



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.422.1.15.2023

(Aneks do opracowania nr: OT.4321.70.2019

Aktualizacja dowodów naukowych z Opinii RP
nr: 200/2017)

Data ukończenia: 28 kwietnia 2023 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.

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) 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: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

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.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	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

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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr OT.4321.70.2019 z dnia 10 czerwca 2020 r. będącego aktualizacją dowodów naukowych przedstawionych w opinii RP nr 200/2017 z 2017 roku (brak raportu). Na podstawie ww. opracowania z 2019 r. wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 146/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku 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 pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Dotychczas desmopresyna była trzykrotnie oceniana (w ramach off-label), ale w trakcie procesu oceny analizowane wskazanie uległo modyfikacji. W 2016 roku pierwotnie wskazanie obejmowało *monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia*. Od 2017 roku wskazanie uległo zmianie na *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* i jest tożsame z obecnie rozpatrywanym. Zarówno w 2016 r., 2017 r. jak również w 2020 r. desmopresyna otrzymała pozytywne opinie Rady.

Szczegóły dotyczące poprzednich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP																																				
Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r.*	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną desmopressinum we wskazaniach pozarejestrowanych: pierwotne izolowane moczenie nocne pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Desmopresyna jest obecnie refundowana w w/w wskazaniu i populacji. Wniosek dotyczy skrócenia z 3 do 1 miesiąca czasu terapii wspomagającej i motywującej, przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną u chorych z populacji docelowej.</p> <p>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, że zdaniem polskich ekspertów w oparciu o własne doświadczenia „dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest jeden miesiąc obserwacji”.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych, opublikowanych po 1.01.2017 roku, badań spełniających kryteria włączenia do analizy.</p> <p>Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących terapii MMN (monosymptomatycznego moczenia nocnego), opublikowanych od 2017 roku. W każdym z dokumentów Desmopresyna wskazana jest jako jedna z opcji leczenia, obok alarmu wybudzeniowego.</p> <p>Desmopresyna po niepowodzeniu postępowania wspomagającego i motywującego lub behawioralnego jest zalecana w większości opisanych wytycznych. Część rekomendacji wskazuje, iż leczenie MMN nie jest konieczne u dzieci w wieku poniżej 5 lat życia (ESPU 2020, NICE 2018, Walle 2017), natomiast w EAU/ESPU 2020, Brazylijskim i Tajwańskim konsensusie ekspertów opisano leczenia pacjentów od 6 roku życia.</p> <p>Okres, po którym jest zalecane włączenie leku określono w dokumentach PTU i PTFD 2017, ESPU 2020, EAU/ESPO 2020 na miesiąc (4 tygodnie).</p> <p>We wszystkich dokumentach desmopresyna jest zalecana w formie doustnej, zazwyczaj zarówno w formie tabletki jak i liofilizatu podjęzykowego.</p> <p>Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa, postać i dawka leku</th> <th>Opak.</th> <th>Kod EAN</th> <th>UCZ [zł]</th> <th>CHB [zł]</th> <th>CD [zł]</th> <th>WLF [zł]</th> <th>PO</th> <th>WDŚ [zł]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9" style="text-align: center;">78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny</td> </tr> <tr> <td>Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg</td> <td>30 szt.</td> <td>05909990068548</td> <td>150,85</td> <td>158,39</td> <td>174,81</td> <td>174,81</td> <td>30%</td> <td>52,44</td> </tr> <tr> <td>Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg</td> <td>30 szt.</td> <td>05909990068579</td> <td>301,92</td> <td>317,02</td> <td>337,44</td> <td>337,44</td> <td>30%</td> <td>101,23</td> </tr> </tbody> </table>	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 postacie 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
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 postacie 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																													

