



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Desmopresyna
we wskazaniu:

pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.70.2019
(Aktualizacja dowodów naukowych z Opinii RP nr: 200/2017)

Data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców *nie dotyczy.*

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.2. Podsumowanie	10
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających desmopresynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12
5.3. Publikacje wykluczone z przeglądu na etapie analizy pełnych tekstów.....	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację dowodów naukowych zawartych w Opinii Rady Przejrzystości nr 200/2017. W dniu 17 lipca 2017 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 200/2017 (nr w BIP 84/2017) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej desmopresyna w postaci liofilizatu doustnego we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzedniej Opinii RP w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 25.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w Opinii RP z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTNFD), <http://ptnfd.org/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Paediatric Urology (ESPU), <https://www.espu.org/>;
 - European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- światowe:
 - International Children's Contience Society (ICCS), <http://i-c-c-s.org/>;
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *nocturnal enuresis*, *enuresis*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ICCS 2020 (międzynarodowe)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku moczenia nocnego u dzieci</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach I linii leczenia MNE należy zastosować alarm wybudzeniowy (poziom dowodów 1a) i desmopresynę (poziom dowodów 1a). • W przypadku niepowodzenia leczenia desmopresyną i alarmem wybudzeniowym można rozważyć leczenie w skojarzeniu tymi interwencjami. <p>Wytyczne opisują, że najczęściej używane są preparaty desmopresyny w formie tabletek lub liofilizatu doustnego. Zazwyczaj preferowany jest liofilizat ze względów farmakokinetyki i preferencji pacjenta.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródła finansowania: brak zadeklarowanego źródła finansowania Siła rekomendacji: nie wskazano co oznacza podany w zaleceniach poziom dowodów</p>
ESPU 2020 (Europa)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą postępowania w MMN w populacji pediatrycznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy leczyć dzieci poniżej 5 r.ż., u których prawdopodobne jest spontaniczne wyleczenie, należy informować rodzinę o mimowolnym charakterze schorzenia, wysokim prawdopodobieństwie spontanicznego rozwiązania problemu oraz o tym, że stosowanie kar nie pomaga poprawiać stanu. (poziom dowodów: 2, silne zalecenie) • Zastosować dzienniki lub kwestionariusze wypróżniania, w celu wykluczenia występowania objawów w ciągu dnia. (poziom dowodów: 2, silne zalecenie) • Wykonać badania moczu, aby wykluczyć obecność infekcji lub potencjalnych przyczyn, takich jak moczówka prosta (poziom dowodów: 2, silne zalecenie) • Można zaoferować środki wspomagające w połączeniu z innymi sposobami leczenia, z których dwa najważniejsze to leczenie farmakologiczne i alarmowe (poziom dowodów: 1, silne zalecenie): <ul style="list-style-type: none"> ○ desmopresyna w udowodnionej poliiurii nocnej (poziom dowodów: 1, silne zalecenie); ○ alarm wybudzeniowy w przypadku rodzin zmotywowanych (poziom dowodów: 1, silne zalecenie). <p>Wytyczne wymieniają desmopresynę w formie tabletek lub podjęzykowego liofilizatu doustnego. Areozol do nosa nie jest rekomendowany ze względu na ryzyko przedawkowania (poziom dowodów: 1)</p> <p>Poniżej przedstawiono schemat postępowania w na podstawie Fig. 5 wytycznych ESPU 2020</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<div data-bbox="496 264 1353 813" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Dziecko ≥ 5 r.ż. z mimowolnym moczeniem nocnym</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Diagnostyka (szczegółowy wywiad, badanie fizykalne i analiza moczu, dzienniki wypróżnień i picia oraz nocnej produkcji moczu, inne badania np. USG, badania mikroskopowe)</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Postępowanie wspomagające (nie leczenie) (maks. 4 tygodnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalizacja i regulacja nawyków picia • Regulacja nawyków jelitowych i wypróżniania • Monitorowanie nocnej produkcji (ważenie pieluch) <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Szukanie leczenia przez dziecko i opiekunów</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">alarm wybudzeniowy nocnego moczenia z regularnym stosowaniem</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">desmopresyna ± leki antycholinergiczne</div> </div> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">brak poprawy (<4 tygodnie) LUB brak zgodności + ponowna ocena</p> </div> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: European Association of Urology, brak zewnętrznego finansowania Siła dowodów: 1 – meta-analizy, badania zrandomizowane; 2 – dobrze zaprojektowane kontrolowane badania bez randomizacji</p>
