



IGNORANTIA NOCET

Minirin Melt[®] (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 14 kwietnia 2017 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4350.7.2017.TI.2. Pierwotnie analiza została zakończona 17 lutego 2017 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|---------------|---|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna. |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji. |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis charakterystyki badań włączonych; ⊗ Kontrola obliczeń. |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 8 |
| 1. Cel analizy..... | 13 |
| 2. Metodyka..... | 13 |
| 3. Przegląd systematyczny | 15 |
| 3.1. Źródła danych | 15 |
| 3.2. Selekcja odnalezionych badań..... | 16 |
| 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne | 17 |
| 3.3.1. Strategia wyszukiwania | 17 |
| 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 18 |
| 3.3.3. Badania włączone | 18 |
| 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne..... | 21 |
| 3.4.1. Strategia wyszukiwania | 21 |
| 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 21 |
| 3.4.3. Badania włączone | 24 |
| 3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne..... | 27 |
| 3.5.1. Strategia wyszukiwania | 28 |
| 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 29 |
| 3.5.3. Badania włączone | 30 |
| 3.6. Ocena jakości badań..... | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych | 32 |
| 3.8. Włączone badania pierwotne | 32 |
| 3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych | 32 |
| 3.8.2. Punkty końcowe | 34 |
| Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie różnicy dotyczącej odpowiedzi na leczenie, jednak należy uznać oceniany punkt za istotny klinicznie, ponieważ odnosi się do podstawowego celu leczenia w analizowanym wskazaniu. Jest również najbardziej adekwatnym wyznacznikiem skuteczności terapii. | 35 |
| 3.8.3. Ocena w skali GRADE | 37 |
| 3.8.1. Ekstrakcja danych | 37 |
| 3.8.2. Ocena jakości informacji | 37 |
| 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników | 42 |
| 3.10. Ocena skuteczności DDAVP stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1- miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem kontynuowania postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny | 42 |
| 3.11. Ocena skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączną formę terapii przez 1 miesiąc względem tego postępowania prowadzonego przez 3 miesiące | 43 |
| 3.11.1. Odpowiedź na leczenie | 43 |
| 3.11.2. Liczba mokrych nocy | 44 |
| 3.12. Ocena bezpieczeństwa | 48 |
| 3.12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL | 48 |
| 3.12.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports..... | 53 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Ograniczenia..... | 55 |
| 5. Podsumowanie i wnioski końcowe | 56 |
| 6. Dyskusja | 58 |
| 7. Załączniki | 63 |
| 7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne | 63 |
| 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych | 64 |
| 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych..... | 66 |
| 7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy | 67 |
| 7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów..... | 74 |
| 7.6. Skale oceny jakości badań..... | 78 |
| 7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych..... | 81 |
| 7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 83 |
| 8. Spis tabel | 85 |
| 9. Spis rysunków | 87 |
| 10. Bibliografia..... | 88 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|---|
| ab | ang. <i>abstract</i> – streszczenie |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| CENTRAL | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia |
| DDAVP | deamino-D-argininowazopresyna (desmopresyna) |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| GCP | ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna |
| GRADE | ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń |
| HLT | ang. <i>high level term</i> – zbiór terminów wysokiej kategorii |
| ICD-10 | ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób |
| IS | istotność statystyczna |
| MeSH | ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie |
| N | liczba chorych w grupie |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| OBS | okres obserwacji |
| ot | ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny |
| PBRER/PSUR | ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PIMN | pierwotne izolowane moczenie nocne |
| PLC | placebo |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| pt | ang. <i>publication type</i> – typ publikacji |
| RCT | ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| ti | ang. <i>title</i> – tytuł |

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|---|
| tn | ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa |
| URPLWMI PB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Minirin Melt® (DDAVP¹, desmopresyna) stosowanego w leczeniu chorych powyżej 6. roku życia² z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym (PIMN) z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W związku ze składanym wnioskiem refundacyjnym, głównym celem analizy klinicznej jest ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt® z **3 miesięcy do 1 miesiąca** u chorych w populacji docelowej.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Przedmiotem analizy było porównanie desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego

¹ deamino-D-argininowazopresyna

² Zaznaczyć należy, że populacja wnioskowana obejmuje chorych od 6. roku życia, jednak wskazanie pozarejestacyjne obejmuje też chorych pomiędzy 5.-6. rokiem życia. Zmiana długości trwania terapii wspomagającej i motywującej u dzieci pomiędzy 5.-6. rokiem życia nie jest przedmiotem wniosku, jednak jest możliwa do podjęcia przez Ministra Zdrowia (z urzędu).

postępowania wspomagającego i motywującego. Ponieważ w żadnym z badań dla desmopresyny nie prowadzono przed jej zastosowaniem etapu wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego, pozwalającego na wykonanie porównania 3-miesięcznej względem 1-miesięcznej terapii behawioralnej, wnioski sformułowano na podstawie oceny skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączna formę terapii przez jeden miesiąc względem tego postępowania prowadzonego łącznie przez 3 miesiące.

Należy pamiętać, iż desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku składanego w 2009 roku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania. Dlatego też celem niniejszego raportu nie jest udowodnienie jej skuteczności i bezpieczeństwa bez rozróżnienia na czas trwania uprzedniego postępowania wspomagającego i motywującego.

Prawdopodobnie długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego nie ma wpływu na skuteczność desmopresyny. Nie ma podstaw do twierdzenia, że takowy wpływ istnieje, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla desmopresyny nie definiowano kryterium włączenia dotyczącego konkretnej długości trwania tego postępowania. Dlatego też uznano za zasadne wykonanie porównania skuteczności wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego w zależności od czasu jego stosowania, w badaniach w których czas tego postępowania wynosił co najmniej 3 miesiące (12 tyg.), niezależnie od dalszego leczenia chorych.

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 4 badania, w których uczestniczyły dzieci z PIMN:

- ⊕ 3 randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*):
 - ⊗ badanie *EIBaz 2015* – postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - ⊗ badanie *De Oliviera 2013* – postępowanie wspomagające i motywujące vs przezskórna elektrostymulacja nerwów + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - ⊗ badanie *Kahan 1998* – postępowanie wspomagające i motywujące + placebo vs desmopresyna vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
- ⊕ eksperymentalne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej:
 - ⊗ badanie *Erol 2016* – postępowanie wspomagające i motywujące.

Ponadto, do analizy włączono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Minirin Melt®;*
- ⊗ 1 wpis w bazie *ADRReports*.

W trakcie przeglądu publikacji wtórnych, nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo desmopresyny po nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego w populacji docelowej.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy uwzględniano wyłącznie punkty końcowe, umożliwiające porównanie stosowania wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego w różnych okresach obserwacji (krótki okres obserwacji vs dłuższy okres obserwacji). Przy czym z uwagi na przyjęte kryteria do analizy, badania musiały zawierać analizę wyników dla 1 i 3 miesięcy lub też w okresach obserwacji jak najbardziej do nich zbliżonych.

Wyniki z badań wskazują, iż **oczekiwaną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach leczenia**. W badaniu *Erol 2016* odsetek chorych osiągających sukces terapeutyczny wynosił zarówno w 1. jak i w 3. miesiącu około 40% chorych. Częściową odpowiedź raportowano u 8-10% chorych, a niepowodzenie leczenia u 52% chorych w obu ocenianych punktach czasowych.

W badaniu *EIBaz 2015* **istotną statystycznie redukcję średniej liczby mokrych nocy raportowano już po 2 tygodniach postępowania wspomagającego i motywującego**. Istotność statystyczną względem wartości początkowej podano w publikacji dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tyg. (p-wartość <0,001), a jak wskazują dostępne wyniki, wartości zarówno w 2., jak i 8. tygodniu były zbliżone (4,17 vs 4,2 mokrych nocy/2 tyg.). W 4. tygodniu uzyskano wynik 3,92 mokrych nocy/2 tyg., a w 12. tyg. – 5,05 mokrych nocy/2 tyg. W badaniu *Kahan 1998* **znamienną statystycznie redukcję średniej liczby mokrych nocy uzyskano już po 3 tygodniach trwania badania** (p-wartość <0,01). **W kolejnych tygodniach wynik utrzymywał się na podobnym poziomie** (3,5 w 3 tyg. vs 3,3 w 10 tyg. vs 3,0 mokrych nocy/tydzień w 16 tyg.).

Ponadto, wyniki badania *De Oliveira 2013* mogą wskazywać, iż **odpowiedź na terapię behawioralną między 30. dniem (1 miesiąc), a 90. dniem (3 miesiące) nie ulega zmianie**

– utrzymuje się na stałym poziomie, a największą redukcję częstości występowania mokrych nocy obserwuje się w pierwszym miesiącu terapii.

Bezpieczeństwo

Jak wspomniano wcześniej, desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku składanego w 2009 roku, w którym oceniano również bezpieczeństwo jej stosowania. Dlatego też celem niniejszego raportu nie było przedstawianie jej profilu bezpieczeństwa. Niemniej jednak postanowiono przedstawić aktualne dane odnalezione w komunikatach i dokumentach wydanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Zgodnie z danymi zawartymi w *ChPL Minirin Melt®*, podczas stosowania desmopresyny należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko hiponatremii, która wynika z mechanizmu działania DDAVP. Jako najczęściej występujące działania niepożądane u dzieci wymienia się ból głowy oraz chwiejność emocjonalną czy agresywność, a także zaburzenia ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia nerek i dróg moczowych (objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (obrzęki obwodowe i uczucie zmęczenia).

Na podstawie aktualnych danych z bazy *ADRReports*, u dzieci najczęściej obserwowano występowanie zaburzeń układu nerwowego (292 przypadki), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (268 przypadków) oraz zaburzeń żołądka i jelit (94 przypadki).

WNIOSKI

Desmopresyna stanowi obecnie jedyną finansowaną opcję terapeutyczną w Polsce, a jej finansowanie jest uzależnione od udokumentowania u chorego dziecka nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Wskazanie to jest niezgodne z najnowszymi polskimi wytycznymi klinicznymi z 2016 roku. Jak udowodniono w oparciu o wyniki odnalezionych badań, **skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączna forma terapii przez jeden miesiąc jest porównywalna względem tego postępowania prowadzonego łącznie przez 3 miesiące**. Co oznacza, iż po 3 miesiącach terapii behawioralnej taki sam odsetek chorych w dalszym ciągu nie będzie odpowiadał na tę terapię i występować u nich będą epizody moczenia nocnego w takim samym stopniu jak przed jej rozpoczęciem.

Warto podkreślić, iż dłużej utrzymujące się moczenie nocne, przy braku efektów leczenia behawioralnego może wpływać na stan psychiczny dziecka i prowadzić do pogłębienia stanu chorobowego. Epizody moczenia nocnego prowadzą do problemów społecznych, obniżenia poczucia własnej wartości, wycofania się z aktywności z rówieśnikami. Dlatego też powinno się skrócić czas utrzymywania się objawów jak najbardziej jest to możliwe.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie **desmopresyny w praktyce klinicznej po udokumentowanym 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego.**

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [13] celem analizy klinicznej dla leku Minirin Melt® (DDAVP³, desmopresyna) stosowanego w leczeniu chorych powyżej 6. roku życia⁴ z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym (PIMN) z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. W związku ze składanym wnioskiem refundacyjnym, głównym celem analizy klinicznej jest ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt® z **3 miesięcy do 1 miesiąca** u chorych w populacji docelowej.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

³ deamino-D-argininowazopresyna

⁴ Zaznaczyć należy, że populacja wnioskowana obejmuje chorych od 6. roku życia, jednak wskazanie pozarejestacyjne obejmuje też chorych pomiędzy 5.-6. rokiem życia. Zmiana długości trwania terapii wspomagającej i motywującej u dzieci pomiędzy 5.-6. rokiem życia nie jest przedmiotem wniosku, jednak jest możliwa do podjęcia przez Ministra Zdrowia (z urzędu).

- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania– wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

- ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
- ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [9], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),

- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (moczenie nocne) oraz interwencji badanej (desmopresyna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁶). W bazie Embase zastosowano deskrytory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki badania. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

⁶ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁷ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------|---|--|
| Populacja | Dzieci od 6. roku życia chore na pierwotne izolowane moczenie nocne. | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy. |
| Interwencja | Desmopresyna stosowana po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Komentarz: Dawkowanie DDAVP zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Dawka początkowa: 120 µg raz na dobę przed snem, może być zwiększona do 240 µg raz na dobę (przed snem). | Inna niż wymieniona. |
| Metodyka | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). | Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 923 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

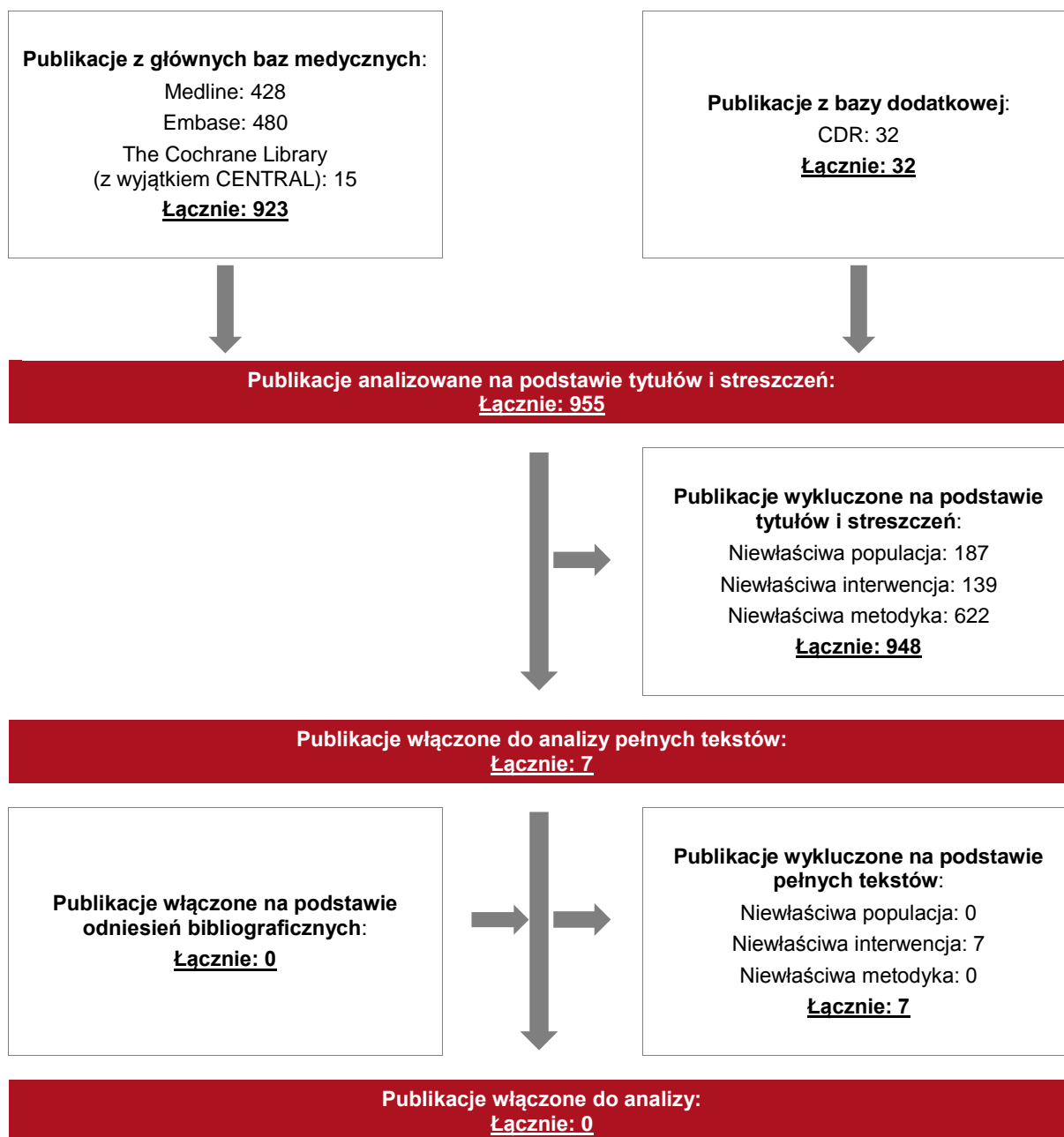
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 32 publikacje.