Nr i data wydania	Opinie RP									
	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, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2017 z dnia 17 lipca 2017 r.**	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie 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 pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.									
	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie							
desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548	pierwotne izolowane moczenie nocne pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego								
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494									
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579									
<p>Uzasadnienie</p> <p>Desmopresyna jest obecnie refundowana w w/w wskazaniu i populacji. Wniosek dotyczy oceny zasadności skrócenia czasu terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii desmopresyną, z obecnie wymaganych 3 miesięcy do 1 miesiąca, u chorych z populacji docelowej.</p> <p>Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenie pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, (monosymptomatycznym moczeniem nocnym - MMN) należy zawsze rozpocząć od stosowania terapii motywująco-wspomagającej, trwającej przez cały okres leczenia. Większość wytycznych, podkreślając bazową rolę terapii behawioralnej, nie wskazuje jak długo powinna być ona stosowana samodzielnie. W większości wytycznych nie podano także wieku dziecka, od którego należy rozpocząć leczenie farmakologiczne. Wytyczne, w których można znaleźć taką informację, wymieniają różne grupy wiekowe (w wytycznych polskich uwzględniono dzieci od 5 lat, wytyczne europejskie wskazują na brak konieczności podawania leków u młodszych dzieci – poniżej 5. roku życia, w wytycznych amerykańskich znajduje się wskazówka, by leczenie farmakologiczne rozpoczynać dopiero w wieku 7 lat).</p> <p>Należy podkreślić, że moczenie nocne definiowane jest jako stałe (co najmniej 3 razy w tygodniu) lub okresowe, mimowolne i bezwiedne oddawanie moczu w czasie snu przez dziecko będące w wieku, w którym samodzielna kontrola nad tym procesem powinna już być wykształcona (około 5 lat).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii behawioralnej zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii (desmopresyną) lub zastosowanie alarmu wybudzeniowego (technologia ta nie jest refundowana w Polsce).</p> <p>Zalecenia NICE wskazały, że alarm wybudzeniowy i desmopresyna są równie skuteczne w leczeniu MMN i powinny być oferowane w oparciu o preferencje rodziny.</p> <p>W przeglądzie systematycznym literatury Perrin 2015 (opartym na wynikach 8 randomizowanych badań klinicznych) wykazano, że w dłuższej perspektywie czasowej terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje większą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny. Stosowanie alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta.</p> <p>W leczeniu MMN, spowodowanego poliurią nocną z niedoboru wazopresyny, lekiem z wyboru jest desmopresyna – jej syntetyczny analog. W trakcie stosowania desmopresyny ustąpienie moczenia lub wyraźna poprawa uzyskuje się u około 70% leczonych dzieci. U 20-30% osiąga się trwałe wyleczenie. Desmopresynę zaleca się w przypadku oczekiwania uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego oraz w sytuacjach specjalnych (np. gdy dziecko spędza noc poza domem).</p> <p>Zalecenia odnośnie czasu stosowania terapii wspomagająco - motywującej odnaleziono w polskich wytycznych PTDU/PTND 2012, które ocenę skuteczności stosowania reżimu płynowego zalecają po miesiącu, a także w wytycznych AAFP 2008, które za skuteczność terapii behawioralnej uznają brak moczenia utrzymującego się przez 14 kolejnych nocy przez okres 16 tygodni.</p> <p>Polscy eksperci w oparciu o własne doświadczenia wyrazili zdanie, że dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji.</p> <p>Dostępne badania dotyczą populacji dzieci powyżej 6. roku życia.</p> <p>Nie odnaleziono badań, które były ukierunkowane wyłącznie na zbadanie różnic w skuteczności postępowania behawioralnego w różnych okresach czasu poprzedzających podanie desmopresyny. Dane na podstawie których wnioskowano o zasadności skrócenia w/w terapii pochodzą z pojedynczych ramion randomizowanych badań oraz 1 badania jednoramiennego. Były to badania niskiej jakości. Najważniejszym ich ograniczeniem był wybiórczy lub całkowity brak informacji na temat istotności statystycznej różnic uzyskanych w tych badaniach.</p> <p>Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania pierwotne, w tym 3 badania z randomizacją (EIBaz 2015, De Oliveira 2013, Kahan 1998). Wyniki badań wskazują, że znaczną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskano w pierwszych tygodniach terapii i nie ulegała ona istotnym zmianom w kolejnych tygodniach leczenia (największa redukcja mokrych nocy następuje w ciągu pierwszych 30 dni terapii).</p>										