EAU/ESPU 2020 (Europa)	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczą postępowania w MMN w populacji pediatrycznej</p> <p>Wytyczne wśród technologii możliwych do zastosowania po nieskuteczności leczenia wspomagającego wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - desmopresynę (tabletki lub podjęzykowy liofilizat doustny; arezol do nosa nie jest rekomendowany ze względu na ryzyko przedawkowania), - alarm wybudzeniowy - obserwację <p>Wytyczne zalecają leczenie od 6 r.ż., gdyż znaczący spadek rozpowszechnienia MMN ma miejsce około 5 r.ż. Poniżej przedstawiono schemat postępowania w na podstawie Tabeli 2 wytycznych EAU/ESPU 2020</p> <div data-bbox="485 1234 1378 1839" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Dziecko ≥ 6 r.ż. z mimowolnym moczeniem nocnym</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">wywiad, badanie fizykalne, dzienniki wypróżnień i picia oraz nocnej produkcji moczu, inne badania np. USG, badania mikroskopowe</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Postępowanie wspomagające (nie leczenie) (maks. 4 tygodnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalizacja i regulacja nawyków picia • Regulacja nawyków jelitowych i wypróżnianie • Monitorowanie nocnej produkcji (ważenie pieluch) <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Wybór leczenia (dziecko + rodzina)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Obserwacja (używanie pieluch w nocy)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Alarm wybudzeniowy nocnego moczenia z regularnym stosowaniem</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Regulacja nawyków picia + leki (desmopresyna ± leki antycholinergiczne)</div> </div> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Jeśli brak poprawy (<4 tygodnie) LUB Brak zgodności + wybór rodziny dot zmiany lub zakończenia leczenie</p> </div> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie korzystano</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Konsensus ekspertów 2019 (Brazylia)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku moczenia nocnego u dzieci w Brazylia</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsensus ekspertów zgadza się, że każdemu dziecku z moczeniem nocnym należy zaproponować uroterapię jako leczenie I linii, niezależnie od tego czy jest monosymptomatyczne czy bezobjawowe. Dodanie innych metod terapeutycznych zwiększy skuteczność uroterapii. • Konsensus ekspertów wysoce rekomenduje stosowanie alarmu wybudzeniowego u dzieci z pierwotnym monosymptomatycznym moczeniem nocnym, z wysoki poziomem moczeń nocnych i w przypadku zmotywowanych rodziców. (Zalecanym wiekiem rozpoczęcia leczenia alarmem jest 6-7 r.ż. kiedy dziecko jest dostatecznie dojrzałe aby zaakceptować i zrozumieć leczenie). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub słabej odpowiedzi do leczenia można dodać inne leki, takie jak desmopresyna. • Konsensus ekspertów uważa, że desmopresynę należy stosować jako leczenie I linii u wszystkich dzieci z nocnym wielomoczem oraz u tych, dla których alarm wybudzeniowy jest nieodpowiedni. Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia braku nocnego moczenia i kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. Istnieją dowody, że wycofywanie leczenia powinno odbywać się stopniowo. • Zdaniem ekspertów leki przeciwcholinergiczne powinny być stosowane tylko w przypadkach, w których nie osiągnięto sukcesu z desmopresyną i alarmem wybudzeniowym oraz u wybranych pacjentów z nadreaktywnym pęcherzem. • Zdaniem ekspertów leczenie imipraminą i innymi trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi powinny być zastrzeżone tylko dla pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia w ramach poprzedniej linii. • Panel ekspertów zgadza się, że nie należy stosować alternatywnego leczenia, z wyjątkiem elektroneurostymulacji, którą można wypróbować w przypadkach, w których inne terapie zawiodły. <p>Wytyczne opisują stosowanie desmopresyny w postaci doustnej (dawkowanie opisane w wytycznych dot tabletek).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródła finansowania: brak informacji Siła rekomendacji: brak informacji</p>
