie do spania, tak by osiągnąć wydajność snu (stosunek czasu snu do czasu spędzonego w łóżku) na poziomie około 80–85%. W przypadku wydajności snu mniejszej niż 80% czas spędzany w łóżku należy zredukować o 15–30 minut, pamiętając, że minimalny czas spędzany w łóżku powinien się wahać między 4 a 6 godzin. W przypadku wydajności snu sięgającej powyżej 85% czas spędzany w łóżku można wydłużyć o 15–30 minut. Wydłużanie lub skracanie czasu spędzanego w łóżku należy wprowadzać w odstępach tygodniowych. Praktycznie niezbędnym elementem takiej terapii jest prowadzony przez pacjenta dzienniczek snu. Kontrola bodźców to metoda mająca na celu wytworzenie jednoznacznego skojarzenia snu z sypialnią oraz przywrócenie prawidłowego dobowego schematu zasypiania i budzenia się*
- *terapia poznawcza - ma na celu wyeliminowanie utrudniających osiągnięcie, a także utrzymanie prawidłowego rytmu snu i czuwania przekonań oraz zachowań pacjenta, dotyczących snu i bezsenności.*

### Leczenie farmakologiczne

W większości przypadków leczenie farmakologiczne nie eliminuje przyczyny zaburzenia, natomiast zawsze wiąże się z ryzykiem uzależnienia. Leczenie farmakologiczne bezsenności sprowadza się do leków wpływających na receptor typu A kwasu gamma-amino masłowego (GABA-A) i niektórych leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym.

- Benzodiazepiny (agoniści receptora GABA-A) oraz agoniści receptora benzodiazepinowego (zopiklon, zaleplon, zolpidem i eszopiklon) są zalecane w krótkotrwałym leczeniu bezsenności.
- Kolejna grupa leków do stosowania w farmakoterapii przewlekłej bezsenności to leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym (m.in. doksepina, trazodon).
- Lekiem często rozważanym w terapii bezsenności jest melatonina. Ze względu na niewielki wpływ wywierany przez melatoninę nie jest ona jednak zalecana do stosowania w terapii bezsenności.
- W terapii bezsenności z zaburzeniami inicjacji snu przez AASM zalecany jest również ramelteon — agonista receptorów melatoniny. Obecnie nie jest dostępny w Europie i nie pojawia się w europejskich zaleceniach terapii bezsenności.

W przypadku bezsenności możliwe jest również zastosowanie antagonistów oreksyny. Taką cząsteczką jest m.in. dopuszczony do stosowania w USA suworeksant. AASM zaleca stosowanie tego leku w terapii bezsenności z trudnościami z utrzymaniem snu.

W kilku meta-analizach 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.

### **Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne**

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 2024r., AfS 2023 oraz BSA 2023). 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 opisano proces zmiany leczenia między różnymi klasami substancji lub wewnątrz tej samej klasy substancji, (w tym podwójnych antagonistów receptora oreksyny). W ramach wyszukiwania odnaleziono także wytyczne dot. wytyczne dot. terapii nefarmakologicznych oraz wytyczne dotyczące pacjentów z nowotworami, natomiast zdecydowano się ich nie opisywać ze względu na specyficzne grupy pacjentów. Odnaleziono również często cytowane wytyczne AASM, których nie uwzględniono ze względu na rok publikacji (2017).

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 11.12.2024 r. odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2024, HAS 2023) dla ocenianego produktu leczniczego. Głównymi argumentami decyzji były: dowody z badań klinicznych wskazujące na skuteczność daridoreksantu. Odnaleziono także dokumenty G-BA 2023 i IQWIG 2023, w których wskazano, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania daridoreksantu nie została udowodniona. W informacji AWMSG 2024 wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono 4 meta-analizy sieciowe zawierające porównanie daridoreksantu z innymi terapiami farmakologicznymi stosowanymi w leczeniu bezsenności (Crescenzo 2022, Jiang 2023, Yue 2023 oraz Rocha 2023). Do raportu 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). Dodatkowo w raporcie uwzględniono jedno badanie RWD (Fernandes 2024) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daridoreksantu oraz jedną analizę post-hoc badania 1 opisanego w publikacji Mignot 2022 (Fietze 2022).

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą badań RCT wykazano, że daridoreksant w porównaniu z placebo wykazał skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu bezsenności.

Na podstawie przeglądu systematycznego z meta-analizą badań RCT Crescenzo 2022 można wnioskować o stosunkowej dobrej tolerancji leku oraz umiarkowanym bezpieczeństwie stosowania daridoreksantu.