Nr i data wydania	Opinie RP								
	<p>Skrócenie czasu leczenia poprzez skrócenie etapu terapii behawioralnej jest korzystne. Dłużej utrzymujące się moczenie nocne może wpływać na stan psychiczny dziecka, pogłębienie stanu chorobowego, prowadząc do problemów społecznych, obniżenia poczucia własnej wartości i wycofania się z relacji z rówieśnikami.</p> <p>Zastosowanie u chorych desmopresyny po 1 miesięcznym okresie postępowania wspomagającego, względem desmopresyny podawanej po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego, nie generuje dodatkowych kosztów leczenia. Liczebność populacji chorych nie zmieni się w porównaniu z populacją leczoną na dotychczasowych zasadach, ale nastąpi przesunięcie w czasie rozpoczęcia podawania desmopresyny, co wpłynie na liczbę chorych poddanych farmakoterapii w danym przedziale czasowym.</p> <p>Desmopresyna (produkt leczniczy Minirin Melt) jest finansowany w większości krajów EU i EFTA (25 na 31 wskazanych).</p> <p>Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny w omawianym wskazaniu (SMC 2008, SMC 2007, CED 2008). W żadnej z nich nie określono wymaganego czasu wyłącznego stosowania postępowania wspomagającego i motywującego, poprzedzającego farmakoterapię.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że refundacja alarmu wybudzeniowego może być tańszą technologią o porównywalnym efekcie terapeutycznym.</p> <table border="1" data-bbox="411 658 1449 853"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 658 571 707">Substancja czynna</th> <th data-bbox="571 658 932 707">Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="932 658 1449 707">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 707 571 853" rowspan="3">desmopressinum</td> <td data-bbox="571 707 932 757">Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548</td> <td data-bbox="932 707 1449 853" rowspan="3">pierwotne izolowane moczenie nocne pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 757 932 806">Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 806 932 853">Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548	pierwotne izolowane moczenie nocne pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie							
desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548	pierwotne izolowane moczenie nocne pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego							
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494								
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579								
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r.***</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z tabelą poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="411 945 1449 1140"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 945 571 994">Substancja czynna</th> <th data-bbox="571 945 932 994">Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="932 945 1449 994">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 994 571 1140" rowspan="3">desmopressinum</td> <td data-bbox="571 994 932 1043">Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494</td> <td data-bbox="932 994 1449 1140" rowspan="3">Monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów pomiędzy 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1043 932 1093">Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1093 932 1140">Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uzasadnienie</p> <p>Moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów jest uciążliwym problemem medycznym nie ma jednego, określonego skutecznego leczenia, a desmopresyna ma uzasadnione patofizjologiczne i często jest skuteczna. Rozszerzenie wskazania refundowanego na chorych między 5 a 6 rokiem życia jest w pełni uzasadnione.</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494	Monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów pomiędzy 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie							
desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494	Monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów pomiędzy 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia							
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548								
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579								

* https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_24_182_200615_o_146_desmopressinum_off_label_cykl_zacz.pdf [data dostępu: 19.04.2023 r.]

** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/084/ORP/U_28_268_170717_opinia_200_desmopressinum_off-label.pdf [data dostępu: 19.04.2023 r.]

*** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/171/ORP/U_305_20160801_opinia_232_desmopressinum_off_label.pdf [data dostępu: 19.04.2023 r.]

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 poprzednich opracowaniach 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 20.04.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 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 Continence 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 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
EUA 2023 (Europa)	<p>Monosymptomatyczne moczenie nocne (ang. monosymptomatic nocturnal enuresis, MNE) u dzieci</p> <p>Wytyczne wskazują, że <u>nie należy leczyć dzieci poniżej piątego roku życia</u>, u których prawdopodobne jest samoistne wyleczenie. Należy poinformować rodzinę o mimowolnym charakterze i dużej częstotliwości samoistnego ustąpienia choroby oraz o tym, że stosowanie kary nie poprawi stanu dziecka. (LoE: 2, silna)</p> <p>Należy zaoferować środki wspomagające w połączeniu z innymi sposobami leczenia, z których dwa najważniejsze to leczenie farmakologiczne i alarmowe. (LoE: 1, silna)</p> <p>W potwierdzonym nocnym wielomoczach należy zastosować desmopresynę. (LoE: 1, silna)</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna (za lub przeciw) – zalety interwencji wyraźnie przeważają nad wadami lub wady wyraźnie przeważają nad zaletami</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>1 – Dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją, dowody uzyskane z co najmniej jednego badania z randomizacją</i></p> <p><i>2 – Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji, dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego</i></p>
ICCS 2020 (świat)	<p>Monosymptomatyczne moczenie nocne u dzieci</p> <p>(...) do 6 r. ż. dziecko potrzebuje zarówno porady ogólnej, jak i aktywnego leczenia. Należy jednak pamiętać, że granica wiekowa nie jest bezwzględna. Niektóre dzieci (i ich rodzice) mogą odczuwać duże zaniepokojenie w wieku 5 lat, a niektóre nauczyły się żyć z moczeniem nocnym bez zauważalnych problemów w wieku 7 lat. Istnieją dwie ustalone terapie pierwszej linii w MNE: alarm wybudzeniowy (LoE 1a) i desmopresyna (LoE 1a). Niezależnie od wybranej terapii, rola rodziców jest kluczowa.</p> <p>Desmopresynę podaje się wieczorem, 60 min przed snem. (...) Standardowa dawka wynosi 0,2-0,4 mg dla tabletek i 120-240 ug dla liofilizatu.</p> <p><i>Poziom dowodów: 1a – Dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją.</i></p>