⁷ przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego w leczeniu PIMN u dzieci, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa – podjęto decyzję o poszerzeniu wyszukiwania do danych dla desmopresyny w populacji docelowej bez konieczności stosowania wcześniejszej terapii behawioralnej, w związku ze spodziewanym brakiem odpowiednich danych dla chorych stosujących DDAVP po nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań: przegląd systematyczny – Etap II

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------|--|--|
| Populacja | Dzieci od 6. roku życia chore na pierwotne izolowane moczenie nocne. | Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy. |
| Interwencja | Desmopresyna stosowana po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Komentarz: Dawkowanie DDAVP zgodne z ChPL. Dawka początkowa: 120 µg raz na dobę przed snem, może być zwiększona do 240 µg raz na dobę (przed snem). Komentarz (2): Postępowanie wspomagające i motywujące stanowi standard u wszystkich chorych niezależnie od stosowanego leczenia farmakologicznego. | Inna niż wymieniona. Komentarz: Jeżeli w badaniu nie podano po jak długim okresie postępowania wspomagającego i motywującego chorzy byli włączani do leczenia desmopresyną, to było to kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu. |
| Komparatory | Postępowanie wspomagające i motywujące trwające 1 miesiąc, następnie kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny. Komentarz: Dawkowanie DDAVP zgodnie z ChPL. Dawka początkowa: 120 µg raz na dobę przed snem, może być zwiększona do 240 µg raz na dobę (przed snem). Komentarz (2): Postępowanie wspomagające i motywujące stanowi standard u wszystkich chorych niezależnie od stosowanego leczenia farmakologicznego. | Inna niż wymieniona. Komentarz: Jeżeli w badaniu nie podano po jak długim okresie postępowania wspomagającego i motywującego chorzy byli włączani do leczenia desmopresyną, to było to kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu. |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|---|
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania sukcesu terapeutycznego, średnia liczba mokrych nocy); ⊗ preferencji chorego odnośnie leczenia; ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>); ⊗ bezpieczeństwo. | Niezgodne z założonymi. |
| Metodyka | Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. | Opracowania wtórne, opisy przypadków, pozycje nieopublikowane w pełnym tekście. |
| | Publikacje pełnotekstowe, o okresie obserwacji (OBS) trwającym co najmniej 12 tygodni (3 miesiące). | |
| | Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. | |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |
| Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania sukcesu terapeutycznego, średnia liczba mokrych nocy); ⊗ preferencji chorego odnośnie leczenia; ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>); ⊗ bezpieczeństwo. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki |
| Metodyka | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Desmopresyna – dawkowanie zgodne z ChPL. Dawka początkowa: 120 µg raz na dobę przed snem, może być zwiększona do 240 µg raz na dobę (przed snem). | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | n/d | n/d |
| Punkty końcowe | Profil bezpieczeństwa. | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. | Inne niż wymienione. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 079 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 226 publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 119 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji dla badania klinicznego, spełniającej kryteria włączenia do analizy (rozdział 3.4.2).

Odnaleziono jedynie dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

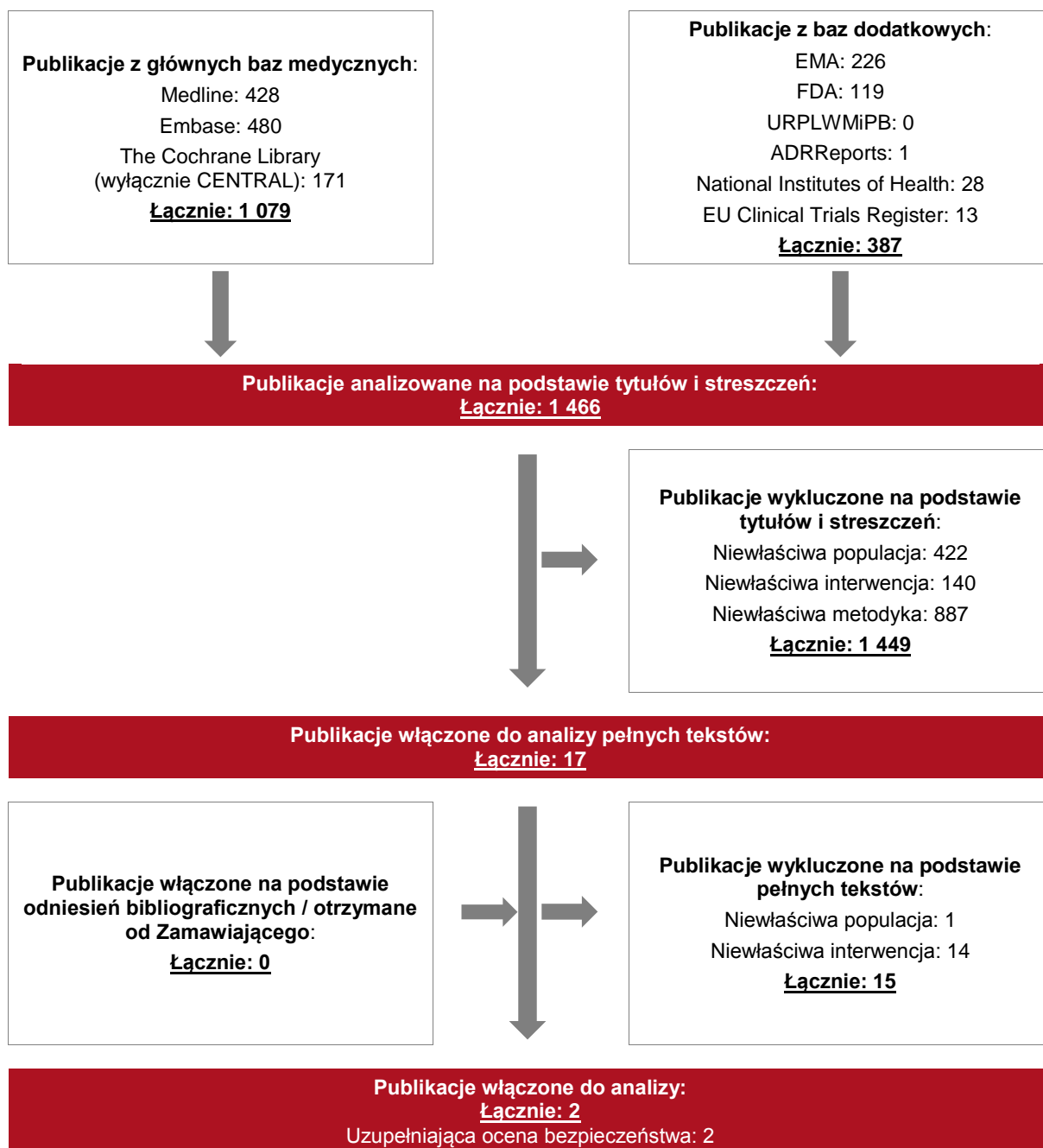
- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Minirin Melt®* [15];
- ⊗ 1 wpis w bazie *ADRReports* [20].

Od Zamawiającego nie otrzymano okresowego raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*).

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą zakończone badanie kliniczne – obserwacyjne badanie prospektywne, jednoramienne. Celem badania była ocena desmopresyny w leczeniu moczenia nocnego u chorych powyżej 5. roku życia. W ramach badania włączano chorych, u których stwierdzono niepowodzenie m.in. uprzedniego leczenia nefarmakologicznego, jednakże na podstawie danych zawartych w rejestrze nie można stwierdzić jak długi był czas stosowania terapii behawioralnej u tych chorych. Opis badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne

W II etapie przeglądu nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych pozwalających na porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa desmopresyny stosowanej po udokumentowanym 1-miesięcznym postępowaniu wspomagającym i motywującym względem kontynuowania postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny.

Należy pamiętać, iż desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku składanego w 2009 roku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania. Dlatego też celem niniejszego raportu nie jest udowodnienie jej skuteczności i bezpieczeństwa bez rozróżnienia na czas trwania uprzedniego postępowania wspomagającego i motywującego.

Natomiast w żadnym z badań dla desmopresyny nie prowadzono przed jej zastosowaniem etapu wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego, którego wyniki pozwoliły na wykonanie porównania 3-miesięcznej względem 1-miesięcznej terapii behawioralnej (ani nie definiowano kryterium włączenia chorych do badania określającego obowiązkowo długość trwania takiego postępowania).

Prawdopodobnie długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego nie ma wpływu na skuteczność desmopresyny. Nie ma podstaw do twierdzenia, że takowy wpływ istnieje, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla desmopresyny nie definiowano kryterium włączenia dotyczącego konkretnej długości trwania tego postępowania.

Dlatego też uznano za zasadne wykonanie porównania skuteczności wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego w zależności od czasu jego stosowania, w badaniach w których czas tego postępowania wynosił co najmniej 3 miesiące (12 tyg.), niezależnie od dalszego leczenia chorych. Uznano, że takie dane są niezbędne do wnioskowania na temat zasadności skrócenia czasu trwania tego postępowania w praktyce klinicznej.

W związku z powyższym, w III etapie przeglądu systematycznego poszukiwano wszystkich badań pierwotnych, na podstawie których możliwe było porównanie skuteczności postępowania motywującego i wspomagającego w różnych okresach czasu (krótszych niż 3 miesiące) względem efektów terapii uzyskiwanych po 3 miesiącach. Miało to na celu sformułowanie wniosków na temat zasadności skrócenia wymaganego czasu trwania leczenia

niefarmakologicznego potrzebnego do stwierdzenia jej skuteczności lub niepowodzenia leczenia (obecnie finansowanym w Polsce wskazaniem do zastosowania desmopresyny u chorego z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym jest stwierdzenie niepowodzenia leczenia niefarmakologicznego dopiero po okresie 3 miesięcy).

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (moczenie nocne) oraz interwencji badanej (terapia behawioralna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje pokategoryzowane pod względem metodyki. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, było odnalezienie badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia niefarmakologicznego (postępowanie behawioralne i wspomagające) w pierwotnym izolowanym moczeniu nocnym u dzieci powyżej 6. roku życia. Ocenie poddano wyłącznie badania, w których terapię stosowano przez okres co najmniej 12 tygodni (3 miesiące), natomiast wyniki przedstawiano również w krótszych okresach czasu.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczną porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III (postępowanie wspomagające i motywujące)

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|---|---|
| Populacja | Dzieci od 6. roku życia chore na pierwotne izolowane moczenie nocne. | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci poniżej 5. roku życia lub dorośli. |
| Interwencja | Postępowanie wspomagające i motywujące. Komentarz: Postępowanie wspomagające i motywujące stanowi standard u wszystkich chorych niezależnie od stosowanego leczenia farmakologicznego. | Inna niż wymieniona. |
| Komparatory | Dowolny. Komentarz: W ramach wstępnego wyszukiwania danych komparator nie stanowił ograniczenia na etapie oceny abstraktów. | n/d |
| | Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy. | |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania sukcesu terapeutycznego, średnia liczba mokrych nocy); ⊗ preferencji chorego odnośnie leczenia; ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>). | Niezgodne z założonymi. |
| Metodyka | Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. | Opracowania wtórne, opisy przypadków, pozycje nieopublikowane w pełnym tekście. |
| | Badania jednoramienne (ocena skuteczności analizowanej interwencji ⁸). | |
| | Publikacje pełnotekstowe, o okresie obserwacji trwającym co najmniej 12 tygodni (3 miesiące). Komentarz: Włączano badania, w których wyniki przedstawiono zarówno po 3 miesiącach jak i w krótszych okresach obserwacji – ocena skuteczności i bezpieczeństwa postępowania wspomagające i motywującego w różnych okresach obserwacji. | |

⁸ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|--|--|
| | Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. | |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 336 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania kliniczne, na podstawie których możliwe jest wnioskowanie o stosowaniu postępowania wspomagającego i motywującego (terapia behawioralna) w różnych okresach obserwacji:

- ⊗ randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*):
 - ⊗ badanie *EIBaz 2015* [16] – postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - ⊗ badanie *De Oliviera 2013* [18] – postępowanie wspomagające i motywujące vs przeskórna elektrostymulacja nerwów + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - ⊗ badanie *Kahan 1998* [19] – postępowanie wspomagające i motywujące + placebo vs desmopresyna vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
- ⊗ eksperymentalne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej:
 - ⊗ badanie *Erol 2016* [17] – postępowanie wspomagające i motywujące.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [8]. Badania jednoramienne oceniano w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [11]. W załączniku 7.6 przedstawiono wzory skali (Tabela 21).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [88]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6 (Tabela 23).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [6] (Tabela 22 w załączniku 7.6).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W trakcie przeglądu systematycznego baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określone w rozdziale 3.3.2.