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą badań RCT Rocha 2023 wykazano, że leki z grupy DORA wykazują IS wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w leczeniu bezsenności, poważnego zaburzenia snu.

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą badań RCT Yue 2023 wykazano, że leki na bezsenność różnią się skutecznością i tolerancją, a agoniści receptora oreksyny mają lepszą skuteczność i tolerancję niż pozostałe grupy leków.

W badaniach opisanych w publikacji Mignot 2022 wykazano, że daridoreksant jest skuteczny 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.

W badaniu Kunz 2022 oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję daridoreksantu u pacjentów z bezsennością wykazano, że daridoreksant we wszystkich badanych dawkach, podawany przez okres do 1 roku jest na ogół bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów z bezsennością, a najskuteczniejsza jest dawka 50 mg.

W pogłębionej analizie badania III fazy (z publikacji Mignot 2022), opisanego w publikacji Fietze 2022, wykazano, że skuteczność daridoreksantu jest zależna od dawki, w obu grupach wiekowych. Wskazano na konieczność stosowania dawki 50 mg u starszych pacjentów 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).

W badaniu RWD Fernandes 2024 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).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W leczeniu bezsenności nieorganicznej na jednego pacjenta przypadają 4 opakowania leku Quviviq na 3 miesiące terapii, a na rok terapii - 13 opakowań.

Koszt refundacji na jednego pacjenta wyniesie 1688,32 PLN przy założeniu stosowania daridoreksantu przez 3 mies. Zgodnie z ChPL czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. W ciągu 3 miesięcy i następnie okresowo należy ocenić stosowność dalszego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie daridoreksantu przez okres 12-mies. jest bezpieczne, a w związku z brakiem innych danych zdecydowano się przedstawić również koszt 12-mies. terapii – koszt refundacji na jedną pacjentkę wyniesie 5487,04 PLN. Poniżej przedstawiono wyliczenia potencjalnego wpływu na budżet refundacji wnioskowanej technologii.

W związku z treścią wskazania z ChPL (leczenie dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia), oraz brakiem wymienionych w zleceniu MZ ograniczeń liczebności wnioskowanej populacji, poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu uwzględniającego liczebność populacji obliczonej na podstawie danych epidemiologicznych.

Potencjalna populacja obejmuje pacjentów z rozpoznaniem F51.0 - Bezsenność nieorganiczna. W oparciu o bazę danych SWIAD wykorzystano dane z lat 2019-2023, a następnie wykorzystano funkcję wypełnienia serią danych w programie Excel i określono wielkość teoretycznej maksymalnej populacji w 2024 r. oraz wpływ finansowania leku we wnioskowanym trybie na budżet płatnika publicznego. Maksymalna populacja wynosi 33 606 pacjentów, a koszty refundacji wynoszą >56 mln PLN na 3 miesiące i >184 mln PLN na rok.

**Opinie ekspertów**

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie jednego eksperta klinicznego: dr hab. n. med., prof. UM Dominika Strzeleckiego - Konsultanta Wojewódzkiego w dz. Psychiatrii, dotyczącą liczebności populacji i schematów leczenia.

W opinii wskazano wielkość populacji docelowej po kilku latach od wprowadzenia leku na kilkadziesiąt tysięcy osób. Przedstawione przez analityków Agencji szacunki populacji pokrywają się z opinią eksperta.