Skróty: EAU – European Association of Urology, ICCS – International Children's Continence Society, LoE – poziom dowodów (ang. *level of evidence*), MNE – monosymptomatyczne moczenie nocne (ang. *monosymptomatic nocturnal enuresis*)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualne europejskie wytyczne EUA 2023, dotyczące możliwości leczenia dzieci z MNE powyżej piątego roku życia przy użyciu środków wspomagających, m.in. farmakoterapii lub alarmu wybudzeniowego. Wytyczne wskazują na zasadność stosowania desmopresyny w potwierdzonych przypadkach nocnego wielomoczu.

Odnaleziono również międzynarodowe zalecenia ICCS 2020 dotyczące terapii MNE, w których wskazano na możliwość rozpoczęcia leczenia u dzieci w wieku od 6 r.ż. Jak podkreślili autorzy rekomendacji, granica wiekowa nie jest bezwzględna. W pierwszej linii leczenia stosuje się alarm wybudzeniowy lub desmopresynę.

W czasie tworzenia raportu Agencji w 2020 roku, odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących terapii MNE. Desmopresynę wskazano jako jedną 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 MNE 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 w 2020 roku wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w Opinii RP 200/2017, zalecają stosowanie ocenianej technologii w terapii MNE, i podobnie jak poprzednio wymieniają różny wiek w którym należy rozpocząć leczenie farmakologiczne.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 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 21.04.2023 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.05.2020, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.70.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci pomiędzy 5-6 rokiem życia z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Interwencja: desmopresyna w postaci liofilizatu doustnego.

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 Wytocznych 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.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Do niniejszego opracowania włączono jednak jedno prospektywne badanie kohortowe Radojicic 2020 oceniające odpowiedź na leczenie desmopresyną u pacjentów pediatrycznych z pierwotnym monosymptomatycznym moczeniem nocnym (ang. primary monosymptomatic nocturnal enuresis, PMNE) w zależności od wieku. Badanie Radojicic 2020 nie odpowiada w pełni kryteriom włączenia – obejmuje populację, która nie odpowiadała na zachowawcze metody leczenia przez co najmniej 3 miesiące, jednak zdecydowano się ją przedstawić jako publikację dodatkową.

Radojicic 2020

Przeprowadzone badanie miało na celu ocenę efektów terapeutycznych wynikających ze stosowania desmopresyny (dDAVP) w pierwotnym monosymptomatycznym moczeniu nocnym w zależności od wieku pacjentów. Obserwacji poddano 89 pacjentów leczonych dDAVP, których podzielono na dwie grupy wiekowe. Pierwsza grupa (przedszkolna) składała się z 43 pacjentów w wieku od 5 do 6 lat, o średniej wieku $5,6 \pm 0,5$, z których 35 (81,4%) stanowili chłopcy, a 8 (18,6%) dziewczęta. Druga grupa (szkolna) składała się z 46 pacjentów w wieku od 7 do 12 lat, o średniej wieku $9,7 \pm 1,6$, z których 30 (65,2%) to chłopcy, a 16 (34,8%) to dziewczęta. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zależności od płci ($p = 0,086$).

