



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 155/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Quvivią
(daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Quvivią (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

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: Quvivią, 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.).

Dowody naukowe

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.

W publikacji Siemiński 2019 II wyróżniono 2 rodzaje metod leczenia bezsenności – nefarmakologiczne i farmakologiczne. W leczeniu nefarmakologicznym 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 postępowaniu farmakologicznym – w większości przypadków nie eliminuje ono przyczyny zaburzenia funkcji snu, 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.

Produkt leczniczy Quvivia, który zawiera daridoreksant jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia. Zalecana dawka dla dorosłych to jedna 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.

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 wybudzanie, pozwalając na zaśnięcie, przy

tym nie zmieniając proporcji faz snu (ocenianej za pomocą zapisu elektroencefalograficznego u gryzoni lub polisomnografii u pacjentów z bezsennością).

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

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.

Problem ekonomiczny

Badania wykazały, że bezsenność dotyka znacznej części społeczeństwa. Mediana częstości występowania bezsenności wyłącznie z objawami nocnymi

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

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.

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 może wynosić 33606 pacjentów rocznie.

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.

Główne argumenty decyzji:

- *brak danych pozwalających ocenić wyższość daridoreksantu w dawkach 25 mg i 50 mg w porównaniu z zalecanymi terapiami;*
- *dostępne inne formy terapii;*
- *znaczący wpływ na budżet.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.30.2024 „Quviviq (daridoreksant) we wskazaniu: bezsenność nieorganiczna”; data ukończenia: 19 grudnia 2024 r.