## 12. Źródła

Badania i wytyczne kliniczne	
<b>AfS 2023</b>	Watson N. F., Benca R. M., Krystal A. D., et al. (2023) Alliance for Sleep Clinical Practice Guideline on Switching or Deprescribing Hypnotic Medications for Insomnia. <i>J. Clin. Med.</i> 2023, 12, 2493. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12072493">https://doi.org/10.3390/jcm12072493</a>
<b>BSA 2023</b>	Drager L. F., Assis M., Rego Bacelar A. F., et al. (2023) 2023 Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults – Brazilian Sleep Association. DOI <a href="https://doi.org/10.1055/s-0043-1776281">https://doi.org/10.1055/s-0043-1776281</a> .
<b>Crescenzo 2022</b>	De Crescenzo F., D'Alò G. L., Ostinelli E. G., et al. (2022). Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet</i> 2022; 400: 170–84, <a href="https://doi.org/10.17605/OSF.IO/PU4QJ">https://doi.org/10.17605/OSF.IO/PU4QJ</a>
<b>EAN 2024</b>	Dauvilliers Y., García-Borreguero D., Liguor C. (2024) Updated Insomnia Guidelines and Latest Real-World Evidence Data on Daridorexant. <i>EMJ Neurol.</i> 2024;12[1]:42-50, <a href="https://doi.org/10.33590/emjneuro/ZH1H1778">https://doi.org/10.33590/emjneuro/ZH1H1778</a> .
<b>ESRS/EIN 2023</b>	Riemann D., Espie C. A., Altena E., et al. (2023) The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. <i>J Sleep Res.</i> 2023;32:e14035, <a href="https://doi.org/10.1111/jsr.14035">https://doi.org/10.1111/jsr.14035</a>
<b>Fernandes 2024</b>	Fernandes M., Placidi F., Mercuri N. B., et al. (2024) Daridorexant treatment for chronic insomnia: a real-world retrospective single-center study. <i>Neurological Sciences</i> (2024) 45:3443–3448, <a href="https://doi.org/10.1007/s10072-024-07326-w">https://doi.org/10.1007/s10072-024-07326-w</a>
<b>Fietze 2022</b>	Fietze I, Bassetti C. L. A., Mayleben D. W., et al. (2022) Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. <i>Drugs &amp; Aging</i> (2022) 39:795–810, <a href="https://doi.org/10.1007/s40266-022-00977-4">https://doi.org/10.1007/s40266-022-00977-4</a>
<b>G-BA 2024</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss. (2024) Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Daridorexant (reassessment following amendment of Annex III to the Pharmaceuticals Directive: insomnia). <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6775/2024-08-15_AM-RL-XII_Daridorexant_D-1047_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6775/2024-08-15_AM-RL-XII_Daridorexant_D-1047_EN.pdf</a> [dostęp: 19.12.2024 r.]
<b>HAS 2023</b>	Haute Autorité de Santé. (2023) daridorexant QUVIVIQ 25 mg et 50 mg, Comprimé pelliculé, Première évaluation <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20159_QUVIVIQ_PIC_INS_AvisDef_CT20159_EPI773.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20159_QUVIVIQ_PIC_INS_AvisDef_CT20159_EPI773.pdf</a>
<b>IQWIG 2024</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024) Dossierbewertung A24-24, Daridorexant (Insomnie), Version 1.0, <a href="https://www.iqwig.de/download/a24-24_daridorexant_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a24-24_daridorexant_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a>
<b>Jiang 2023</b>	Jiang F., Li H., Chen Y., et al. (2023) Daridorexant for the treatment of insomnia disorder A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine</i> 2023;102:7(e32754).
<b>Kunz 2022</b>	Kunz D., Dauvilliers Y., Benes H., et al. (2022) Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. <i>CNS Drugs</i> (2023) 37:93–106, <a href="https://doi.org/10.1007/s40263-022-00980-8">https://doi.org/10.1007/s40263-022-00980-8</a>
<b>Mignot 2022</b>	Mignot E., Mayleben D., Fietze I., et al. (2022) Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. <i>Lancet Neurol</i> 2022; 21: 125–39, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1
<b>Morin 2024</b>	Morin M. C., Khullar A., Robillard R., et al. (2024) Delphi consensus recommendations for the management of chronic insomnia in Canada. <i>Sleep Medicine</i> 124 (2024) 598–605, <a href="https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.09.038">https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.09.038</a>
<b>NHS 2024</b>	Symmonds M. (2024) BOB ICB Primary Care Guidance on Managing Insomnia in Adults. <a href="https://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/BOB%20ICB%20Advice%20for%20GPs%20on%20Managing%20Insomnia.pdf">https://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/BOB%20ICB%20Advice%20for%20GPs%20on%20Managing%20Insomnia.pdf</a> [dostęp: 19.12.2024 r.]
<b>NICE 2023</b>	National Institute for Health and Care Excellence. (2023) Daridorexant for treating long-term insomnia. Technology appraisal guidance, Published: 18 October 2023, <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta922">www.nice.org.uk/guidance/ta922</a>
<b>PTBS/PTMR/PTP 2023</b>	Wichniak A., Bieńkowski P., Dąbrowski R., et al., (2023) Leczenie bezsenności osób w starszym wieku. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. <i>Psychiatr. Pol.</i> 2023; 57(3): 495–516, DOI: <a href="https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/161597">https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/161597</a>
<b>Rocha 2023</b>	Rocha R. B., Bomtempo F. F., Nager G. B., et al. (2023) Dual orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia: systematic review and network meta-analysis. <i>Arq. Neuropsiquiatr.</i> 2023;81:475–483, <a href="https://doi.org/10.1055/s-0043-1768667">https://doi.org/10.1055/s-0043-1768667</a>
<b>SMC 2024</b>	Scottish Medicines Consortium. (2024) daridorexant film-coated tablets (Quviviq®). SMC2611. <a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/8230/daridorexant-quviviq-final-march-2024-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/8230/daridorexant-quviviq-final-march-2024-for-website.pdf</a>
<b>Yue 2023</b>	Yue J. L., Chang X. W., Zheng J. W., et al. (2023) Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. <i>Sleep Medicine Reviews</i> 68 (2023) 101746, <a href="https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101746">https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101746</a>