Włączeni pacjenci byli zdiagnozowani z PMNE po raz pierwszy i nie otrzymali wcześniej żadnego leczenia farmakologicznego. Również wcześniej nie odpowiedzieli na zachowawcze metody leczenia przez co najmniej 3 miesiące, które obejmowały regularne opróżnianie pęcherza przed pójściem spać i zrównoważone przyjmowanie płynów, ze zmniejszeniem objętości w ciągu 3-4 godzin przed snem. Pacjenci nie mieli objawów dziennych, urologicznych, neurologicznych, nadciśnienia tętniczego, dysfunkcji nerek, dysfunkcji jelit i innych chorób. Badania fizykalne u tych pacjentów były prawidłowe, a wszyscy pacjenci mieli prawidłowe poziomy azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, poziomu cukru, prawidłową czynność moczu i jelit oraz USG jamy brzusznej.

Wszystkim pacjentom przepisano desmopresynę (dDAVP) w dawce 0,2 mg na dobę, podawaną doustnie co najmniej godzinę przed snem. Lek stosowano przez 3 miesiące jako leczenie pierwszego rzutu. Po 3-miesięcznym leczeniu wszyscy pacjenci w obu grupach zostali przebadani pod kątem działania dDAVP w leczeniu PMNE.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Zgodnie z wynikami badania Radojicic 2020 średnia częstość moczenia nocnego w grupie dzieci w wieku przedszkolnym tj. 5-6 lat (grupa 1, N=43) przed terapią wynosiła $26,0 \pm 6,2$ na miesiąc, podczas gdy średnia częstość moczenia po terapii wynosiła $11,0 \pm 8,0$ miesięcznie ($p=0,040$). Natomiast średnia częstość moczenia nocnego w grupie dzieci w wieku szkolnym tj. 7-12 lat (grupa 2, N=46) przed terapią wynosiła $23,1 \pm 6,2$ na miesiąc, podczas gdy średnia częstość moczenia po terapii wynosiła $3,8 \pm 3,6$ na miesiąc ($p=0,036$). W obu grupach odnotowano istotnie statystyczną redukcję średniej częstości moczenia. Jednoczynnikowa analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów (ANOVA) wykazała, że istnieje statystycznie istotna różnica między grupami ($p=0,006$), tj. zmniejszenie częstości enurezy było istotnie wyższe w grupie 2 względem grupy 1. Poranna osmolalność moczu przed i po terapii była podobna w obu grupach. Dzienna czynnościowa pojemność pęcherza moczowego (ang. functional daytime bladder capacity, FDBC) była znacznie wyższa w grupie 2 (u starszych dzieci). Częstość nieregularnego przyjmowania leków, samowolnego niewłaściwego dawkowania i przerywania terapii lub przyjmowania leków niezgodnie z zaleceniami była istotnie wyższa u młodszych pacjentów (grupa 1).

Zgodnie z modelem jednoczynnikowej regresji liniowej, starszy wiek, FDBC i nieprzestrzeganie zaleceń w zakresie przyjmowania leków (ang. non-compliance) miały istotny związek z procentową redukcją moczenia nocnego.

W analizowanym badaniu nadmieniono o zwiększaniu dawki desmopresyny w badanej populacji. W przypadku, gdy dawka początkowa dDAVP (0,2 mg) była niewystarczająca do uzyskania pełnej odpowiedzi, wówczas dawkę zwiększono do 0,4 mg – po 3 miesiącach terapii, ale nie było to przedmiotem dalszej analizy. Nie odniesiono się również do bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w populacji dziecięcej.

W podsumowaniu wskazano, że dDAVP wykazuje większą skuteczność u pacjentów z PMNE powyżej 7. roku życia. Natomiast słaba odpowiedź w populacji młodszej powinna zostać wyjaśniona w kolejnych badaniach.

3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji opracowania nr OT.4321.70.2019 nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono jedno prospektywne kohortowe badanie Radojicic 2020 odnoszące się do skuteczności desmopresyny w populacji pediatrycznej w wieku 5-6 lat. Należy przy tym zaznaczyć, że włączone badanie dotyczyło populacji, która nie odpowiadała na zachowawcze metody leczenia przez co najmniej 3 miesiące, zaś obecnie oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z udokumentowanym 1-miesięcznym nieskutecznym postępowaniem wspomagającym i motywującym, zatem nie odpowiada w pełni populacji ocenianej.

Powyższa publikacja wskazuje na istotny efekt terapeutyczny wynikający ze stosowania desmopresyny w zakresie zmniejszenia częstości moczenia nocnego zarówno w populacji dzieci w wieku przedszkolnym tj. 5-6 lat (N=43) jak i w wieku szkolnym 7-12 lat (grupa 2, N=46). Wykazano istotnie wyższą redukcję enurezy w grupie starszej względem grupy młodszej. Nie przedstawiono informacji w zakresie bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w populacji pediatrycznej w wieku 5-6 lat.