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono trzy badania randomizowane, w tym 1 badanie podwójnie zaślepienie (*Kahan 1998*) oraz 2 badania otwarte (*EIBaz 2015* oraz *De Oliveira 2013*). Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 4, 1 i 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (w badaniu *De Oliveira 2013* odjęto punkty za brak opisu randomizacji oraz brak zaślepienia, w badaniu *Kahan 1998* za brak opisu randomizacji, a w badaniu *EIBaz 2015* oprócz braku zaślepienia, nie przedstawiono również informacji na temat utraty chorych z badania).

Ponadto, do analizy włączono eksperymentalne, jednoramienne badanie *Erol 2016*, którego wiarygodność oceniono za pomocą skali NICE na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów (punkty odjęto za prowadzenie tylko w 1 ośrodku oraz za brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

We wszystkich badaniach uczestniczyły dzieci w wieku powyżej 5. roku życia z rozpoznaniem pierwotnego izolowanego moczenia nocnego.

U wszystkich chorych w badaniach wdrożono postępowanie wspomagające i motywujące (wyjątek stanowiła grupa chorych z badania *Kahan 1998* otrzymująca wyłącznie DDAVP donosowo). W badaniach randomizowanych, w pozostałych grupach chorzy otrzymywali desmopresynę zarówno w postaci tabletek 0,2 mg (badanie *EIBaz 2015*) oraz w postaci sprayu 20 µg (badanie *Kahan 1998*) lub poddawani byli przezskórnej elektrostymulacji nerwów (badanie *De Oliveira 2013*).

Całkowity okres obserwacji w badaniach wynosił: 16 tygodni w badaniu *EIBaz 2015*, 18 tygodni w badaniu *Kahan 1998*, 6 miesięcy w badaniu *De Oliveira 2013*, aż do 18 miesięcy w badaniu *Erol 2016*. Badania *EIBaz 2015*, *Kahan 1998* oraz *Erol 2016* były jednoośrodkowe, natomiast w przypadku badania *De Oliveira 2013* nie podano informacji na temat liczby ośrodków.

Liczebność populacji w grupach, w których wdrożono wyłącznie postępowanie wspomagające i motywujące była stosunkowo niewielka i wynosiła od 18 chorych w badaniu *De Oliveira 2013*, 20 chorych w badaniu *EIBaz 2015*, do 50 chorych w badaniu *Erol 2016* oraz 75 chorych w badaniu *Kahan 1998*.

Szczegółową charakterystykę badań włączonych zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4)

3.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W ramach analizy uwzględniano wyłącznie punkty końcowe, umożliwiające porównanie stosowania wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego w różnych okresach obserwacji (krótki okres obserwacji vs dłuższy okres obserwacji), przy czym z uwagi na przyjęte kryteria do analizy, badania musiały zawierać analizę wyników dla 1 i 3 miesięcy lub też w okresach obserwacji jak najbardziej do nich zbliżonych.

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach włączonych badań oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ odpowiedź na leczenie – badanie *Erol 2016*;
- ⊗ liczba mokrych nocy – badania *EIBaz 2015*, *De Oliveira 2013*, *Kahan 1998*.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej ocenianej interwencji względem komparatora.

W poniższej tabeli zestawiono definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy

| Punkt końcowy | | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|-----------------------|---------------------------------|------------|--|---|--|
| Skuteczność | | | | | |
| Odpowiedź na leczenie | Sukces terapeutyczny | Erol 2016 | Sukces terapeutyczny definiowany jako redukcja liczby mokrych nocy o 90-100% – równoznaczna z uzyskaniem pełnej odpowiedzi na leczenie. Oceniano w 1., 3., 6. i 12. miesiącu terapii. | Im wyższy odsetek chorych uzyskujących sukces terapeutyczny, tym skuteczniejsze leczenie. | Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie różnicy dotyczącej odpowiedzi na leczenie, jednak należy uznać oceniany punkt za istotny klinicznie, ponieważ odnosi się do podstawowego celu leczenia w analizowanym wskazaniu. Jest również najbardziej adekwatnym wyznacznikiem skuteczności terapii. |
| | Częściowa odpowiedź na leczenie | | Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja liczby mokrych nocy o 50-90%. Oceniano w 1., 3., 6. i 12. miesiącu terapii. | Im wyższy odsetek chorych uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie, tym skuteczniejsza terapia. | |
| | Niepowodzenie leczenia | | Niepowodzenie leczenia definiowane jako redukcja liczby mokrych nocy o mniej niż 50%. W ramach definicji wskazano również, że niepowodzenie leczenia jest równoznaczne z moczeniem nocnym przez ponad 2 noce w czasie 2 tygodni w ciągu 6 miesięcy po leczeniu. Oceniano w 1., 3., 6. i 12. miesiącu terapii. | Im niższy odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia, tym skuteczniejsze leczenie. | |
| Liczba mokrych nocy | | Elbaz 2015 | Średnią liczbę mokrych nocy podawano w przeliczeniu na 2 tygodnie. Obliczenia przedstawiano dla okresu 16 tygodni. | Im niższa średnia liczba mokrych nocy, tym skuteczniejsze leczenie | |
| | | Kahan 1998 | Średnią liczbę mokrych nocy podawano w przeliczeniu na 1 tydzień w czasie okresu obserwacji oraz leczenia oraz w każdym miesiącu po zakończeniu leczenia. Oceniano w 3., 10. i 16. tygodniu. | | |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|------------------------------------|---|---|---|
| | <p><i>De Oliveira 2013</i></p> | <p>Liczbę mokrych nocy podawano jako odsetek na podstawie zapisków w dzienniczkach prowadzonych przez uczestników badania. Oceniano dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 180 dni (wyniki podano na wykresie dla 15, 30, 60, 90, 120 i 150 dni).</p> | <p>Im niższy odsetek mokrych nocy, tym skuteczniejsze leczenie.</p> | <p>Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie różnicy dotyczącej odpowiedzi na leczenie, jednak należy uznać oceniany punkt za istotny klinicznie, ponieważ odnosi się do podstawowego celu leczenia w analizowanym wskazaniu. Jest również najbardziej adekwatnym wyznacznikiem skuteczności terapii.</p> |

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE [6].

Jakość opublikowanych danych uznano za niską ze względu na włączenie do analizy danych dla pojedynczych grup z badań randomizowanych (*EIBaz 2015*, *De Oliveira 2013*, *Kahan 1998*) oraz za bardzo niską, ze względu na włączenie do analizy wyników z badania jednoramiennego (*Erol 2016*).

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia, takich jak odpowiedź na leczenie.

3.8.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (DL, MM) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [9] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7).

3.8.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *EIBaz 2015*, *De Oliveira 2013* oraz *Kahan 1998* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.6 (Tabela 23).

W badaniu *Kahan 1989* nie stwierdzono wysokiego ryzyka błędu systematycznego w żadnej z ocenianej kategorii.

W związku z brakiem zaślepienia w badaniach *EIBaz 2015* oraz *De Oliveira 2013* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz oceną punktów końcowych określono jako

wysokie. Wysokie ryzyko błędu stwierdzono również w badaniu *EIBaz 2015* w kategorii błędu systematycznego związanego z wykluczeniem.

Ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie we wszystkich ocenianych badaniach w kategorii błędu systematycznego związanego z raportowaniem. Nie zidentyfikowano również innych błędów systematycznych we włączonych badaniach.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji było niemożliwe do określenia, z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych publikacjach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Elbaz 2015*, *De Oliveira 2013* oraz *Kahan 1998* wg zaleceń Cochrane

| Domena | Badanie | Ocena ryzyka błędu | Badanie | Ocena ryzyka błędu | Badanie | Ocena ryzyka błędu |
|---|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | <i>Elbaz 2015</i> | | <i>De Oliveira 2013</i> | | <i>Kahan 1998</i> | |
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>) | | | | | | |
| Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>) | Niewystarczający opis przydziału do grup (przydział do grup losowo, ze stratyfikacją ze względu na stosowany sposób leczenia). | * Ryzyko niemożliwe do określenia | Brak opisu metody przydziału do grup (randomizacja przeprowadzona za pomocą strony internetowej www.randomizer.org). | * Ryzyko niemożliwe do określenia | Brak opisu metody przydziału do grup. | * Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) | Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji. | * Ryzyko niemożliwe do określenia | Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji. | * Ryzyko niemożliwe do określenia | Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji. | * Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>) | | | | | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Brak zaślepienia w badaniu. | * Wysokie ryzyko błędu | Brak zaślepienia w badaniu. | * Wysokie ryzyko błędu | Badanie podwójnie zaślepienie (podawanie leku oraz placebo w postaci identycznych sprayów). | * Niskie ryzyko błędu |

| Domena | Badanie | Ocena ryzyka błędu | Badanie | Ocena ryzyka błędu | Badanie | Ocena ryzyka błędu |
|--|---|------------------------|---|------------------------|---|-----------------------------------|
| | <i>Elbaz 2015</i> | | <i>De Oliveira 2013</i> | | <i>Kahan 1998</i> | |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>) | | | | | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Brak zaślepienia w badaniu. | * Wysokie ryzyko błędu | Brak zaślepienia w badaniu. | * Wysokie ryzyko błędu | Brak informacji o zaślepieniu badaczy. | * Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>) | | | | | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Nie przedstawiono danych na temat utraty chorych z badania. | * Wysokie ryzyko błędu | Z badania nie utracono żadnego chorego. | * Niskie ryzyko błędu | Z badania nie utracono żadnego chorego. | * Niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>) | | | | | | |
| Wybiórcze raportowanie | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | * Niskie ryzyko błędu | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | * Niskie ryzyko błędu | Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. | * Niskie ryzyko błędu |

| Domena | Badanie | Ocena ryzyka błędu | Badanie | Ocena ryzyka błędu | Badanie | Ocena ryzyka błędu |
|---|---|-----------------------|---|-----------------------|---|-----------------------|
| | <i>Elbaz 2015</i> | | <i>De Oliveira 2013</i> | | <i>Kahan 1998</i> | |
| Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>) | | | | | | |
| Inne źródła błędów | Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu. | * Niskie ryzyko błędu | Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu. | * Niskie ryzyko błędu | Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu. | * Niskie ryzyko błędu |

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W ramach niniejszej analizy włączono wyłącznie badania, na podstawie których nie było możliwe przeprowadzenie samodzielnej analizy statystycznej wyników. Wnioski na poziomie istotności statystycznej różnic w grupach zaprezentowano jedynie w oparciu o informacje zawarte w publikacjach.

3.10. Ocena skuteczności DDAVP stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem kontynuowania postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono żadnego badania dla desmopresyny pozwalającego na porównanie skuteczności jej stosowania po udokumentowanej nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem kontynuowania tego postępowania przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny.

Należy pamiętać, iż desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku składanego w 2009 roku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania. Dlatego też celem niniejszego raportu nie jest udowodnienie jej skuteczności.

Dlatego też uznano za zasadne wykonanie porównania skuteczności wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego w zależności od czasu jego stosowania, w badaniach w których czas tego postępowania wynosił co najmniej 3 miesiące (12 tyg.), niezależnie od dalszego leczenia chorych. Wnioskowanie na podstawie takich danych uznano za wystarczające do wykazania zasadności skrócenia czasu koniecznego stosowania wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego przed zastosowaniem desmopresyny, co stanowi cel niniejszego wniosku refundacyjnego.

3.11. Ocena skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączną formę terapii przez 1 miesiąc względem tego postępowania prowadzonego przez 3 miesiące

Do analizy włączono 3 badania randomizowane: *ElBaz 2015*, *De Oliveira 2013* oraz *Kahan 1998* oraz badanie jednoramienne *Erol 2016*. W ramach analizy badań RCT, przedstawiono wyniki wyłącznie z pojedynczych grup, w których oceniano wyłącznie postępowanie wspomagające i motywujące. W bieżącym rozdziale analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ liczba mokrych nocy.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono jedynie w przypadku, gdy w publikacji podano dane dla różnych okresów obserwacji, które umożliwiłyby porównanie skuteczności w czasie (krótszy okres obserwacji vs co najmniej 12 tygodni). Z uwagi na niewielką liczbę odnalezionych danych, podjęto decyzję o przedstawieniu wszystkich dostępnych wyników porównujących skuteczność stosowania wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego u chorych w poszczególnych okresach czasu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na okres 1 i 3 miesięcy.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Odpowiedź na leczenie

Dane z 1-ramiennego badania *Erol 2016* wskazują, iż osiągnięcie na stabilnym poziomie sukcesu terapeutycznego stosowania u chorych wyłącznie postępowania wspomagającego i motywującego następuje już w pierwszym miesiącu. Po 2 kolejnych miesiącach leczenia odsetek chorych ze stwierdzonym sukcesem terapeutycznym czy też niepowodzeniem leczenia nie różnił się znacząco względem odsetków otrzymanych po miesięcznej terapii.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Odpowiedź na leczenie

| Badanie | OBS | Terapia behawioralna | | |
|---|----------|----------------------|-----|-------|
| | | n (%)* | N** | IS*** |
| Sukces terapeutyczny (redukcja mokrych nocy o 90-100%) | | | | |
| Erol 2016 | 1 mies. | 20 (40,0) | 50 | b/d |
| | 3 mies. | 19 (38,0) | 50 | b/d |
| | 6 mies. | 25 (50,0) | 50 | b/d |
| | 12 mies. | 27 (54,0) | 50 | b/d |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (redukcja mokrych nocy o 50-90%) | | | | |
| Erol 2016 | 1 mies. | 4 (8,0) | 50 | b/d |
| | 3 mies. | 5 (10,0) | 50 | b/d |
| | 6 mies. | 5 (10,0) | 50 | b/d |
| | 12 mies. | 4 (8,0) | 50 | b/d |
| Niepowodzenie leczenia (redukcja mokrych nocy <50%) | | | | |
| Erol 2016 | 1 mies. | 26 (52,0) | 50 | b/d |
| | 3 mies. | 26 (52,0) | 50 | b/d |
| | 6 mies. | 20 (40,0) | 50 | b/d |
| | 12 mies. | 19 (38,0) | 50 | b/d |
| GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

*liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

** liczba chorych w grupie

***istotność statystyczna

3.11.2. Liczba mokrych nocy

W badaniu *EIBaz 2015* stosowanie jedynie postępowania wspomagającego i motywującego spowodowała istotną statystycznie redukcję liczby mokrych nocy u chorych. W publikacji podano, iż p-wartość po 8 tygodniach i po 16 tygodniach względem wartości początkowej wynosiła <0,001. W publikacji nie podano informacji na temat istotności statystycznej dla krótszych okresów obserwacji, jednakże autorzy wskazują, iż istotna redukcja liczby mokrych nocy nastąpiła już w 2. tygodniu badania (średnia liczba mokrych nocy wynosiła w 2. i 8. tyg. odpowiednio 4,17/2 tyg. i 4,2/2 tyg.), utrzymując się na blisko stałym poziomie w kolejnych tygodniach (zmianę liczby mokrych nocy w odstępach 2-tygodniowych analizowanych w badaniu zaprezentowano na wykresie: Rysunek 4, a wartości odczytane z wykresu w poniższej tabeli).