Pozostałe publikacje	
<b>AOTMiT 2021</b>	Raport analityczny 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, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/314/RPT/314_RPT_OT.4311.26.2020_Rozerem_170320_21_BIP.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/314/RPT/314_RPT_OT.4311.26.2020_Rozerem_170320_21_BIP.pdf</a> [dostęp: 19.12.2024 r.]
<b>ChPL Quviviq</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Quviviq
<b>Heitzman 2021</b>	Heitzman J. (2021). Postępowanie w przypadku bezsenności i zaburzeń snu, Lekarz POZ 3/2021
<b>Siemiński 2018</b>	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. <a href="https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/59909/47189">https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/59909/47189</a> [dostęp: 18.12.2024 r.]
<b>Siemiński 2019 I</b>	Siemiński, M., Skorupa, Ł., Wiśniewska-Skorupa, K. (2019). Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej Część I: Epidemiologia, patomechanizm i diagnostyka bezsenności. Varia Medica 2019 tom 3, nr 2, strony 109–115, Via Medica. <a href="https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/64690">https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/64690</a> [dostęp: 19.12.2024 r.]
<b>Siemiński 2019 II</b>	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 <a href="https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/64691">https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/64691</a> [dostęp: 18.12.2024 r.]

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 30.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh]	19,578
2	Sleep Initiation[Title/Abstract] AND Maintenance Disorder*[Title/Abstract]	281
3	Sleeplessness[Title/Abstract]	887
4	Early awakening[Title/Abstract]	147
5	Insomnia*[Title/Abstract]	33,899
6	Disorder*[Title/Abstract]	1,578,718
7	Nonorganic[Title/Abstract]	2,107
8	Chronic[Title/Abstract]	1,510,161
9	Rebound[Title/Abstract]	17,988
10	Primary[Title/Abstract]	2,075,799
11	Transient[Title/Abstract]	334,03
12	Secondary[Title/Abstract]	951,91
13	Psychophysiological[Title/Abstract]	10,064
14	Sleep Initiation[Title/Abstract]	656
15	Dysfunction[Title/Abstract]	557,572
16	(Insomnia*[Title/Abstract]) AND (Disorder*[Title/Abstract])	13,557
17	(Nonorganic[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	56
18	(Chronic[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	5,231
19	(Rebound[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	409
20	(Primary[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	4,795
21	(Transient[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	400
22	(Secondary[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	2,287
23	(Psychophysiological[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract])	230
24	(Sleep Initiation[Title/Abstract]) AND (Dysfunction[Title/Abstract])	26
25	(((((Sleep Initiation[Title/Abstract]) AND (Dysfunction[Title/Abstract])) OR ((Psychophysiological[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Secondary[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Transient[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Primary[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Rebound[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Nonorganic[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Insomnia*[Title/Abstract]) AND (Disorder*[Title/Abstract]))) OR (Sleep Initiation[Title/Abstract] AND Maintenance Disorder*[Title/Abstract])) OR (Sleeplessness[Title/Abstract]) OR (Early awakening[Title/Abstract])	20,483
26	(((((Sleep Initiation[Title/Abstract]) AND (Dysfunction[Title/Abstract])) OR ((Psychophysiological[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Secondary[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Transient[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Primary[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Rebound[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Chronic[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Nonorganic[Title/Abstract]) AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Insomnia*[Title/Abstract]) AND (Disorder*[Title/Abstract]))) OR (Sleep Initiation[Title/Abstract] AND Maintenance Disorder*[Title/Abstract])) OR (Sleeplessness[Title/Abstract]) OR (Early awakening[Title/Abstract]) OR ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh])	31,569
27	"daridorexant" [Supplementary Concept]	60
28	daridorexant[Title/Abstract]	104
29	Quviviq[Title/Abstract]	6
30	hydrochloride[Title/Abstract]	56,863
31	(daridorexant[Title/Abstract]) AND (hydrochloride[Title/Abstract])	1
32	act 541468[Title/Abstract]	15
33	nemorexant[Title/Abstract]	1