<p>Konsensus ekspertów 2018 (Tajwan)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku moczenia nocnego u dzieci na Tajwanie</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 5 r.ż. z moczeniem nocnym powinni podlegać ocenie, jednak aktywne leczenie powinno być zarezerwowane dla pacjentów >6 r.ż. (poziom zgodności: 63,6% „zdecydowanie zgadzam się”; 27,3% „zgadzam się”; 9,1% „nie zgadzam się”) • leczenie moczenia nocnego należy rozpocząć od terapii behawioralnej (poziom zgodności: 81,8% „zdecydowanie zgadzam się”; 18,2% „zgadzam się”; 0% „nie zgadzam się”) • w ramach I linii leczenia moczenia nocnego zaleca się stosowanie desmopresyny w dawce 120-240 mg/dobę w formie „pod język” lub 0,2-04 mg/dobę w formie tabletki (poziom zgodności: 54,5% „zdecydowanie zgadzam się”; 45,5% „zgadzam się”; 0% „nie zgadzam się”) • odpowiedź na leczenie I linii należy ocenić po 1-3 miesiącach leczenia (poziom zgodności: 45,5% „zdecydowanie zgadzam się”; 45,5% „zgadzam się”; 9,1% „nie zgadzam się”) • leczenie desmopresyną należy kontynuować przez 3 miesiące u pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, po czym należy ocenić skuteczność i rozważyć strukturalne wycofanie leczenia (poziom zgodności: 45,5% „zdecydowanie zgadzam się”; 45,5% „zgadzam się”; 9,1% „nie zgadzam się”) • leczenie skojarzone desmopresyną i oksybutyniną można rozważyć u pacjentów ze słabą odpowiedzią na desmopresynę i/lub leczenie alarmami wybudzeniowymi (poziom zgodności 54,5% „zdecydowanie zgadzam się”; 36,4% „zgadzam się”; 9,1% „nie zgadzam się”) • pacjenci, u których leczenie skojarzone desmopresyną i oksybutyniną nie powiedzie się, należy ponownie ocenić i w razie potrzeby skierować do specjalisty. Można rozważyć leczenie imipraminą (poziom zgodności: 18,2% „zdecydowanie zgadzam się”; 72,7% „zgadzam się”; 9,1% „nie zgadzam się”) <p>Metodyka: panel ekspertów Źródła finansowania: Ferring Pharmaceuticals Siła rekomendacji: poziom zgody ekspertów oceniano w skali od 1 do 3 jako „zdecydowanie zgadzam się”, „zgadzam się” lub „nie zgadzam się”. W przypadku każdego zalecenia uznano, że osiągnięto konsensus, gdy co najmniej 80% głosujących wskazało :zdecydowanie zgadzam się” lub „zgadzam się”. Siła rekomendacji dla każdego stanowiska znajduje odzwierciedlenie w stopniu zgody panelu.</p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą terapii moczenia nocnego u dzieci i młodych osób</u></p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia początkowego (kontrola ilości i rodzajów przyjmowanych płynów w ciągu dnia; wybudzanie; system nagradzania i zaangażowania dziecka; korzystanie z toalety regularnych odstępach czasu) wytyczne wymieniają: alarm wybudzeniowy, desmopresynę (w formie tabletek i liofilizatu*).</p> <p>Desmopresynę u dzieci w wieku 5-7 r.ż. należy rozważyć, jeśli wymagane jest leczenie i priorytetem leczenia jest szybkie wystąpienie, i/lub krótkotrwała poprawa moczenia nocnego, lub alarm jest nieodpowiedni lub niepożądany.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Metodyka: <i>nie wskazano</i> Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: <i>nie korzystano</i></p>
PTU i PTNFD 2017 (Polska)	<p>Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczącym się w nocy</p> <p>1. Monosymptomatyczne moczenie nocne leczy się w następujący sposób:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) postępowaniem i leczeniem obejmuje się całą rodzinę chorego dziecka; 2) leczenie prowadzi się w dwóch etapach: <ol style="list-style-type: none"> a) I etap obejmuje postępowanie wspomagające i motywujące. Rozpoczyna się zastosowaniem reżimu płynowego polegającego na ograniczeniu spożywania płynów wieczorem oraz wprowadzeniu zakazu spożywania płynów w nocy. Szczególną uwagę należy zwrócić na rodzaj przyjmowanych płynów. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Czas, od którego należy stosować ograniczenia płynowe, oraz ilość płynu, ustala się po przeanalizowaniu dzienniczka mikcji, b) II etap obejmuje podawanie leków lub stosowanie alarmu wybudzeniowego; 3) brak efektów terapeutycznych po zastosowaniu leczenia, o którym mowa w pkt 2, stanowi wskazanie do skierowania pacjenta do ośrodka specjalistycznego; 4) niedopuszczalne jest rozpoczynanie leczenia moczenia nocnego z pominięciem I etapu; 5) lekarz może podjąć decyzję o nieprzerwywaniu przez rodziców praktyki wybudzania dziecka w nocy w celu oddania moczu, jeżeli praktyka ta została rozpoczęta przed podjęciem leczenia. <p>2. Postępowanie wspomagające i motywujące trwa przez cały okres leczenia i ma na celu zmianę nieprawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. W trakcie postępowania zwraca się uwagę na eliminację poczucia winy u dziecka oraz kar, jeżeli były stosowane.