Wyniki pochodzące z badania *Kahan 1998* świadczą o uzyskaniu istotnej statystycznie redukcji średniej liczbie mokrych nocy już po 3 tygodniach terapii behawioralnej. W kolejnych tygodniach raportowano zbliżone wartości (3,5 po 3 tyg., 3,3 po 10 tyg. oraz 3,0 po 16 tyg.).

Poszczególne wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Liczba mokrych nocy

| Badanie | OBS | Terapia behawioralna | | |
|--|---------|----------------------|----|-----------------|
| | | Średnia (SD^^) | N | IS |
| Liczba mokrych nocy/2 tyg. | | | | |
| <i>Elbaz 2015</i> | 0 tyg. | 12,5 (2,59) | 20 | n/d |
| | 2 tyg. | 4,17 (b/d)^ | 20 | b/d |
| | 4 tyg. | 3,92 (b/d)^ | 20 | b/d |
| | 6 tyg. | 3,81 (b/d)^ | 20 | b/d |
| | 8 tyg. | 4,2 (3,85) | 20 | TAK p<0,001* |
| | 10 tyg. | 4,06 (b/d)^ | 20 | b/d |
| | 12 tyg. | 5,05 (b/d)^ | 20 | b/d |
| | 14 tyg. | 4,52 (b/d)^ | 20 | b/d |
| | 16 tyg. | 4,2 (3,97) | 20 | TAK p<0,001* |
| Liczba mokrych nocy/tydzień | | | | |
| <i>Kahan 1998</i> | 0 tyg. | 5,5 (1,8) | 75 | n/d |
| | 3 tyg. | 3,5 (2,0) | 75 | TAK p<0,01* |
| | 10 tyg. | 3,3 (2,2) | 75 | b/d |
| | 16 tyg. | 3,0 (2,0) | 74 | b/d** |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

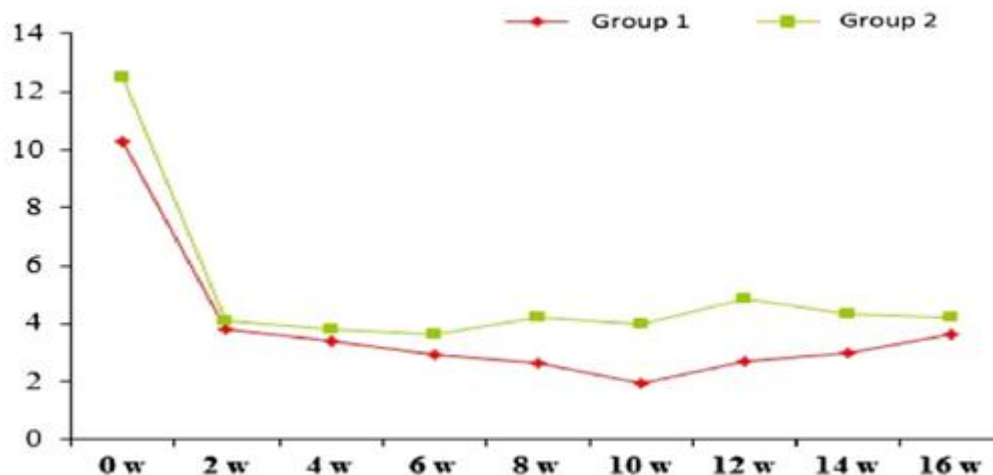
*względem wartości początkowej, informacja na temat istotności statystycznej podana w publikacji

**w publikacji podano, iż redukcja liczby mokrych nocy względem wartości początkowej wyniosła 45%

^dane odczytane z wykresu

^^ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Rysunek 4
Zmiana liczby mokrych nocy (średnia/2 tyg.) z badania EIBaz 2015 (wyniki dla chorych z grupy otrzymującej jedynie leczenie behawioralne – grupa 2)



Wyniki z badania *De Oliveira 2013* były ograniczone dla krótszych okresów obserwacji niż pełny okres obserwacji wynoszący 6 miesięcy – możliwe było jedynie odczytanie danych z wykresu. Niemniej jednak wyniki mogą wskazywać, iż odpowieź na leczenie behawioralne między 30. (1 miesiąc) a 90. dniem (3 miesiące) nie ulega zmianie, natomiast największa redukcja objawów obserwowana jest w przez pierwsze 30 dni terapii.

Zmianę liczby mokrych nocy analizowanych w badaniu zaprezentowano na wykresie: Rysunek 5, a wszystkie poszczególne wyniki w poniższej tabeli.

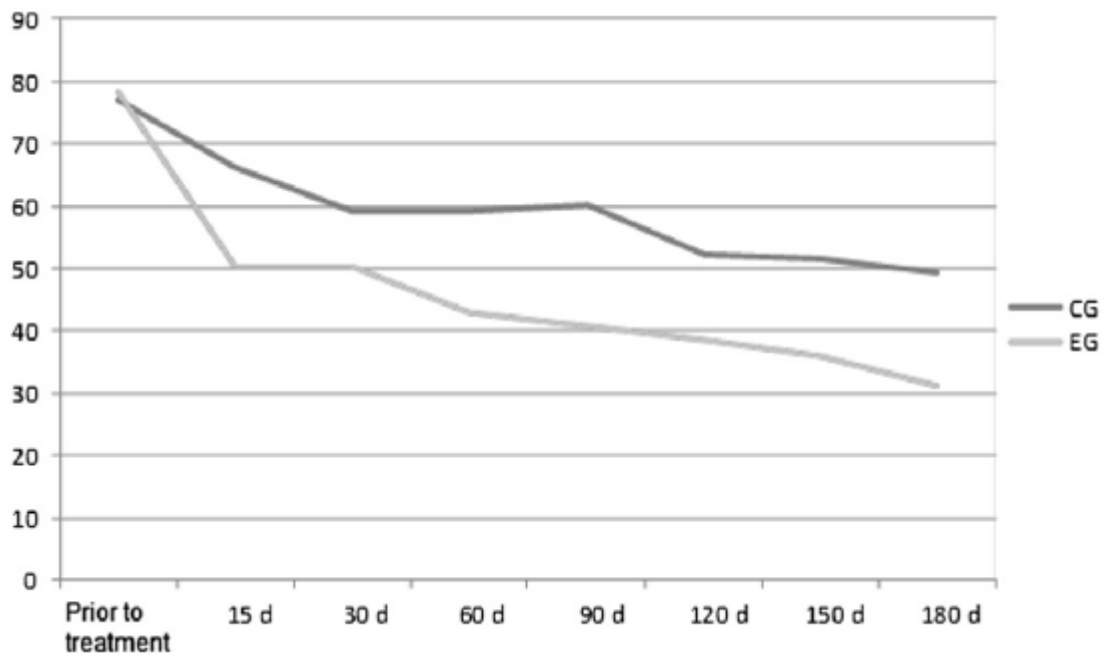
Tabela 8.
Częstość występowania mokrych nocy

| Badanie | OBS | Terapia behawioralna | | |
|--|---------|----------------------|----|------|
| | | n (%) | N | IS |
| Odsetek mokrych nocy (%) | | | | |
| <i>De Oliveira 2013</i> | 0 tyg. | 77,0 | 18 | n/d |
| | 15 dni | 66,0 [^] | 18 | b/d |
| | 30 dni | 59,4 [^] | 18 | b/d |
| | 60 dni | 58,5 [^] | 18 | b/d |
| | 90 dni | 59,6 [^] | 18 | b/d |
| | 120 dni | 51,4 [^] | 18 | b/d |
| | 150 dni | 50,3 [^] | 18 | b/d |
| | 180 dni | 49,5 | 18 | b/d* |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | |

*w publikacji podano, iż poprawa w liczbie mokrych nocy wynosiła 37,3%

[^]dane odczytane z wykresu

Rysunek 5
Zmiana liczby mokrych nocy (%) z badania *De Oliveira 2013* (wyniki dla chorych z grupy otrzymującej jedynie leczenie behawioralne – na wykresie oznaczono jako grupa CG)



3.12. Ocena bezpieczeństwa

Według Cochrane Handbook [7] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych pozwalających na porównanie profilu bezpieczeństwa badanej interwencji względem komparatora.

Należy pamiętać, iż desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku składanego w 2009 roku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania. Zatem bezpieczeństwo stosowania samego leku zostało już udowodnione, a lek jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej od wielu lat. Co więcej, nie wydaje się, by długość trwania uprzedniego postępowania wspomagającego i motywującego wpływała na profil bezpieczeństwa desmopresyny.

W związku z powyższym postanowiono przedstawić jedynie dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa DDAVP na podstawie aktualnych informacji odnalezionych w komunikatach i dokumentach wydanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt®;
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

3.12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.12.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciężkie zaburzenia czynności pęcherza moczowego i przeszkodę podpęcherzową.

U osób w podeszłym wieku i osób ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii.

Szczególne środki ostrożności należy zachować u osób z niewydolnością nerek i chorobami układu krążenia.

Leczenie desmopresyną należy przerwać w przypadku wystąpienia ostrych chorób z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi, jak uogólnione zakażenie, choroby przebiegające z gorączką, zapalenie żołądka i jelit.

Należy zachować środki ostrożności u osób, u których istnieje ryzyko zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego.

Desmopresynę należy stosować ostrożnie u chorych, których stan charakteryzuje się brakiem równowagi wodnej i (lub) elektrolitowej.

Środki ostrożności mające na celu uniknięcie wystąpienia hiponatremii, w tym zwracanie szczególnej uwagi na ograniczenie podaży płynów oraz częstsze oznaczanie stężenia sodu w surowicy, należy zachować w następujących przypadkach:

- ⊗ równoczesne stosowanie leków powodujących nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, karbamazepina;
- ⊗ równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

3.12.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę.

U większości dorosłych leczonych z powodu nokturii, u których wystąpiła hiponatremia, małe stężenie sodu stwierdzano po trzech dniach leczenia.

U dorosłych ryzyko hiponatremii zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki desmopresyny i stwierdzono, że ryzyko to jest bardziej widoczne u kobiet.

U dorosłych najczęściej zgłaszanym w trakcie leczenia działaniem niepożądanym był ból głowy (12%). Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia (6%), zawroty

głowy (3%), nadciśnienie (2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności (4%), wymioty (1%), ból brzucha (3%), biegunka (2%) i zaparcia (1%). Niezbyt często zgłaszano oddziaływanie na sen i (lub) stopień przytomności umysłu, w takiej postaci jak np. bezsenność (0,96%), senność (0,4%) lub osłabienie (0,06%). W badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

U dzieci najczęściej zgłaszanym w trakcie leczenia działaniem niepożądanym był ból głowy (1%). Niezbyt często zgłaszano zaburzenia psychiczne [chwiejność emocjonalna (0,1%), agresywność (0,1%), niepokój (0,05%), zmienność nastroju (0,05%), koszmary nocne (0,05%)], które zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia, oraz zaburzenia żołądka i jelit [ból brzucha (0,65%), nudności (0,35%), wymioty (0,2%) i biegunka (0,15%)]. W badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dorośli:

Na podstawie częstości działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dorosłych leczonych z powodu nokturii (N=1557) i danych z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczących wszystkich wskazań dla dorosłych (w tym moczówki prostej ośrodkowej). Działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dodano w kolumnie: częstość „nieznana”.

Dzieci i młodzież:

Na podstawie częstości działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dzieci i młodzieży, leczonych z powodu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego (N=1923). Działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dodano w kolumnie: częstość „nieznana”.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Minirin Melt® [15].

Dla zdarzeń występujących bardzo często i często dopasowano kategorie ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób).

Tabela 9.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną u dorosłych

| | Interwencja | |
|---|---|-----------------------|
| | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje anafilaktyczne | Nieznana |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hiponatremia* (ICD-10: E87.1) | Często |
| | Odwodnienie**; hipernatremia** | Nieznana |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsenność | Niezbyt często |
| | Splątanie świadomości* | Rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy* (ICD-10: G44.4) | Bardzo często |
| | Zawroty głowy* (ICD-10: H81.4) | Często |
| | Senność, parestezje | Niezbyt często |
| | Drgawki*, osłabienie**, śpiączka* | Nieznana |
| Zaburzenia w obrębie oka | Upośledzone widzenie | Niezbyt często |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Zaburzenia równowagi* | Niezbyt często |
| Zaburzenia serca | Kołatanie serca | Niezbyt często |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie (ICD-10: I10.2) | Często |
| | Niedociśnienie ortostatyczne | Niezbyt często |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności* (ICD-10: R11.0), ból brzucha* (ICD-10: R10), biegunka (ICD-10: A07.922), zaparcie (ICD-10: K59.0), wymioty (ICD-10: R11.1)* | Często |
| | Niestrawność, (HLT***): Wiatry, wzdęcie i rozdęcie brzucha | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Pocenie się, świąd, wysypka, pokrzywka | Niezbyt często |
| | Alergiczne zapalenie skóry | Rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Skurcze mięśniowe, ból mięśni | Niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | (HLT): Objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej (brak kategorii ICD-10) | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | (HLT): Obrzęk (ICD-10: J38.41), uczucie zmęczenia (ICD-10: R53) | Często |
| | Złe samopoczucie*, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne | Niezbyt często |

| | Interwencja | |
|-----------------------|---|-----------------------|
| | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Badania diagnostyczne | Zwiększona masa ciała*, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, hipokaliemia | Niezbyt często |

* hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenia masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę

** zgłaszane tylko w przypadku leczenia moczówki prostej ośrodkowej

***zbiór terminów wysokiej kategorii (ang. *high level term*) przyporządkowuje terminy zalecane konkretnemu terminowi anatomicznemu, fizjologicznemu, etiologicznemu lub czynnościowemu

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Minirin Melt® [15]

Tabela 10.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną u dzieci

| | Interwencja | |
|---|---|-----------------------|
| | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje anafilaktyczne | Nieznana |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hiponatremia* | Nieznana |
| Zaburzenia psychiczne | Chwiejność emocjonalna**, agresywność*** | Niezbyt często |
| | (HLT) Objawy niepokoju, koszmary nocne*, zmienność nastroju**** | Rzadko |
| | Nienormalne zachowanie, zaburzenia emocjonalne, depresja, halucynacje, bezsenność | Nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy* (ICD-10: G44.4) | Często |
| | Senność | Rzadko |
| | Zaburzenie uwagi, nadaktywność psychomotoryczna, drgawki* | Nieznana |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie | Rzadko |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa | Nieznana |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból brzucha*, nudności*, wymioty*, biegunka | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Alergiczne zapalenie skóry, wysypka, pocenie się, pokrzywka | Nieznana |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | (HLT): objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Obrzęki obwodowe, Uczucie zmęczenia | Niezbyt często |
| | Drażliwość | Rzadko |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Minirin Melt® [15]

Opis wybranych działań niepożądanych:

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę. Przyczyną potencjalnej hiponatremii jest oczekiwane działanie przeciwdiuretyczne. Hiponatremia jest odwracalna i u dzieci występuje często w związku ze zmianami w porządku dziennym wpływającymi na przyjmowanie płynów i (lub) pocenie się.

