



IGNORANTIA NOCET

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

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 problemu decyzyjnego 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"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Wyszukiwanie rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych; ⊗ Opis kierunków analiz.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.

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	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja	14
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	18
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	21
3.7.1. Wytyczne kliniczne	21
3.7.2. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych	31
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	31
4. Interwencja – lek Minirin Melt®	32
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny.....	36
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	36
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	38
5. Komparatory	41

5.1. Brak leczenia (postępowanie wspomagające i motywujące)	42
6. Efekty zdrowotne.....	44
7. Rodzaj i jakość dowodów	45
8. Kierunki analiz	46
8.1. Analiza kliniczna.....	46
8.2. Analiza ekonomiczna	48
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	49
9. Załączniki	50
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	50
10. Spis tabel	51
11. Bibliografia.....	52

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> – komisja ds. oceny leków działająca przy kanadyjskim Ministerstwie Zdrowia
CPS	ang. <i>Canadian Paediatric Society</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne
DDAVP	deamino-D-argininowazopresyna (desmopresyna)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EEG	badanie elektroencefalograficzne
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICCS	ang. <i>International Children's Continence Society</i> – Międzynarodowe pediatryczne stowarzyszenie kontynencji
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
ODB	ang. <i>Ontario Drug Benefit</i> – plan refundacji leków w Ontario
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIMN	pierwotne izolowane moczenie nocne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SMR	międzynarodowy koncern zajmujący się badaniem rynku i opinii publicznej
URD	badanie urodynamiczne
URPLWmiPB	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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Zasadniczym celem raportu HTA jest ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt® (DDAVP¹, desmopresyna) z **3 miesięcy do 1 miesiąca** u chorych powyżej 6. roku życia z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. W związku z czym w APD dążono do określenia kierunków, zakresów i metod dalszych analiz dla tak określonego celu.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

¹ deamino-D-argininowazopresyna

POPULACJA

Moczenie nocne definiowane jest jako stałe (co najmniej 3 razy w tygodniu) lub okresowe mimowolne i bezwiedne oddawanie moczu w czasie snu przez dziecko będące w wieku, w którym samodzielna kontrola nad tym procesem powinna być już wykształcona (około 5 lat). Jeżeli moczenie występuje tylko w nocy, utrzymuje się od urodzenia i nie jest spowodowane żadnym stanem chorobowym, nazywane jest **pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym (PIMN)**. W klasyfikacji ICD-10² choroba ta jest oznaczana kodem N39.44.

Aktualne postępowanie medyczne

Na podstawie polskich wytycznych z 2016 roku stwierdza się, iż leczenie PIMN prowadzi się w dwóch etapach:

- ⊛ I etap obejmuje postępowanie wspomagające i motywujące. Obejmuje ono zastosowanie reżimu płynowego polegającego m.in. na ograniczeniu spożywania płynów wieczorem oraz wprowadzeniu zakazu spożywania płynów w nocy, a także wszelkie działania mające wpływ na psychikę dziecka oraz wsparcie, tak aby obniżyć poczucie winy i wstydu oraz zwiększyć motywację do wyuczenia prawidłowych nawyków (skuteczność stosowania reżimu płynowego ocenia się po 1 miesiącu, na podstawie kalendarza moczenia nocnego);
- ⊛ II etap obejmuje podawanie leków lub stosowanie alarmu wybudzeniowego;
- ⊛ brak efektów terapeutycznych po zastosowaniu leczenia, o którym mowa powyżej, stanowi wskazanie do skierowania chorego do ośrodka specjalistycznego;
- ⊛ niedopuszczalne jest rozpoczynanie leczenia moczenia nocnego z pominięciem I etapu.

Postępowanie wspomagające i motywujące powinno trwać przez cały okres leczenia.

Aktualnie spośród zalecanych technologii medycznych jedynie desmopresyna w formie doustnego liofilizatu jest finansowana ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: chorzy od 5. roku życia na pierwotne, izolowane moczenie nocne, po udokumentowaniu nieskuteczności **3-miesięcznego** postępowania wspomagającego i motywującego

² ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

(wskazanie rejestracyjne obejmuje chorych powyżej 6. roku życia, natomiast wskazanie pozarejestracyjne – chorych pomiędzy 5. a 6. rokiem życia)³.

W związku z aktualną praktyką kliniczną (zdefiniowaną przez warunki refundacyjne) w Polsce zasadniczym celem APD jest przedstawienie dowodów naukowych pozwalających na określenie właściwego czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną – skrócenie obecnie obowiązującego czasu terapii wspomagającej i motywującej wynoszącego 3 miesiące do 1 miesiąca.

Wybór populacji docelowej

Populację docelową zgodną z wnioskiem refundacyjnym dla leku Minirin Melt® stanowią dzieci w wieku powyżej 6. roku życia z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym oraz prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym finansowanym obecnie ze środków publicznych w Polsce.

Obecnie finansowane wskazania ograniczono koniecznością zastosowania wcześniejszej 3-miesięcznej terapii nefarmakologicznej (postępowania wspomagającego i motywującego).