</p> <p>3. W leczeniu zaparć w pierwszej kolejności wdraża się zalecenia dietetyczne oraz środki zmiękczające stolec.</p> <p>4. W celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz zaleca rodzicom dziecka moczącego się w nocy prowadzenie kalendarza moczenia nocnego (Tabela 3), tak by jego stosowanie dawało pozytywne efekty motywacyjne, a nie wykazywało porażki dziecka. Sposób prowadzenia kalendarza moczenia nocnego dostosowuje się do wieku i rozwoju intelektualnego dziecka. Kalendarz moczenia nocnego powinien być prowadzony przez cały okres leczenia.</p> <p>5. Skuteczność stosowania reżimu płynowego, ocenia się po 1 miesiącu, na podstawie kalendarza moczenia nocnego.</p> <p>6. Stosowaną formą leczenia może być alarm wybudzeniowy. Istotą takiego leczenia jest zamiana niekontrolowanego moczenia nocnego na kontrolowane oddawanie moczu w nocy (nokturia). W chwili pojawienia się pierwszej kropli moczu alarm dźwiękowy ma za zadanie obudzić dziecko, które powinno dość do toalety i świadomie oddać mocz.</p> <p>Terapia alarmem, stosowana łącznie z reżimem płynowym, trwa nieprzerwanie co najmniej przez 3 miesiące. Po tym okresie ocenia się efekty leczenia na podstawie kalendarza moczenia nocnego. W przypadku 14 następujących po sobie suchych nocy można odstąpić od stosowania reżimu płynowego, a w przypadku kolejnych 30 suchych nocy terapię uznaje się za zakończoną.</p> <p>7. Desmopresyna jako syntetyczny analog wazopresyny, powinna być stosowana do leczenia moczenia nocnego spowodowanego poliurią nocną, nieustępującą po zastosowaniu odpowiedniego reżimu płynowego, który powinien być kontynuowany przez cały okres farmakoterapii. Wytuczne opisują podawanie desmopresyny doustnie w formie tabletek lub „melt” (podjęzykowo).</p> <p>8. U dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie desmopresyna lub alarmem wybudzeniowym, po analizie czynników mogących indukować niepowodzenie terapii, można połączyć zastosowanie alarmu z jednoczesnym podawaniem desmopresyny. Jak wynika z analizy badań klinicznych, takie postępowanie może zwiększyć odsetek wczesnej odpowiedzi na leczenie do ok. 85% i zmniejszyć ryzyko nawrotów do ok. 40%.</p> <p>9. Przed każdym kolejnym etapem leczenia lekarz określa skuteczność dotychczas stosowanej terapii. Skuteczność terapii ocenia się według następującej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sukces terapeutyczny – całkowite ustąpienie objawów lub maksymalnie jeden epizod moczenia nocnego w miesiącu; 2) dobra odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy o 90%; 3) częściowa odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy od 89% do 50%; 4) brak odpowiedzi na leczenie – zmniejszenie liczby mokrych nocy mniejsze niż 50%. <p>Metodyka: przegląd wytucznych Źródło finansowania: <i>brak informacji</i> Siła rekomendacji: Siłę rekomendacji, które stanowiły podstawę obecnego opracowania należy określić jako A i B w skali trójstopniowej wg European Association of Urology</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Walle 2017 (Wielka Brytania)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą opieki nad pacjentami z mimowolnym moczeniem</u></p> <p>Wytyczne nie rekomendują leczenia mimowolnego moczenia poniżej 5 r.ż.</p> <p>Brak dysfunkcji pęcherza wskazuje, że pacjent prawdopodobnie ma MMN, i opcjonalnie można zastosować pogłębioną ocenę (dzienniki oceniające objętość pęcherza i produkcję moczu w ciągu nocy) lub leczenie.</p> <p>W zależności od etiologii problemu, wśród opcji leczenia wytyczne wymieniają: analog wazopresyny (desmopresyna, w formie tabletek lub liofilizatu*), alarm wybudzający, lub kombinacja obu.</p> <p>Często zalecane jest również prowadzenie harmonogramu picia i korzystania z toalety, aczkolwiek tylko na podstawie dowodów w oparciu o obserwacje terapii w NMNN .</p>
	<p>Metodyka: <i>nie wskazano</i></p> <p>Źródło finansowania: Ferring Pharmaceuticals</p> <p>Siła dowodów: <i>nie korzystano</i></p>
<p>* opisano w wytycznych jako ang. <i>melt</i></p> <p>Skróty: EAU – European Association of Urology, ESPU - European Society for Paediatric Urology, ICCS - the International Children's Continence Society; MNE – monosymptomatyczne moczenie nocne (ang. <i>monosymptomatic nocturnal enuresis</i>), NMMN – niemonosymptomatyczne moczenie nocne (ang. <i>non monosymptomatic nocturnal enuresis</i>), PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; PTNFD – Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, r.ż. – rok życia</p>	