U dorosłych leczonych z powodu nokturii w ramach badań klinicznych, w większości przypadków, w których stwierdzano małe stężenie sodu, dochodziło do tego w ciągu pierwszych dni leczenia lub w związku ze zwiększeniem dawki.

Zarówno u dorosłych jak i u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na wcześniej opisane środki ostrożności.

Inne specjalne grupy pacjentów:

U osób w wieku podeszłym i osób ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii.

3.12.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [20] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania desmopresyny u dorosłych oraz u dzieci. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do marca 2017.

Tabela 11.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków w populacji ogólnej | Liczba przypadków w populacji od 6* do 18 r.ż. |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 37 | 10 |

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków w populacji ogólnej | Liczba przypadków w populacji od 6* do 18 r.ż. |
|---|---------------------------------------|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 21 | 9 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 36 | 4 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 25 | 8 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 29 | 7 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 957 | 268 |
| Zaburzenia psychiczne | 205 | 82 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 728 | 292 |
| Zaburzenia w obrębie oka | 36 | 14 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 17 | 4 |
| Zaburzenia serca | 91 | 13 |
| Zaburzenia naczyniowe | 127 | 23 |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 116 | 34 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 253 | 94 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 21 | 12 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 81 | 35 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 55 | 12 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 76 | 16 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 18 | 0 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 10 | 7 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 9 | 0 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 328 | 72 |
| Badania diagnostyczne | 139 | 26 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 207 | 31 |
| Uwarunkowania społeczne | 6 | 1 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | 18 | 2 |
| Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>) | 7 | 0 |

*w bazie możliwe jest przedstawienie liczby przypadków jedynie od 3. r.ż. do 17. r.ż.

W populacji ogólnej łącznie odnotowano 3 653 przypadków, natomiast u dzieci 1 076 przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi przypadkami w populacji ogólnej były zdarzenia z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania (957 przypadków), zaburzeń układu nerwowego (728 przypadków) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (328 przypadków). Z kolei u dzieci najczęściej obserwowano zaburzenia układu nerwowego (292 przypadki), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (268 przypadków) oraz zaburzenia żołądka i jelit (94 przypadki).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających kryteria przedstawione w rozdziale 3.3.2;
- ⊕ w ramach przeglądu nie odnaleziono odpowiednich badań klinicznych pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DDAVP stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem kontynuowania postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny. Natomiast wnioskowanie w niniejszym raporcie oparto o wyniki oceniające postępowanie wspomagające i motywujące w różnych okresach obserwacji;
- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej badanej interwencji;
- ⊕ w badaniu *EIBaz 2015* wyniki dla 4 tygodni (1 miesiąc) i 12 tygodni (3 miesiące) zostały odczytane z wykresu, przez co mogą być mniej dokładne. Istotność statystyczną w publikacji określono dla 8 i 16 tygodni, jednakże wyniki dla 4 i 12 tygodni były bardzo zbliżone;
- ⊕ w badaniu *Kahan 1998* dostępne były wyniki dla zbliżonych do będących przedmiotem analizy, okresów obserwacji, tj. dla 3, 10 lub 16 tygodni;
- ⊕ w badaniu *De Oliveira 2013* wyniki dla poszczególnych okresów obserwacji (krótszych niż 6 miesięcy) były dostępne jedynie na podstawie wartości odczytanych z wykresu, co mogło nieznacznie wpłynąć na ich dokładność;
- ⊕ w jednoramiennym badaniu *Erol 2016* autorzy publikacji nie przedstawili żadnych wniosków na temat istotności statystycznej wyników dotyczących skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego zmieniającej się w czasie.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Przedmiotem analizy było porównanie desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Ponieważ w żadnym z badań dla desmopresyny nie prowadzono przed jej zastosowaniem etapu wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego, którego wyniki pozwoliły na wykonanie porównania 3-miesięcznej względem 1-miesięcznej terapii behawioralnej (ani nie definiowano kryterium włączenia chorych do badania określającego obowiązkowo długość trwania takiego postępowania), wnioski sformułowano na podstawie oceny skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączną formę terapii przez jeden miesiąc względem tego postępowania prowadzonego łącznie przez 3 miesiące.

Ocena skuteczności

Skuteczność terapii behawioralnej w zależności od czasu jej stosowana oceniono na podstawie pojedynczych ramion z 3 badań randomizowanych oraz eksperymentalnego badania jednoramiennego.

Wyniki z badań wskazują, iż oczekiwaną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach leczenia. W badaniu *Erol 2016* odsetek chorych osiągających sukces terapeutyczny wynosił zarówno w 1. jak i w 3. miesiącu około 40% chorych. Częściową odpowiedź raportowano u 8-10% chorych, a niepowodzenie leczenia u 52% chorych w obu ocenianych punktach czasowych.

W badaniu *EIBaz 2015* istotną statystycznie redukcję średniej liczby mokrych nocy raportowano już po 2 tygodniach postępowania wspomagającego i motywującego. Istotność statystyczną względem wartości początkowej podano w publikacji dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tyg. (p-wartość <0,001). Jednakże wartości zarówno w 2., jak i 8. tygodniu były zbliżone (4,17 vs 4,2 mokrych nocy/2 tyg.). W 4. tygodniu uzyskano wynik 3,92 mokrych nocy/2 tyg., a w 12. tyg. – 5,05 mokrych nocy/2 tyg. W badaniu *Kahan 1998* znamienną statystycznie redukcję średniej liczby mokrych nocy uzyskano już po 3 tygodniach trwania badania (p-wartość <0,01). W kolejnych tygodniach wynik utrzymywał się na podobnym poziomie (3,5 w 3 tyg. vs 3,3 w 10 tyg. vs 3,0 mokrych nocy/tydzień w 16 tyg.).

Ponadto, wyniki badania *De Oliveira 2013* mogą wskazywać, iż odpowieź na terapię behawioralną między 30. dniem (1 miesiąc), a 90. dniem (3 miesiące) nie ulega zmianie – utrzymuje się na stałym poziomie, a największą redukcję częstości występowania mokrych nocy obserwuje się w pierwszym miesiącu terapii.

Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych pozwalających na porównanie profilu bezpieczeństwa badanej interwencji względem komparatora.

Należy pamiętać, iż desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku składanego w 2009 roku, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania. Dlatego też celem niniejszego raportu nie było udowodnienie jej bezpieczeństwa. Niemniej jednak w celu uzupełnienia, postanowiono przedstawić aktualne dane odnalezione w komunikatach i dokumentach wydanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Uwzględniając dane zawarte w *ChPL Minirin Melt®*, podczas stosowania desmopresyny należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko hiponatremii, która wynika z mechanizmu działania DDAVP. Jako najczęściej występujące działania niepożądane u dzieci wymienia się ból głowy oraz chwiejność emocjonalną czy agresywność, a także zaburzenia ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia nerek i dróg moczowych (objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (obrzęki obwodowe i uczucie zmęczenia).

Na podstawie danych z bazy *ADRReports*, u dzieci najczęściej obserwowano występowanie zaburzeń układu nerwowego (292 przypadki), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (268 przypadków) oraz zaburzeń żołądka i jelit (94 przypadki).

Wnioski

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki można jednoznacznie stwierdzić, iż **skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego osiąga oczekiwany poziom w pierwszym miesiącu po jej rozpoczęciu**. W kolejnych tygodniach nie zwiększa się czułość chorych na te metody terapeutyczne, a wydłużanie tego czasu przed rozpoczęciem

odpowiedniej farmakoterapii do 3 miesięcy nie może być poparte dostępnymi danymi klinicznymi.

Analiza profilu bezpieczeństwa desmopresyny na podstawie aktualnych informacji na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne nie wskazuje na istnienie nowych, niepokojących danych na temat bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w populacji docelowej.

Należy dodatkowo podkreślić, iż prawdopodobnie długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego nie ma wpływu na skuteczność desmopresyny. Nie ma podstaw do twierdzenia, że takowy wpływ istnieje, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla desmopresyny nie definiowano kryterium włączenia dotyczącego konkretnej długości trwania tego postępowania.

Na podstawie wszystkich uzyskanych wyników stwierdzono, iż **zasadnym jest stosowanie desmopresyny w praktyce klinicznej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.**

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączną formę terapii przez jeden miesiąc, względem tego postępowania prowadzonego łącznie przez 3 miesiące. Analiza profilu bezpieczeństwa desmopresyny na podstawie aktualnych komunikatów nie wskazuje na istnienie nowych, niepokojących danych na temat bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w populacji docelowej.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wnioski o jakości wyniku oparto na danych z pojedynczych ramion z badań randomizowanych oraz z badania jednoramiennego, dlatego też ich jakość określono odpowiednio jako niską i bardzo niską (szczegóły dotyczące oceny badań wg zaleceń GRADE przedstawiono w rozdziale 3.8.3).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na pojedynczych ramionach z badań randomizowanych oraz badaniu jednoramiennym. Grupy chorych w badaniach były dość liczne oraz homogeniczne względem populacji przyjętej we wniosku refundacyjnym. Odnalezione wyniki pozwoliły na sformułowanie klarownych wniosków dotyczących skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego w analizowanych okresach czasu, pomimo iż nie odnaleziono badań oceniających DDAVP po udokumentowanej nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem kontynuowania tego postępowania przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny. Niemniej jednak, ponieważ skuteczność oraz bezpieczeństwo samej DDAVP została już oceniona w 2009 roku (pozytywna decyzja refundacyjna), przedmiotem niniejszej analizy nie jest jej ocena, a wykazanie zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt® z 3 miesięcy do 1 miesiąca. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie ocenę przeprowadzono wyłącznie na podstawie badań eksperymentalnych. Niemniej jednak uznano, iż przedstawiono wszystkie możliwe dostępne dane, pozwalające na szeroką ocenę skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego u chorych dzieci na PIMN. Co więcej we wszystkich włączonych badaniach uczestniczyły homogeniczne w stosunku do siebie grupy chorych, a prowadzone postępowanie wspomagające i motywujące nie różniło się znacząco między badaniami.

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji dzieci chorych na PIMN, odnaleziono 1 rekord opisujący zakończone badanie kliniczne – obserwacyjne badanie prospektywne, jednoramienne. Celem badania była ocena desmopresyny w leczeniu moczenia nocnego u chorych powyżej 5. roku życia. W ramach badania włączano chorych, u których stwierdzono niepowodzenie m.in. uprzedniego leczenia nefarmakologicznego. Jednakże na podstawie danych zawartych w rejestrze nie można stwierdzić jak długi był czas stosowania terapii behawioralnej u tych chorych oraz badanie to nie było ono zaplanowane w celu bezpośredniego porównania interwencji badanej względem komparatora, dlatego też prawdopodobnie nie będzie stanowiło istotnego źródła wyników klinicznych dla wnioskowanego wskazania.

Nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo desmopresyny po nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego w populacji docelowej.

Należy pamiętać, iż przedmiotem analizy było porównanie desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Ponieważ w żadnym z badań dla desmopresyny nie prowadzono przed jej zastosowaniem etapu wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego, pozwalającego na wykonanie porównania 3-miesięcznej względem 1-miesięcznej terapii behawioralnej, wnioski sformułowano na podstawie oceny skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączną formę terapii przez jeden miesiąc względem tego postępowania prowadzonego łącznie przez 3 miesiące.

Podejście takie uznano za wystarczające, ponieważ na podstawie odnalezionych badań, można jednoznacznie wnioskować, iż skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego osiąga oczekiwany poziom w pierwszym miesiącu po jej rozpoczęciu. W kolejnych tygodniach nie zwiększa się czułość chorych na te metody terapeutyczne, a wydłużanie tego czasu przed rozpoczęciem odpowiedniej farmakoterapii do 3 miesięcy nie może być poparte dostępnymi danymi klinicznymi.

W polskich wytycznych klinicznych z 2016 r. [2] dokonano zmiany w stosunku do wersji z 2012 r. [3], w zakresie obowiązkowego czasu trwania postępowania motywującego i wspomagającego – z 3 miesięcy na 1 miesiąc, co dodatkowo wskazuje na zasadność wprowadzenia ten zmiany także w warunkach refundacji desmopresyny. Natomiast w żadnym z dokumentów zagranicznych wytycznych klinicznych oraz w żadnej zagranicznej rekomendacji dotyczącej finansowania DDAVP, nie określa się koniecznego czasu wyłącznego stosowania postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną, a terapię behawioralną uznają jako bazową formę postępowania w przypadku dzieci z PIMN, niezależnie od rozpoczętego aktywnego leczenia. Ponadto, wg informacji zawartych w wytycznych Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego (ang. *Canadian Paediatric Society*) z 2016 roku [4], nie istnieją wystarczające dowody naukowe świadczące o korzyściach wynikających z prowadzenia samodzielnej terapii behawioralnej u chorych.

Należy dodatkowo podkreślić, iż prawdopodobnie długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego nie ma wpływu na skuteczność desmopresyny. Nie ma podstaw do twierdzenia, że takowy wpływ istnieje, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla desmopresyny nie definiowano kryterium włączenia dotyczącego konkretnej długości trwania tego postępowania.