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
34	(((nemorexant[Title/Abstract] OR (act 541468[Title/Abstract])) OR ((daridorexant[Title/Abstract] AND (hydrochloride[Title/Abstract]))) OR (Quviviq[Title/Abstract])) OR (daridorexant[Title/Abstract])	110
5	(((nemorexant[Title/Abstract] OR (act 541468[Title/Abstract])) OR ((daridorexant[Title/Abstract] AND (hydrochloride[Title/Abstract]))) OR (Quviviq[Title/Abstract])) OR (daridorexant[Title/Abstract]) OR ("daridorexant" [Supplementary Concept])	110
36	((((nemorexant[Title/Abstract] OR (act 541468[Title/Abstract])) OR ((daridorexant[Title/Abstract] AND (hydrochloride[Title/Abstract]))) OR (Quviviq[Title/Abstract])) OR (daridorexant[Title/Abstract]) OR ("daridorexant" [Supplementary Concept])) AND (((((((((((Sleep Initiation[Title/Abstract] AND (Dysfunction[Title/Abstract])) OR ((Psychophysiological[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Secondary[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Transient[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract]))) OR ((Primary[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract])) OR ((Rebound[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract])) OR ((Chronic[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract])) OR ((Nonorganic[Title/Abstract] AND (Insomnia*[Title/Abstract])) OR ((Insomnia*[Title/Abstract] AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (Sleep Initiation[Title/Abstract] AND Maintenance Disorder*[Title/Abstract])) OR (Sleeplessness[Title/Abstract])) OR (Early awakening[Title/Abstract])) OR ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh]))	78

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 30.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp insomnia/	91969
2	(Sleep Initiation and Maintenance Disorder*).ab,kf,kw,ti.	461
3	Sleeplessness.ab,kf,kw,ti.	1163
4	Insomnia*.ab,kf,kw,ti.	54614
5	Disorder*.ab,kf,kw,ti.	2033190
6	Nonorganic.ab,kf,kw,ti.	969
7	Chronic.ab,kf,kw,ti.	2006643
8	Rebound.ab,kf,kw,ti.	23550
9	Primary.ab,kf,kw,ti.	2790343
10	Transient.ab,kf,kw,ti.	388809
11	Secondary.ab,kf,kw,ti.	1280296
12	Psychophysiological.ab,kf,kw,ti.	11332
13	Early awakening.ab,kf,kw,ti.	253
14	Sleep Initiation.ab,kf,kw,ti.	1131
15	Dysfunction.ab,kf,kw,ti.	811182
16	4 and 5	23326
17	4 and 6	51
18	4 and 7	8988
19	4 and 8	500
20	4 and 9	8362
21	4 and 10	719
22	4 and 11	3887
23	4 and 12	367
24	14 and 15	58
25	2 or 3 or 13 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	34536
26	1 or 25	97734
27	exp daridorexant/	270
28	Quviviq.ab,kf,kw,ti.	10
29	daridorexant.ab,kf,kw,ti.	215

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
30	hydrochloride.ab,kf,kw,ti.	60541
31	act 541468.ab,kf,kw,ti.	31
32	nemorexant.ab,kf,kw,ti.	0
33	29 and 30	2
34	28 or 29 or 31 or 32 or 33	234
35	27 or 34	308
36	26 and 35	239

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 30.11.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sleep Initiation and Maintenance Disorders] explode all trees	3875
#2	(Sleep Initiation and Maintenance Disorder*):ti,ab,kw	3944
#3	(Sleeplessness):ti,ab,kw	241
#4	(Early awakening):ti,ab,kw	507
#5	(Insomnia*):ti,ab,kw	15738
#6	(Disorder*):ti,ab,kw	216581
#7	(Nonorganic):ti,ab,kw	281
#8	(Chronic):ti,ab,kw	194856
#9	(Rebound):ti,ab,kw	3136
#10	(Primary):ti,ab,kw	632283
#11	(Transient):ti,ab,kw	19981
12	(Secondary):ti,ab,kw	438396
13	(Psychophysiological):ti,ab,kw	1663
14	(Sleep Initiation):ti,ab,kw	4722
15	(Dysfunction):ti,ab,kw	56662
16	#5 and #6	9074
17	#7 and #5	100
18	#8 and #5	2758
19	#9 and #5	263
20	#10 and #5	6706
21	#11 and #5	296
22	#12 and #5	4609
23	#13 and #5	60
24	#14 and #15	178
25	#2 or #3 or #4 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	13942
26	#1 or #25	13942
27	(Quviviq):ti,ab,kw	3
28	(daridorexant):ti,ab,kw	94
29	(hydrochloride):ti,ab,kw	18436
30	#28 and #29	1
31	(act 541468):ti,ab,kw	54
32	(nemorexant):ti,ab,kw	0

---

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
33	#27 or #28 or #30 or #31 or #32	134
34	#26 and #33	85