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących terapii MMN opublikowanych od 2017 roku. Desmopresyna wskazana jest jako jedna z opcji leczenia, obok alarmu wybudzeniowego, w każdym z dokumentów.

Desmopresyna po niepowodzeniu postępowania wspomagającego i motywującego lub behawioralnego jest zalecana w większości opisanych wytycznych, tj. w konsensusie ekspertów z Tajwanu 2018, wytycznych PTU i PTFD 2017, NICE 2018, ESPU 2020 i EAU/ESPU 2020). Okres po którym jest zalecane włączenie leku określono w dokumentach PTU i PTFD 2017, ESPU 2020, EAU/ESPU 2020 na miesiąc/4 tygodnie. Część rekomendacji wskazuje, iż leczenie MMN nie jest konieczne u dzieci w wieku poniżej 5 roku życia (ESPU 2020, NICE 2018, Walle 2017), natomiast w EAU/ESPU 2020, Brazylijskim i Tajwańskim konsensusie ekspertów opisano leczenie pacjentów od 6 roku życia. We wszystkich dokumentach desmopresyna jest zalecana w formie doustnej, zazwyczaj zarówno w formie tabletki jak i liofilizatu podjęzykowego.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w Opinii RP 200/2017, zalecają stosowanie ocenianej technologii w terapii MMN, i podobnie jak poprzednio wymieniają różny wiek w którym należy zacząć leczenie farmakologiczne.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu na podstawie którego wydano opinię RP z 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających desmopresynę w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.05.2020 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2017 roku, tj. początek roku w którym wydano Opinię RP 200/2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci pomiędzy 5-6 rokiem życia z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

Interwencja: desmopresyna w postaci liofilizatu doustnego (forma tabletek ma wskazanie z ChPL które dopuszcza stosowanie we wskazanej populacji: „Minirin [...] jest wskazany do leczenia pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 7 lat (wyjątkowo powyżej 5 lat) z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu”).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.2. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy opublikowanych po 01.01.2017 roku. W załączniku nr 5.3 niniejszego opracowania przedstawiono tabelę z przyczynami wykluczenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów przeglądu.