Biorąc pod uwagę, iż w krajach innych niż Polska nie istnieją standardy wymagające, aby przed zastosowaniem desmopresyny prowadzić wyłączne postępowanie wspomagające i motywujące o określonym czasie trwania, uzasadnionym wydaje się, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono odpowiednich dla tego wskazania badań. Oceniany w ramach niniejszego raportu produkt leczniczy Minirin Melt®, otrzymał dodatkowy warunek finansowania, uwzględniający konieczność prowadzenia uprzedniej 3-miesięcznej terapii behawioralnej, pomimo braku takiego zapisu w składanym w 2009 roku wniosku refundacyjnym i który nie został poparty odpowiednimi dowodami naukowymi.

Desmopresyna stanowi obecnie jedyną finansowaną opcję terapeutyczną w Polsce, a jej finansowanie jest uzależnione od udokumentowania u chorego dziecka nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Wskazanie to jest niezgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi klinicznymi z 2016 roku [2]. Jak udowodniono w ramach niniejszego raportu, skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego stosowanego jako wyłączną formę terapii przez jeden miesiąc jest porównywalna względem tego postępowania prowadzonego łącznie przez 3 miesiące. Co oznacza, iż po 3 miesiącach terapii behawioralnej taki sam odsetek chorych w dalszym ciągu nie będzie odpowiadał na tę terapię i występować u nich będą epizody moczenia nocnego w takim samym stopniu jak przed jej rozpoczęciem.

Warto podkreślić, iż dłużej utrzymujące się moczenie nocne, przy braku efektów leczenia behawioralnego może wpływać na stan psychiczny dziecka i prowadzić do pogłębienia stanu chorobowego. Epizody moczenia nocnego prowadzą do problemów społecznych, obniżenia poczucia własnej wartości, wycofania się z aktywności z rówieśnikami [5, 12, 14]. Dlatego też powinno się skrócić czas utrzymywania się objawów jak najbardziej jest to możliwe.

Podsumowując, na podstawie przedstawionych w niniejszym raporcie danych klinicznych za niezasadny należy uznać 3-miesięczny czas trwania postępowania wspomagającego i motywującego. Powinno się uwzględnić, iż czas trwania objawów istotnie wpływa na stan psychiczny i funkcjonowanie dziecka, a czas stosowania terapii behawioralnej jako wyłącznej

terapii powinien zostać skrócony do takiego, w którym uzyskuje się największe efekty zdrowotne. Ma to za zadanie wykluczenie błędów żywieniowych oraz nieprawidłowych nawyków u dziecka, które mogą być jedynym powodem występowania objawów. **Dlatego też za właściwy powinno się przyjąć 1-miesięczny okres postępowania wspomagającego i motywującego, jako czas konieczny zanim rozpocznie się leczenie farmakologiczne desmopresyną u dzieci z PIMN.**

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 12

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla DDAVP po udokumentowanej nieskuteczności postępowania wspomagającego i motywującego w populacji dzieci z PIMN

| Tytuł | Numer identyfikacyjny | Status | Sponsor | Metodyka | Cel | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|---|-----------------------|------------|-------------------------|---|--|------------------|------------------|
| <i>National Institutes of Health</i> | | | | | | | |
| MINRIN® Orally Disintegrating Tablet (Fast Dissolving Desmopressin) and Tablets in Treatment of Primary Nocturnal Enuresis With Special Focus on Patient Satisfaction | NCT01368913 | Zakończone | Ferring Pharmaceuticals | Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, jednoramiennie | Ocena desmopresyny w leczeniu moczenia nocnego u chorych powyżej 5. roku życia. (w ramach badania włączano chorych, u których stwierdzono niepowodzenie m.in. poprzedniego leczenia niefarmakologicznego). | Czerwiec 2011 | Marzec 2013 |

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2017 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 13.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

| Nr | Zapytanie | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|--|------------------------------------|--|--|
| #1 | deamin* OR desamin* | 29 731 | 580 | 27 046 |
| #2 | arginine AND vasopressin | 18 739 | 892 | 12 107 |
| #3 | #1 AND #2 | 4 403 | 376 | 1 370 |
| #4 | DDAVP | 4 717 | 262 | 3 059 |
| #5 | desmopressin OR minirin | 5 189 | 582 | 4 553 [^] |
| #6 | #3 OR #4 OR #5 | 5 782 | 696 | 6 866 |
| #7 | enuresis OR bedwetting | 5 874 | 801 | 5 879 |
| #8 | #6 AND #7 | 659 | 186 [#] | 769 |
| #9 | random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" | 12 677 251 | n/d | 13 209 755 ^{^^} |
| #10 | #8 AND #9 | 428 | n/d | 480 |

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

[#]171 publikacje w bazie CENTRAL, 15 publikacji w bazach innych niż CENTRAL

Data wyszukiwania: 12.04.2017 r.

Tabela 14
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

| Nr | Zapytanie | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|----|--|------------------------------------|--|--|
| #1 | enuresis OR bedwetting | 5 874 | 801 | 5 874 |
| #2 | "bladder advice" OR "bladder training" | 368 | 175 | 552 |
| #3 | behavioural OR behavioral | 2 026 677 | 32 856 | 361 205 |
| #4 | treatment* OR modification* OR intervention* | 4 892 806 | 569 451 | 5 983 360 |
| #5 | #3 AND #4 | 458 506 | 25 036 | 133 325 |
| #6 | #2 OR #5 | 458 759 | 25 154 | 133 766 |
| #7 | #1 AND #6 | 1 713 | 112 [#] | 370 |
| #8 | random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" | 12 671 326 | n/d | 13 183 368 |
| #9 | #7 AND #8 | 1 030 | n/d | 251 |

[#] dodatkowo zastosowano deskryptor pt

#55 publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 10.04.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 15.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

| Baza | Strategia | Wynik |
|---|-------------------------|-------|
| I etap | | |
| CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ | Desmopressin OR Minirin | 32 |
| II etap | | |
| EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu | Desmopressin OR Minirin | 226 |
| ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/ | Desmopressin OR Minirin | 1 |
| FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm | Desmopressin OR Minirin | 119 |
| The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov | Desmopressin OR Minirin | 28* |
| EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu | Desmopressin OR Minirin | 13* |
| URPLWMPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/ | Desmopresyna | 0 |
| | Minirin | 0 |

*wyszukiwanie ograniczono do populacji poniżej 18 r.ż.

** zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 10.04.2017 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 16.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

| Badanie | | <i>Elbaz 2015</i> | <i>De Oliveira 2013</i> | <i>Kahan 1998</i> | <i>Erol 2016</i> |
|----------|---|---|--|---|--|
| METODYKA | Typ badania | Badanie randomizowane, otwarte | Badanie randomizowane, otwarte | Badanie randomizowane, zaślepienie (2 grupy) otwarte (1 grupa) | Badanie jednoramienne, prospektywne, eksperymentalne |
| | Opis metody randomizacji / przydziału do grup | Chorzy losowo wybrani z kliniki psychiatrycznej dla dzieci, zgłaszający pierwotne izolowane moczenie nocne. Stratyfikacja ze względu stosowany sposób leczenia. | Randomizacja przeprowadzona za pomocą strony internetowej www.randomizer.org . | Dzieci z moczeniem nocnym zaproszono do udziału w badaniu listownie oraz za pomocą ogłoszenia w telewizji. Chorych losowo przydzielono do 1 z 3 grup (PLC + leczenie wspomagające i motywujące – grupa zaślepienie; leczenie wspomagające i motywujące + desmopresyna – grupa zaślepienie; desmopresyna – grupa otwarta). | Chorzy leczeni na oddziale pediatrycznym w <i>Bağcılar Training and Research Hospital</i> między 1. października 2011 a 31. października 2012. |
| | Zaślepienie / opis metody zaślepienia | Brak | Brak | Tak, podwójne. Placebo podawane w postaci identycznie wyglądającego sprayu, donosowo. | n/d |
| | Opis utraty chorych z badania | Brak danych | W badaniu nie utracono żadnego chorego. | W badaniu nie utracono chorych z okresu po randomizacji | Brak danych |
| | Ocena wiarygodności | Skala Jadad: 1/5 (brak opisu randomizacji, brak zaślepienia, brak informacji nt. utraty chorych) Klasyfikacja AOTMiT: IIA | Skala Jadad: 2/5 (brak opisu randomizacji, brak zaślepienia) Klasyfikacja AOTMiT: IIA | Skala Jadad: 4/5 (brak opisu randomizacji) Klasyfikacja AOTMiT: IIA | Skala NICE: 6 (badanie było prowadzone tylko w 1 ośrodku, chorych nie włączano kolejno) Klasyfikacja AOTMiT: IID |

| Badanie | | Elbaz 2015 | De Oliveira 2013 | Kahan 1998 | Erol 2016 |
|-----------|---------------------------------|---|--|--|---|
| | Sponsor | Brak finansowania ze środków zewnętrznych | CNPQ-Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (National Council for Research and Development) oraz FAPEMIG-Fundacao de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Research Foundation of the State of Minas Gerais, Brazil) | Lapidot Laboratories | Brak finansowania ze środków zewnętrznych |
| | Liczba ośrodków | 1 (Egipt) | b/d | 1 (Izrael) | 1 (Turcja) |
| | Okres obserwacji | 16 tygodni – czas trwania terapii behawioralnej (w grupie otrzymującej DDAVP czas trwania leczenia DDAVP wynosił 8 tyg.) | 6 mies. (czas trwania leczenia przezskórną elektrostymulacją nerwów – 10 tyg.) | Terapia behawioralna: przez cały okres trwania badania – 18 tyg. : 2 tygodnie obserwacji przed leczeniem, 8 tygodni leczenia, 2 miesiące obserwacji. | 12 miesięcy leczenia, 6 miesięcy okresu follow-up (łącznie 18 miesięcy) |
| | Analiza statystyczna | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |
| | Podjęcie do testowania hipotezy | <i>superiority</i> | <i>superiority</i> | <i>superiority</i> | n/d |
| POPULACJA | Kryteria włączenia: | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ moczenie nocne; ⊗ częstość moczenia: co najmniej 3 mokre noce/tydzień, przez co najmniej 2 tygodnie. | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek: ≥ 6 lat; ⊗ pierwotne izolowane moczenie nocne. | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek: 8-14 lat; ⊗ pierwotne moczenie nocne definiowane jako ciągle lub utrzymujące się mimowolne moczenie co najmniej 2 razy w tyg.; ⊗ brak wcześniejszego leczenia. | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak problemów organicznych; ⊗ prawidłowe wyniki badania fizykalnego; ⊗ prawidłowe wyniki badania ultrasono-graficznego; ⊗ prawidłowe wyniki badania moczu; ⊗ brak wcześniejszego leczenia; |

| Badanie | | Elbaz 2015 | | De Oliveira 2013 | | Kahan 1998 | | | Erol 2016 | |
|-----------------------|--|--|----------------|--|---------------------|---|---------------------|-----------------|---|------------------------------|
| Kryteria wykluczenia: | | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ moczenie dzienne; ⊗ zakażenie dróg moczowych w czasie ostatnich 3 miesięcy; ⊗ zaburzenia związane z częstomoczem (cukrzyca, moczówka prosta); ⊗ nieprawidłowe wyniki badania moczu; ⊗ nieprawidłowa budowa dróg moczowych; ⊗ choroba nerek w wywiadzie; ⊗ nadciśnienie; ⊗ nieprawidłowa budowa układu moczowo-płciowego; ⊗ choroba neurologiczna; ⊗ opóźnienie rozwoju umysłowego; ⊗ choroba psychiczna. | | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek <6 lat; ⊗ moczenie wtórne lub nieizolowane; ⊗ leczenie w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania; ⊗ zakażenie dróg moczowych; ⊗ choroba neurologiczna, psychiczna lub choroba nerek. | | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek: 5-7 lat; ⊗ cukrzyca; ⊗ zakażenie dróg moczowych; ⊗ problemy z pęcherzem w czasie dnia; ⊗ choroba sercowo-naczyniowa; ⊗ choroba neurologiczna (napady drgawkowe); ⊗ choroba żołądka lub jelit; ⊗ choroba nerek; ⊗ traumatyczne przeżycia w wywiadzie (np. przyjęcie do szpitala, poważny wypadek śmierć rodzica); ⊗ zaburzenia psychiczne; ⊗ nieprawidłowe wyniki laboratoryjne na początku badania. | | | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgoda na udział w leczeniu motywującym. | |
| | | Dane demograficzne | Liczba chorych | | <u>Grupa badana</u> | Grupa kontrolna | <u>Grupa badana</u> | Grupa kontrolna | <u>Grupa badana</u> | Grupa kontrolna (zaślepiąca) |
| | | | 20 | 20 | 18 | 27 | 75 | 70 | 76 | 50 |
| Mężczyźni, n (%) | | | b/d^ | | 6 (33,3) | 10 (37,0) | b/d^ | | | 21 (42,0) |

| Badanie | | Elbaz 2015 | | De Oliveira 2013 | | Kahan 1998 | | | Erol 2016 |
|---|---------------------------|------------------------------|----------------------|--|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 9,5 (2,9); zakres: 6; 15 lat | | 9,9 (2,7); zakres: 6,2; 16,3) | 9,8 (2,9); zakres: 6,3; 14,1) | | | | 9,11 (2,4); zakres: 5; 15 |
| Mokre noce | Średnia (SD) | 12,5 (2,59) /2 tyg. | 10,3 (2,7)/2 tyg. | b/d | | 5,5 (1,8)/tyg. | 5,1 (2,1)/tyg. | 5,8 (1,6)/tyg. | b/d |
| | 1, n (%) | b/d | | | | b/d | | | b/d |
| | 2, n (%) | | | 26 (52,0) | | | | | |
| | % | | | 77,0 | 78,3 | | | | |
| Nasilenie moczenia, n (%) | Niewielkie | b/d | | b/d | | b/d | | | 30 (60,0) |
| | Intensywne | | | | | | | | 20 (40,0) |
| Wykształcenie matki, n (%) | Podstawowe | b/d | | b/d | | b/d | | | 28 (56,0) |
| | Średnie | | | | | | | | 11 (22,0) |
| | Wyższe | | | | | | | | 11 (22,0) |
| Osobowość, n (%) | Normalna | b/d | | b/d | | b/d | | | 28 (56,0) |
| | Introwertyczna | | | | | | | | 22 (44,0) |
| Przyjmowanie płynów, n (%) | Normalne | b/d | | b/d | | b/d | | | 23 (46,0) |
| | Wzmożone | | | | | | | | 27 (54,0) |
| Problemy ze snem, n (%) | Brak | b/d | | b/d | | b/d | | | 20 (40,0) |
| | Trudności z budzeniem się | | | | | | | | 30 (60,0) |
| Moczenie nocne w wywiadzie rodzinnym, n (%) | Brak | b/d | | b/d | | b/d | | | 21 (42,0) |
| | Obecne | | | | | | | | 29 (58,0) |
| | Karanie | b/d | | b/d | | b/d | | | 11 (22,0) |