W poprzednim raporcie z 2019 w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Natomiast w Opinii RP nr 200/2017 wskazano iż, dostępne badania dotyczą populacji dzieci powyżej 6. roku życia. W opinii powołano się na polskich ekspertów wg których „dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji”.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Radojicic 2020 Radojicic, Z., Milivojevic, S., Lazovic, J. M., Toplicic, D., & Milic, N. (2020). Therapeutic effects of desmopressin in primary monosymptomatic nocturnal enuresis treatment depending on patients' age. *Journal of Pediatric Urology*, 16(5), 646-e1. https://scholar.google.com/scholar?hl=pl&as_sdt=0%2C5&q=Therapeutic+effects+of+desmopressin+in+primary+monosymptomatic+nocturnal+enuresis+treatment+depending+on+Patients%E2%80%99Age&btnG= [data dostępu: 24.04.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne

EAU 2023 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6 <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology> [data dostępu: 25.04.2023 r.]

ICCS 2020 Nevés, Tryggve, et al. "Management and treatment of nocturnal enuresis—an updated standardization document from the International Children's Continence Society." *Journal of pediatric urology* 16.1 (2020): 10-19. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513120300012?via%3Dihub> [data dostępu: 25.04.2023 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Minirin Melt Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt (data ostatniej aktualizacji przez URPL, 27.06.2012) https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Minirin_Melt_liof_doust_60_mcg_14067.pdf [data dostępu: 19.04.2023 r.]

Raport OT.4321.70.2019 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.70.2019_Desmopresyna_off_label_cykl_10.06.2020.pdf [data dostępu: 19.04.2023 r.]

5. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.04.2023

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 postacie farmaceutyczne desmopresyny								
Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg	30 szt.	05909990068548	150,66	158,19	174,60	174,60	30%	52,38
Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg	30 szt.	05909990068579	301,32	316,39	336,80	336,80	30%	101,04
Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg	30 szt.	05909990068494	75,33	79,10	91,51	87,30	30%	30,40

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 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	desmopressin[Title/Abstract]	3 705
#2	desmopressin[MeSH Terms]	4 374
#3	Deamino Arginine Vasopressin[MeSH Terms]	4 374
#4	#1 or #2 or #3	5 899
#5	nocturnal enuresis[MeSH Terms]	1 416
#6	bedwetting[Title/Abstract] OR "bed wetting"[Title/Abstract] OR incontinence[Title/Abstract] OR enuresis[Title/Abstract] OR urination[Title/Abstract]	64 421
#7	nighttime[Title/Abstract] OR nocturnal[Title/Abstract]	55 161
#8	#6 and #7	3 589
#9	#5 or #8	4 154
#10	#4 and #9	670
#11	#4 and #9 Filters: English	604
#12	#4 and #9 Filters: English, Polish	606
#13	#4 and #9 Filters: English, Polish, Humans	554
#14	#4 and #9 Filters: Humans, English, Polish, from 2020 - 2023	56

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	desmopressin.ab,kw,ti.	5 618
#2	exp desmopressin/	12 542
#3	exp deamino arginine vasopressin/	738
#4	1 or 2 or 3	13921
#5	exp nocturnal enuresis/	4 162
#6	(bedwetting or "bed wetting" or incontinence or enuresis or urination).ab,kw,ti.	92 319
#7	(nighttime or nocturnal).ab,kw,ti.	68 730
#8	6 and 7	4 445
#9	5 or 8	6 014

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	4 and 9	1 224
#11	limit 10 to (human and (english or polish) and yr="2020 -Current")	136
#12	limit 11 to (article or article in press)	85

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(desmopressin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	827
#2	MeSH descriptor: [Deamino Arginine Vasopressin] explode all trees	446
#3	#1 or #2	890
#4	MeSH descriptor: [Nocturnal Enuresis] explode all trees	151
#5	(bedwetting or "bed wetting" or incontinence or enuresis or urination):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	58 556
#6	(nighttime or nocturnal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 957
#7	#5 and #6	1 336
#8	#4 or #7	1 336
#9	#3 and #8	293
#10	#3 and #8 with Cochrane Library publication date from May 2020 to Apr 2023, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials	45