W poprzedniej Opinii RP 200/2017 opisano, iż „wyniki badań wskazują, że znaczną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach leczenia (największa redukcja mokrych nocy następuje w ciągu pierwszych 30 dni terapii)” oraz, z zdaniem polskich ekspertów w oparciu o własne doświadczenia „dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji”.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

EAU/ESPU 2020	Bogaert G., et al. Practical recommendations of the EAU-ESPU guidelines committee for monosymptomatic enuresis – Bedwetting. <i>Neurourol Urodyn</i> 2020; 39(2): 489-97.
ESPU 2020	Radmayr C., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
ICCS 2020	Neveus T. et al. Management and treatment of nocturnal enuresis and an updated standardization document from the International Children's Continence Society. <i>J Pediatr Urol.</i> 2020 Feb;16(1):10-19. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.12.020
Konsensus ekspertów 2018	Netto J.M. B. et al. Brazilian Consensus in Enuresis-Recommendations for Clinical Practice. <i>Int Braz J Urol.</i> Sep-Oct 2019;45(5):889-900. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0080.
Konsensus ekspertów 2019	Wang T-M. et al. Management of nocturnal enuresis in Taiwan: Consensus statements of the Taiwan enuresis expert committee. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> (2019) 118, 965e972, https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.04.014
NICE 2018	First-line treatment of bedwetting in children First-line treatment of bedwetting in children and young people (dostęp: 25.05.2020) Initial management of bedwetting in children Initial management of bedwetting in children and young people (dostęp: 26.05.2020) https://pathways.nice.org.uk/pathways/bedwetting-in-children-and-young-people
PTU i PTNFD 2017	https://www.gov.pl/web/zdrowie/wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-z-dziekiem-moczacym-sie-w-nocy (dostęp: 25.05.2020 r.)
Walle 2017	Walle J.V., et al. Enuresis: practical guidelines for primary care. <i>Brit J Gen Pract</i> 2017; 67: 328–329.

Pozostałe publikacje

ChPL MINIRIN Melt	Charakterystyka Produktu Leczniczego MINIRIN Melt (nie odnaleziono daty ostatniej aktualizacji)
Opinia RP 200/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2017 z dnia 17 lipa 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce produktu leczniczego, tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowanej nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających desmopresynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny								
Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg	30 szt.	05909990068548	150,85	158,39	174,81	174,81	30%	52,44
Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg	30 szt.	05909990068579	301,92	317,02	337,44	337,44	30%	101,23
Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg	30 szt.	05909990068494	75,46	79,23	91,65	87,41	30%	30,46

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: #3 and #8 Filters: Humans, English, Polish, from 2017 - 2020	53
#13	Search: #3 and #8 Filters: English, Polish, Humans	497
#12	Search: #3 and #8 Filters: English, Polish	540
#11	Search: #3 and #8 Filters: Associated data, English, Polish	9
#10	Search: #3 and #8 Filters: English	538
#9	Search: #3 and #8	601
#8	Search: #4 or #7	3762
#7	Search: #5 and #6	3237
#6	Search: nighttime[Title/Abstract] OR nocturnal[Title/Abstract]	47508
#5	Search: bedwetting[Title/Abstract] OR "bed wetting"[Title/Abstract] OR incontinence[Title/Abstract] OR enuresis[Title/Abstract] OR urination[Title/Abstract]	56538
#4	Search: nocturnal enuresis[MeSH Terms]	1208
#3	Search: #1 or #2	5406
#2	Search: desmopressin[MeSH Terms]	4125
#1	Search: desmopressin[Title/Abstract]	3261

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania 28.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	desmopressin.ab,kw,ti.	4907
2	exp desmopressin/	11429
3	1 or 2	12312
4	exp nocturnal enuresis/	3720
5	(bedwetting or "bed wetting" or incontinence or enuresis or urination).ab,kw,ti.	83832
6	(nighttime or nocturnal).ab,kw,ti.	61256
7	5 and 6	4195
8	4 or 7	5556

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
9	3 and 8	1084
10	limit 9 to (human and (english or polish) and yr="2017 -Current")	130
11	limit 10 to (article or article in press)	73

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 28.05.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(desmopressin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	713
#2	MeSH descriptor: [Deamino Arginine Vasopressin] explode all trees	387
#3	#1 or #2	769
#4	MeSH descriptor: [Nocturnal Enuresis] explode all trees	94
#5	(bedwetting or "bed wetting" or incontinence or enuresis or urination):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48324
#6	(nighttime or nocturnal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9390
#7	#5 and #6	1165
#8	#4 or #7	1165
#9	#3 and #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and May 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials	81

5.3. Publikacje wykluczone z przeglądu na etapie analizy pełnych tekstów

Tabela 6. Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów z przyczynami wykluczenia