| Badanie | | | | Elbaz 2015 | De Oliveira 2013 | Kahan 1998 | Erol 2016 |
|----------------|---------------------|------------------|--|--|--|--|---|
| | Nastawienie rodziny | Wpadanie w złość | | | | | 22 (44,0) |
| | | Tolerancyjne | | | | | 17 (34,0) |
| INTERWENCJA | | | | Leczenie wspomagające i motywujące (m.in. reżim płynowy, regularne oddawanie moczu, zmiany diety)* przez 16 tyg. | Leczenie wspomagające i motywujące (m.in.: reżim płynowy, system nagród za suchą noc, udział w zmianie pościeli)** | Leczenie wspomagające i motywujące (m.in. zalecenia odnośnie przyjmowania płynów oraz trzymania moczu)*** + placebo (spray) 20 µg donosowo 30 min przed snem przez 8 tyg. | Leczenie wspomagające i motywujące przez 12 mies.**** |
| KOMPARATOR | | | | Leczenie wspomagające i motywujące (m.in. reżim płynowy, regularne oddawanie moczu, zmiany diety)* przez 16 tyg. + desmopresyna (tabletki) (0,2 mg) raz dziennie przed snem przez 8 tyg. | Leczenie wspomagające i motywujące** + przezskórna elektrostymulacja nerwów (3x/tyg.; 10 sesji) | Grupa zaślepiąca: Leczenie wspomagające i motywujące (m.in. zalecenia odnośnie przyjmowania płynów oraz trzymania moczu)*** + desmopresyna (spray) 20 µg donosowo 30 min przed snem przez 8 tyg. | n/d |
| | | | | | | Grupa niezaślepiąca: Desmopresyna (spray) 20 µg donosowo 30 min przed snem przez 8 tyg. (m.in. zalecenia odnośnie przyjmowania płynów oraz trzymania moczu) | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie^^:</u> * liczba mokrych nocy/2 tyg. | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie^^:</u> * odsetek mokrych nocy. | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie^^:</u> * liczba mokrych nocy/tydzień. | <u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie^^:</u> * odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, częściowa odpowiedź na leczenie, |

| Badanie | Elbaz 2015 | De Oliveira 2013 | Kahan 1998 | Erol 2016 |
|---------|---|---|--|---|
| | | | | niepowodzenie leczenia). |
| | <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla grupy chorych otrzymujących terapię behawioralną + DDAVP; ⊗ punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji. | <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla grupy chorych otrzymujących terapię behawioralną + przez skórną elektrostymulację nerwów; ⊗ punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji. | <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla grupy chorych otrzymujących terapię behawioralną + DDAVP oraz dla grupy chorych otrzymujących DDAVP; ⊗ punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji. | <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji. |

*postępowanie wspomagające i motywujące: zaprzestanie stosowania pieluch; zachęcanie dziecka do: niewstrzymywania moczu, wydalania moczu co 2 godziny, co najmniej kilka razy w czasie pobytu w szkole oraz wystarczająco często, tak aby uniknąć nagłego parcia na mocz i epizodów nietrzymania moczu; ułatwienie dostępu dziecka do toalety w czasie pobytu w szkole; dbanie o prawidłową postawę dziecka, relaksującą mięśnie dna miednicy, ułatwiają opróżnianie jelit; zachęcanie dziecka do przyjmowania odpowiedniej ilości płynów w pierwszej połowie dnia (co najmniej 30 ml/kg m.c. łącznie); redukcja do koniecznego minimum podaży płynów po kolacji (wyłączając dzieci uprawiające aktywność fizyczną w tych godzinach); zachęcanie do codziennego wypróżniania (w szczególności w godzinach porannych); zachęcanie do spożywania przez dzieci żywności wspomagającej perystaltykę jelit; zachęcanie dzieci do udziału w aktywności fizycznej oraz unikania spędzania czasu przed komputerem lub telewizorem

**redukcja ilości przyjmowanych płynów oraz nieprzyjmowanie płynów na 2 godziny przed snem, ograniczenie przyjmowania żywności i płynów zawierających kofeinę, prowadzenie dzienniczka suchych nocy, stosowanie systemu nagród w przypadku suchej nocy, trening pęcherza polegający na opróżnianiu pęcherza przed snem, natychmiast po przebudzeniu oraz co 3-4 godziny w ciągu dnia oraz w każdym momencie odczuwania takiej potrzeby

***postępowanie wspomagające i motywujące składało się z 4 kroków: 1 – uświadomienie dziecka, że problem związany jest z samokontrolą i może zostać rozwiązany motywacją i samokontrolą; 2 – wytłumaczenie procesu moczenia nocnego oraz nauka dziecka kontroli zwieraczy poprzez ćwiczenia; 3 – wprowadzenie zaleceń, aby dziecko kładło się spać wcześniej oraz ograniczyło ilość spożywanych płynów, a także zachęcanie dziecka do wykonywania ćwiczeń wzmacniających utrzymywanie moczu w pęcherzu oraz instruowanie wyczuwania maksymalnej pojemności pęcherza; 4 – zachęcanie dziecka do wykonywania ćwiczeń fizycznych, pomimo objawów zmęczenia oraz trudności (udział dziecka w 4-etapowej terapii był dobrowolny zgodnie ze zgodą dziecka); Terapię prowadzono w grupach 10-12 dzieci, raz w tygodniu, przez 2 miesiące, po ukończeniu leczenia farmakologicznego

****prowadzenie kalendarza przez dziecko (obrazkowego w przypadku młodszych dzieci i pisemnego w przypadku starszych dzieci), system nagród za suchą noc, udział w zmianie pościeli

^w publikacji podano informację, iż grupy były homogeniczne pod względem płci, wieku oraz poziomu IQ (badanie *ElBaz 2015*), pod względem wieku, płci, moczenia się rodzeństwa, liczby osób dzielących sypialnię, wieku rodziców, wieku, w którym rodzice osiągnęli kontrolę pęcherza, poziomu społecznego oraz pochodzenia etnicznego (badanie *Kahan 1998*)

^^w ramach analizy oceniano wyłącznie punkty końcowe przedstawione dla różnych okresów obserwacji

7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 17.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|----------------------------|-------------------------|---|
| <i>Caldwell 2013</i> [21] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |
| <i>Caldwell 2016</i> [22] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |
| <i>Glazener 2002</i> [23] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |
| <i>Glazener 2004a</i> [24] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |
| <i>Glazener 2004b</i> [25] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |
| <i>Glazener 2004c</i> [26] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |
| <i>Perrin 2015</i> [27] | Niewłaściwa interwencja | W ramach przeglądu systematycznego nie oceniano DDAVP w zależności od czasu udokumentowanego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem jej podawania. |

Tabela 18.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-------------------------------|-------------------------|--|
| <i>Ahmed 2013 [28]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>EIBaz 2015 [29]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>Fagundes 2017 [30]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. Rozpoznanie PIMN dotyczyło jedynie 85% chorych w badaniu. |
| <i>Ferrara 2008 [31]</i> | Niewłaściwa interwencja | Przed terapią DDAVP u chorych nie prowadzono wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego. |
| <i>Ghasemi 2016 [32]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>Kamperis 2017 [33]</i> | Niewłaściwa populacja | W badaniu uczestniczyli chorzy niereagujący na DDAVP. |
| <i>Nevus 1999 [34]</i> | Niewłaściwa interwencja | Przed terapią DDAVP u chorych nie prowadzono wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego. |
| <i>Onol 2015 [35]</i> | Niewłaściwa interwencja | Przed terapią DDAVP u chorych nie prowadzono wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego. |
| <i>Park 2014 [36]</i> | Niewłaściwa interwencja | Przed terapią DDAVP u chorych nie prowadzono wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego. |
| <i>Seyfhashemi 2015 [37]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>Skoog 1997 [38]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>Stenberg 1994 [39]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>Van Herzeele 2014 [40]</i> | Niewłaściwa interwencja | Na podstawie danych z badania niemożliwe było określenie czy u chorych przed terapią DDAVP wdrożone było wyłączone postępowanie wspomagające i motywujące. |
| <i>Van Herzeele 2015 [41]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu oceniano czynniki predykcyjne skuteczności DDAVP u chorych z PIMN. Nie poddano analizie wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego. |
| <i>Yap 1998 [42]</i> | Niewłaściwa interwencja | Przed terapią DDAVP u chorych nie prowadzono wyłącznego postępowania wspomagającego i motywującego. |

Tabela 19.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|--------------------------------------|-------------------------|--|
| <i>Al-Harbi 2004</i> [43] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Bradbury 1995</i> [44] | Niewłaściwa metodyka | Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 tyg. |
| <i>Ceberblad 2015</i> [45] | Niewłaściwa interwencja | Postępowanie wspomagające i motywujące trwało w badaniu jedynie 4 tyg., następnie u chorych zastosowano alarm wybudzeniowy. |
| <i>Dommelen 2009</i> [46] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Elsayed 2012</i> [47] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Fera 2011</i> [48] | Niewłaściwa metodyka | Okres obserwacji w badaniu wynosił 30 dni. |
| <i>Fera 2002</i> [49] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Fournier 1987</i> [50] | Niewłaściwa populacja | W badaniu uczestniczyło 80% chorych z PIMN, a jedynie 47% nie otrzymywało uprzednio żadnego aktywnego leczenia (brak odrębnych wyników dla tej grupy). |
| <i>Gim 2009</i> [51] | Niewłaściwa interwencja | W badaniu oceniano alarm wybudzeniowy u chorych. |
| <i>Harris 1977</i> [52] | Niewłaściwa metodyka | W grupach w badaniu uczestniczyło po 9 chorych. |
| <i>Hoeck 2008</i> [53] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Kurt2015</i> [54] | Niewłaściwa populacja | W badaniu uczestniczyło ponad 40% chorych z wtórną postacią moczenia nocnego. |
| <i>Leebeek-Groenewegen 2001</i> [55] | Niewłaściwa interwencja | W badaniu nie oceniano postępowania wspomagającego i motywującego jako wyłączną terapię przez okres 3 miesięcy. |
| <i>Longstaffe 2000</i> [56] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Lyon 2005</i> [57] | Niewłaściwa metodyka | Artykuł poglądowy. |
| <i>Marschall-Kehrel 2004</i> [58] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Mogahed 2016</i> [59] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności terapii w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Monda 1995</i> [60] | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz |
|-----------------------------|--------------------------|---|
| <i>Nawaz 2002 [61]</i> | Niewłaściwa populacja | W badaniu uczestniczyły dzieci chore na moczenie nocne o podłożu funkcjonalnym. |
| <i>Rocha 2008 [62]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu oceniano alarm wybudzeniowy. |
| <i>Ronen 1995 [63]</i> | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Seabrook 2007 [64]</i> | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Sehgal 2007 [65]</i> | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Tuygun 2007 [66]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu oceniano alarm wybudzeniowy. |
| <i>Van Kampen 2004 [67]</i> | Niewłaściwa populacja | W badaniu uczestniczyło 20% chorych z wtórną postacią moczenia nocnego, a u 26% chorych obserwowano objawy moczenia w ciągu dnia. |
| <i>Vogt 2010 [68]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu oceniano alarm wybudzeniowy stosowany zamiennie z desmopresyną. |
| <i>Yazici 2015 [69]</i> | Niewłaściwa metodyka | W badaniu nie przedstawiono wyników w różnych okresach obserwacji umożliwiających porównanie wyników dla 1 i 3 mies. |
| <i>Yucel 2011 [70]</i> | Niewłaściwa interwencja | W badaniu oceniano alarm wybudzeniowy lub leczenie farmakologiczne. |

7.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 20.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane? | | |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | | |
| Czy podano informacje o utracie chorych z badania? | | |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę? | | |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę? | | |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji? | | |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia? | | |
| SUMA PUNKTÓW | | |

Tabela 21.
Ocena jakości danych wg skali NICE

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku? | | |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany? | | |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? | | |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe? | | |
| 5. Czy dane były poprawnie analizowane? | | |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno? | | |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania? | | |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | | |
| SUMA PUNKTÓW | | |

Tabela 22.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

| Rodzaj badania: |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska |

| Czynniki obniżające jakość danych: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1) |
| Czynniki zwiększające jakość danych: |
| <ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1) |

Tabela 23.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

| Domena | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu) | Ocena ryzyka |
|---|--|--|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>) | | |
| Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>) | Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne) | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) | Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>) | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>) | | |

| Domena | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu) | Ocena ryzyka |
|--|---|--|
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne. | <ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>) | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup) | <ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>) | | |
| Wybiórcze raportowanie | Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski. | <ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia |
| Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>) | | |
| Inne źródła błędów | Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich. | <ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia |

Tabela 24.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|----------------------------|----------------|---|
| Przegląd systematyczny RCT | IA | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT |
| | IB | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy |
| Badanie eksperymentalne | IIA | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją |

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|--|----------------|--|
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ |
| | IID | Badanie jednoramienne |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych |
| | IIIB | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | IIIC | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną |
| | IIID | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | IIIE | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) |
| Badanie opisowe | IVA | Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ |
| | IVB | Seria przypadków - badanie posttest ⁵ |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów |
| | IVD | Opis przypadku |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów |

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 25.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

| Badanie | OBS | Interwencja | | |
|---------|-----|-------------|---|----|
| | | n (%) | N | IS |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| Badanie | OBS | Interwencja | | |
|--|-----|-------------|---|----|
| | | n (%) | N | IS |
| GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego – | | | | |

Tabela 26.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

| Badanie | OBS | Interwencja | | |
|--|-----|--------------|---|----|
| | | Średnia (SD) | N | IS |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego – | | | | |

7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 27.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Check-lista zgodności analizy klinicznej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań | | |
|---|---|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań | Tak, rozdział 3.4 i 3.5 |
| 2. | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej | Tak, rozdział 3.3.3 |
| 3. | Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną | Tak, rozdział 3.4 i 3.10 |
| 4. | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | Tak, rozdział 3.4.3 i 3.5.3 |
| 5. | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | Tak, rozdział 3.3.1, 3.4.1, 3.5.1 i załącznik 7.2 |
| 6. | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu | Tak, rozdział 3.4.3 i 3.5.3 |
| 7. | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem: | |
| 7.1 | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 7.2 | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 7.3 | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 7.4 | Charakterystyki grupy osób badanych | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |

| Check-lista zgodności analizy klinicznej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań | | |
|--|--|---|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 7.5 | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 7.6 | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 7.7 | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 7.8 | Wskazania źródeł finansowania badania | Tak, rozdział 3.8.1 i 7.4 |
| 8. | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej | Tak, rozdział 3.10, 3.11 i 3.12 |
| 9. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA. | Tak, rozdział 3.12 |

8. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I | 18 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań: przegląd systematyczny – Etap II ... | 22 |
| Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III (postępowanie wspomagające i motywujące) | 29 |
| Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy..... | 35 |
| Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Elbaz 2015, De Oliveira 2013</i> oraz <i>Kahan 1998</i> wg zaleceń Cochrane | 39 |
| Tabela 6. Odpowiedź na leczenie..... | 44 |
| Tabela 7. Liczba mokrych nocy | 45 |
| Tabela 8. Częstość występowania mokrych nocy..... | 46 |
| Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną u dorosłych | 51 |
| Tabela 10. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną u dzieci | 52 |
| Tabela 11. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną | 53 |
| Tabela 12 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla DDAVP po udokumentowanej nieskuteczności postępowania wspomagającego i motywującego w populacji dzieci z PIMN..... | 63 |
| Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap | 64 |
| Tabela 14 Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap..... | 65 |

| | |
|---|----|
| Tabela 15. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych | 66 |
| Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy | 67 |
| Tabela 17. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap..... | 74 |
| Tabela 18. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap..... | 75 |
| Tabela 19. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap..... | 76 |
| Tabela 20. Ocena jakości danych wg skali Jadad..... | 78 |
| Tabela 21. Ocena jakości danych wg skali NICE..... | 78 |
| Tabela 22. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE..... | 78 |
| Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane | 79 |
| Tabela 24. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹ | 80 |
| Tabela 25. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych..... | 81 |
| Tabela 26. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych | 82 |
| Tabela 27. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 83 |

9. Spis rysunków

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I | 20 |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II | 26 |
| Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III | 31 |
| Rysunek 4 Zmiana liczby mokrych nocy (średnia/2 tyg.) z badania <i>EIBaz 2015</i> (wyniki dla chorych z grupy otrzymującej jedynie leczenie behawioralne – grupa 2)... | 46 |
| Rysunek 5 Zmiana liczby mokrych nocy (%) z badania <i>De Oliveira 2013</i> (wyniki dla chorych z grupy otrzymującej jedynie leczenie behawioralne – na wykresie oznaczono jako grupa CG) | 47 |

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Baka-Ostrowska M., Apoznański W., Maternik M., Tkaczyk M., *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczącym się w nocy (Opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej powołaną przez Ministra Zdrowia RP)*, Departament Matki i Dziecka Ministerstwa Zdrowia, Warszawa 2016 (wydane drugie, poprawione) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (data dostępu: 13.04.2017 r.)
3. Baka-Ostrowska M., Apoznański W., Maternik M., Tkaczyk M., *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczącym się w nocy (Opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej powołaną przez Ministra Zdrowia RP)*, Departament Matki i Dziecka Ministerstwa Zdrowia, Warszawa 2012
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
5. Feldman M., *Canadian Paediatric Society (CPS), Community Paediatrics Committee, Management of primary nocturnal enuresis*, *Paediatr Child Health* 2005, 10 (10): 611-614 (aktualizacja – 2016 r.)
6. Glazener C.M.A., Evans J.H.C., Peto R.E., *Treating nocturnal enuresis in children*, *J WOCN* 2004, 223-234
7. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
8. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <http://handbook.cochrane.org/> (data dostępu 12.04.2017 r.)
9. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
10. Kowalczyk M., Leconte D., Gajowniczek E., *Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu*

nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 2017

11. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
12. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 12.04.2017 r.)
13. Redsell S.A., Collier J., *Bedwetting, behavior and self-esteem: a review of the literature*, Child: Care, Health and Development 2001, 27 (2): 149-162
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
15. Sieniawska M. *Postępowanie w moczeniu nocnym u dzieci. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów*, Medycyna Praktyczna – Pediaatria, 2003 <http://www.mp.pl/artykuly/14309,postepowanie-w-moczeniu-nocnym-u-dzieci-stanowisko-polskiej-grupy-ekspertow> (data dostępu: 13.04.2017 r.)

Badania włączone do analizy:

16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Minirin_melt_liof_x3.pdf (data dostępu: 12.04.2017 r.)
17. Elbaz F., Zahra S., Khairy M., *Assessment of the efficacy of desmopressin in treatment of Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Egyptian children*, The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2015, 16 (3): 257-262
18. Erol M., Ozkuvanci U., Yigit O. i in., *Motivation Therapy in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis*, Med Bull Haseki 2016, 54: 7-12
19. De Oliveira L. F., de Oliveira D.M., Ilidia L. i in., *Transcutaneous Parasacral Electrical Neural Stimulation in Children with Primary Monosymptomatic Enuresis: A Prospective Randomized Clinical Trial*, The Journal of Urology 2013, 190: 1359-1363
20. Kahan E., Morei D., Amir J., Zelcer C., *A controlled trial of desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis*, Medicine 1998, 77: 384-388

21. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 10.04.2017)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

22. Caldwell P., Nankivell G., Sureshkumar P., *Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children*, The Cochrane database of systematic reviews 2013; 7: CD003637
23. Caldwell P., Sureshkumar P., Wong W., *Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children*, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; 1: CD002117
24. Glazener C., Evans J., *Desmopressin for nocturnal enuresis in children*, Cochrane database of systematic reviews 2002; 3: CD002112
25. Glazener C., Evans J., Peto R., *Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children*, Cochrane database of systematic reviews 2004; 1: CD004668
26. Glazener C., Evans J., Peto R., *Treating nocturnal enuresis in children: review of evidence*, Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN 2004; 31 (4): 223-234
27. Glazener C., Evans J., *Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children*, Cochrane database of systematic reviews 2004; 2: CD003637
28. Perrin N., Sayer L., While A., *The efficacy of alarm therapy versus desmopressin therapy in the treatment of primary mono-symptomatic nocturnal enuresis: a systematic review*, Primary health care research & development 2015; 16 (1): 21-31

II etap

29. Ahmed A., Amin M., Ali M., Shalaby E., *Efficacy of an enuresis alarm, desmopressin, and combination therapy in the treatment of saudi children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis*, Korean J Urol. 2013; 54 (11): 783-90
30. Elbaz F., Zahra S., Khairy M., *Assessment of the efficacy of desmopressin in treatment of Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Egyptian children*, The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2015, 16 (3): 257-262
31. Fagundes S., Lebl A., Azevedo Soster L. i in., *Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention*, Pediatr Nephrol. 2017; 32 (5): 843-851

32. Ferrara P., Marrone G., Emmanuele V. i in., *Homotoxicological remedies versus desmopressin versus placebo in the treatment of enuresis: a randomised, double-blind, controlled trial*, *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 269-274
33. Ghasemi K, Esteghamati M., Mohammadzadeh M., Zare S., *Desmopressin versus Oxybutynin for Nocturnal enuresis in Children in Bandar Abbas: A Randomized Clinical Trial*, *Electron Physician*. 2016; 25;8 (3): 2187-93
34. Kamperis K., Hagstroem S., Faerch M. i in., *Combination treatment of nocturnal enuresis with desmopressin and indomethacin*, *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (4): 627-633
35. Neveus T., Läckgren G., Tuvemo T. i in., *Desmopressin resistant enuresis: Pathogenetic and therapeutic considerations*, *The Journal of Urology* 1999; 162: 2136-2140
36. Önoel F., Guzel R., Tahra A. i in., *Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic enuresis and assessment of predictive factors for success: a randomized prospective trial*, *J Urol*. 2015; 193 (2): 655-61
37. Park S., Park J., Pai K. i in., *Desmopressin alone versus desmopressin and an anticholinergic in the first-line treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a multicenter study*, *Pediatr Nephrol*. 2014; 29 (7):1195-200
38. Seyfhashemi M., Ghorbani R., Zolfaghari A., *Desmopressin, Imipramine, and Oxybutynin in the Treatment of Primary Nocturnal enuresis: A Randomized Clinical Trial*, *Iran Red Crescent Med J*. 2015 1;17(7):e16174
39. Skoog S. Stokes A., Turner K., *Oral desmopressin: A randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis*, *The Journal of Urology* 1997; 158: 1035-1040
40. Stenberg A., Läckgren G., *Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents*, *Pediatrics* 1994; 94: 841-846
41. Van Herzeele C., De Bruyne P., Evans J. i in. *Safety profile of desmopressin tablet for enuresis in a prospective study*, *J.Adv Ther*. 2014; 31 (12): 1306-16
42. Van Herzeele C., Evans J., Eggert P. i in., *Predictive parameters of response to desmopressin in primary nocturnal enuresis*, *J Pediatr Urol*. 2015; 11 (4): 200.e1-8
43. Yap H., Chao S., Tan A. i in, *Efficacy and safety of oral desmopressin in the treatment of primary nocturnal enuresis in Asian children*, *J. Paediatr. Child Health* 1998; 34: 151-153

III etap

44. Al-Harbi S., Needlman R., Khan A., Patni T., *Intensive behavioral therapy for primary enuresis*, *Saudi Medical Journal* 2004; 25 (7): 934-940

45. Bradbury M., Meadow S., *Combined treatment with enuresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis*, Acta paediatrica 1995; 84 (9): 1014-8
46. Cederblad M., Sarkadi A., Engvall G., Neveus T., *No effect of basic bladder advice in enuresis: A randomized controlled trial*, Journal of pediatric urology 2015; 11(3): 153
47. Dommelen P., Kamphuis M., Leerdam F. i in., *The short- and long-term effects of simple behavioral interventions for nocturnal enuresis in young children: a randomized controlled trial*. The Journal of pediatrics 2009; 154 (5): 662-6
48. Elsayed E., Abdalla M., Eladl M. i in., *Predictors of severity and treatment response in children with monosymptomatic nocturnal enuresis receiving behavioral therapy*, Journal of Pediatric Urology 2012; 8 (1): 29-34
49. Fera P., Lelis M., Glashan Rde Q., Pereira S., Bruschini H., *Desmopressin versus behavioral modifications as initial treatment of primary nocturnal enuresis*, Urologic nursing 2011; 31 (5): 286-9
50. Fera P., Lelis M., Glashan R. i in., *Behavioral interventions in primary enuresis: experience report in Brazil*, Urologic nursing : official journal of the American Urological Association Allied 2002; 22 (4): 257-262
51. Fournier J., Garfinkel G., Bond A. i in., *Pharmacological and behavioral management of enuresis*, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1987; 26 (6): 849-53
52. Gim C., Lillystone D., Caldwell P., *Efficacy of the bell and pad alarm therapy for nocturnal enuresis*, Journal of Paediatrics and Child Health 2009; 45 (7-8): 405-408
53. Harris L., Purohit A., *Bladder training and enuresis: a controlled trial*, Behaviour research and therapy 1977; 15 (6): 485-90
54. Hoeck K., Bael A., Dessel E. i in., *Do holding exercises or antimuscarinics increase maximum voided volume in monosymptomatic nocturnal enuresis? A randomized controlled trial in children*, The Journal of urology 2007; 178 (5): 2132-6
55. Kurt O., Yazici C., Paketci C., *Nocturnal enuresis with spina bifida occulta: Does it interfere behavioral management success?*, International Urology and Nephrology 2015; 47 (9), 1485-1491
56. Leebeek-Groenewegen A., Blom J., Sukhai R., Heijden B., *Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis*, The Journal of urology 2001; 166 (6): 2456-8
57. Longstaffe S., Moffatt M., Whalen J., *Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial*, Pediatrics 2000; 105 (4): 935-40
58. Lyon C., Schnall J., *What is the best treatment for nocturnal enuresis in children?*, Journal of Family Practice 2005; 54 (10): 905-909

-
59. Marschall-Kehrel A., Murtz G., Kramer G. i in., *A suggested treatment algorithm in nocturnal enuresis with emphasis on partial responders*, Urologe - Ausgabe A. 2004; 43 (7): 795-802
 60. Mogahed H., Borhan W., Sowar S., Mohamed A., *Response of bladder reservoir function to low level laser acupuncture in primary monosymptomatic nocturnal enuresis*, International Journal of PharmTech Research 2016; 9 (2): 30-39
 61. Monda J., Husmann D., *Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems*, The Journal of urology 1995;154 (2): 745-8
 62. Nawaz S., Griffiths P., Tappin D., *Parent-administered modified dry-bed training for childhood nocturnal enuresis: Evidence for superiority over urine-alarm conditioning when delivery factors are controlled*, Behavioral Interventions 2002; 17 (4): 247-60
 63. Rocha M., Costa N., de Mattos Silveiras E., *Changes in parents' and self-reports of behavioral problems in Brazilian adolescents after behavioral treatment with urine alarm for nocturnal enuresis*, International Braz J Urol. 2008; 34 (6): 749-757
 64. Ronen T., Rahav G., Wozner Y., *Self-control and enuresis*, Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly 1995; 9 (4): 249-58
 65. Seabrook J., Gorodzinsky F., Freedman S., *Treatment of primary nocturnal enuresis: A randomized clinical trial comparing hypnotherapy and alarm therapy*, Paediatrics and Child Health 2005; 10 (10): 609-610
 66. Sehgal R., Paul P., Mohanty N., *Urodynamic evaluation in primary enuresis: An investigative and treatment outcome correlation*, Journal of Tropical Pediatrics 2007, 53 (4): 259-263
 67. Tuygun C., Eroglu M., Bakirtas H. i in., *Is second-line enuretic alarm therapy after unsuccessful pharmacotherapy superior to first-line therapy in the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis?*, Urologia internationalis 2007; 78 (3): 260-3
 68. Van Kampen M., Bogaert G., Akinwuntan E. i in., *Long-term efficacy and predictive factors of full spectrum therapy for nocturnal enuresis*, Journal of Urology 2004; 171 (6 II): 2599-2602
 69. Vogt M., Lehnert T., Till H., Rolle U., *Evaluation of different modes of combined therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis*, BJU International 2010; 105 (10): 1456-1459
 70. Yazici C., Dogan C., Nalbantoglu B., Malkoc E., *Can frequency of nocturnal enuresis in bladder diary predict the efficacy of urotherapy?* Journal of Clinical and Analytical Medicine 2015; 6 (2): 139-143
-

-
71. Yucel S., Kol A., Guntekin E., Baykara M., *Anticholinergics do not improve cure rate of alarm treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis*, Urology 2011; 77 (3): 721-724
-