Publikacja	Powód wykluczenia
Alsharnoubi J., et al. Nocturnal enuresis in children between laser acupuncture and medical treatment: a comparative study. <i>Lasers Med Sci</i> Jan 2017;32(1):95-99	Brak wyróżnienia czy przed leczeniem desmopresyną wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące; niewłaściwa forma leku (tabletki)
Beuret E., et al. Benefit of conservative treatments for primary nocturnal enuresis compared to pharmaceutical treatments - Systematic review. <i>Kinesitherapie</i> 2019;19(216):2-9	Niewłaściwy język
Ferrara P., et al. Desmopressin 120 mcg, 180 mcg, 240 mcg: The right treatment for the right patient. <i>Arch Ital Urol Androl</i> 2018; 90(2):127-129	Brak wyróżnienia czy przed wdrożeniem leku stosowano postępowanie wspomagające i motywujące
Ferrara P., et al. The role of myofunctional therapy in treatment of enuretic children with sleep-disordered breathing. <i>Arch Dis Child</i> 2019; 104 (Suppl 3):A151.2–A151	Typ publikacji (abstrakt konferencyjny)
Fujinaga S., et al. Initial combination therapy with desmopressin, solifenacin, and alarm for monosymptomatic nocturnal enuresis. <i>Pediatr Int</i> 2017;59(3):383-384	Typ publikacji (list do redakcji)
Hascicek AM, et al. A new checklist method enhances treatment compliance and response of behavioural therapy for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a prospective randomised controlled trial. <i>World J Urol</i> 2019;37(6):1181-1187	Niewłaściwa populacja (wiek włączenia pacjentów od 6 r. ż.)
Jabbour M., et al. Primary Nocturnal Enuresis: A Novel Therapeutic Strategy With Higher Efficacy. <i>Urology</i> 2019; 124:241-247	Populacja pacjentów łącznie MMN oraz NMMN; brak wyróżnienia czy wcześniej wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące
Ma Y. et al. Behavioral factors for predicting severity of enuresis and treatment responses in different compliance groups receiving behavioral therapy. <i>Pak J Med S</i> 2017; 33(4):953-958	Punkty końcowe (badanie wpływu czynników behawioralnych na ciężkość przebiegu choroby i leczenie); brak wyróżnienia czy wcześniej wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące; niewłaściwa forma leku (tabletki)
Ma Y., et al. Effect of traditional Chinese and Western medicine on nocturnal enuresis in children and indicators of treatment success: Randomized controlled trial. <i>Pediatr Int</i> 2017;59(11):1183-8	Niewłaściwa forma leku (tabletki)

Publikacja	Powód wykluczenia
Tai TT., et al. Experience of medical treatment with desmopressin and imipramine in children with severe primary nocturnal enuresis in Taiwan. Res Rep Urol 2019; 11:283-289	Populacja pacjentów łącznie MMN oraz NMMN; brak wyróżnienia czy wcześniej wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące
Yu J., et al. Desmopressin plus anticholinergic agent in the treatment of nocturnal enuresis: A meta-analysis. Exp Ther Med 2017; 14(4):2875-2884	Badania sprzed 2017 roku (data odcięcia w przeglądzie); różne formy desmopresyny; brak wyróżnienia czy wcześniej wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące
Song P. et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. BJU Int 2019; 123(3):388-400	Badania sprzed 2017 roku (data odcięcia w przeglądzie); brak wyróżnienia czy wcześniej wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące
Peng CC., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Alarm versus Desmopressin Therapy for Pediatric Monosymptomatic Enuresis. Sci Rep Nov 2018; 8(1):16755	Badania sprzed 2017 roku (data odcięcia) poza jednym z 2017 roku z populacją w wieku powyżej 6 r.ż.; różne formy desmopresyny; brak wyróżnienia czy wcześniej wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące
Caldwell HY., et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database of Syst Rev 2020; 5: CD002911	
Everaert K., et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. Neurourol Urodyn 2019; 38(2):1-21	Opracowanie wtórne (przeгляд wytycznych)
Canning DA. Re: Systematic Review and Meta-Analysis of Alarm versus Desmopressin Therapy for Pediatric Monosymptomatic Enuresis. J Urol 2019; 202(5):856-857	Brak dostępu do pełnego tekstu