Wnioskowane skrócenie postępowania wspomagającego i motywującego do 1 miesiąca jest spójne z zaleceniami zawartymi w polskich wytycznych klinicznych z 2016 roku. Zagraniczne organizacje wydające wytyczne kliniczne podkreślają, iż terapia behawioralna stanowi terapię bazową moczenia nocnego u dzieci, jednakże nie wskazują one jak długi czas powinna być stosowana samodzielnie. Uwzględniając powyższe, czas stosowania terapii behawioralnej jako wyłącznej terapii powinien zostać skrócony do takiego, w którym uzyskuje się największe efekty zdrowotne, tj. 1 miesiąca. Ma to za zadanie wykluczenie potencjalnych błędów dietetycznych (np. związanych z przyjmowaniem płynów przed snem) oraz nieprawidłowych nawyków u dziecka, które mogą być jedynym powodem występowania objawów.

Biorąc pod uwagę powyższe, populacja wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje chorych stosujących wyłącznie wymienione postępowanie wspomagające i motywujące przez 1 miesiąc, poprzedzający zastosowanie desmopresyny.

³ Zaznaczyć należy, że populacja wnioskowana obejmuje chorych od 6. roku życia, jednak wskazanie pozarejestracyjne 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).

Szacuje się, że do terapii desmopresyną może rocznie kwalifikować się około 5 513 chorych z populacji docelowej.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie desmopresyna (strukturalny analog naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płat przysadki mózgowej – argininowazopresyny) stosowana w analizowanym wskazaniu. Jest ona dostępna w postaci liofilizatu doustnego w dawkach 60 µg, 120 µg i 240 µg.

KOMPARATORY

Desmopresyna stanowi jedyną finansowaną formę terapeutyczną w analizowanym wskazaniu w Polsce.

Potencjalna technologia alternatywna – alarm wybudzeniowy, tak jak inne leki, tj. imipramina czy chlorowoderek oksybutyniny nie są technologiami refundowanymi, tak więc nie powinny stanowić komparatora w niniejszej analizie. Jak wskazywano w Stanowisku AOTM nr 17/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r., w związku z brakiem finansowania, alarm wybudzeniowy jest terapią mało dostępną w Polsce z uwagi na obciążenie budżetu domowego. Co więcej, jak wskazują polskie wytyczne kliniczne, alarm wybudzeniowy stanowi alternatywę dla desmopresyny, jednakże o odmiennym od desmopresyny skutku działania. Stosowanie alarmu wybudzeniowego ma za zadanie zamianę niekontrolowanego moczenia nocnego na kontrolowane oddawanie moczu w nocy (nokturia). Natomiast podawanie chorym desmopresyny prowadzi do wyeliminowania nokturii poprzez odpowiednie mechanizmy farmakologiczne (co jest równoznaczne z brakiem potrzeby oddawania moczu w nocy).

Przy wyborze komparatora istotne jest wzięcie pod uwagę jaka technologia zostanie najprawdopodobniej zastąpiona przez wnioskowaną. W tym przypadku nie ulega wątpliwości, że desmopresyna po 1-miesięcznej terapii wspomagającej i motywującej zastąpi desmopresynę po 3-miesięcznej terapii. Istotne jest bowiem, że zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi, alarm wybudzeniowy jest zalecany jako opcja po nieskuteczności postępowania wspomagania i motywującego. Zatem należy przyjąć, że chory, który obecnie po takiej nieskuteczności zaczyna być leczony przy pomocy alarmu wybudzeniowego (a nie farmakologicznie), także w sytuacji zmiany wskazania refundacyjnego desmopresyny nie rozpocząłby leczenia farmakologicznego.

Z uwagi na wnioskowanie o zmianę finansowanego wskazania w odniesieniu do wymaganego czasu trwania postępowania wspomagającego i motywującego przed zastosowaniem desmopresyny, jako komparator dla desmopresyny stosowanej u chorych powyżej 6. roku życia, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, przyjęto: **kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny.**

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie, preferencji chorego oraz stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na liczbę suchych nocy) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa desmopresyny stosowanej u chorych powyżej 6. roku życia, po

udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem wybranego komparatora tj. kontynuowania postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla desmopresyny stosowanej w leczeniu PIMN u dzieci nie istnieją badania dla desmopresyny, które umożliwiłyby porównanie 3-miesięcznego względem 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem podawania DDAVP.

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.

Należy przy tym pamiętać, iż skuteczność i bezpieczeństwo samego stosowania desmopresyny u dzieci z PIMN zostało udowodnione i zaprezentowane w raporcie wykonanym dla leku Minirin Melt® w 2009 roku, czego konsekwencją była pozytywna decyzja refundacyjna tego leku. Dlatego też celem niniejszego raportu nie jest wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny, a ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii DDAVP z 3 miesięcy do 1 miesiąca.

W związku z powyższym najbardziej istotne jest przedstawienie dowodów naukowych, wykazujących brak dodatkowych korzyści klinicznych poprzez kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez 3 miesiące względem tego postępowania trwającego 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania DDAVP.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę sugerowane kierunki analizy klinicznej i w związku z brakiem badań porównujących skuteczność desmopresyny po udokumentowaniu nieskuteczności 1-

miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem stosowania leku po 3-miesięcznej terapii behawioralnej, zasadnym wydaje się wykonanie w analizie ekonomicznej minimalizacji kosztów. Nie ma podstaw przypuszczać, że skrócenie czasu trwania postępowania behawioralnego może wpływać na skuteczność desmopresyny, zwłaszcza, że w badaniach klinicznych nie definiowano, jak długo powinno trwać leczenie motywujące, zanim możliwe będzie podanie leku. Stąd zastosowanie w analizie ekonomicznej techniki minimalizacji kosztów wydaje się najbardziej uzasadnione.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania desmopresyny. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po zmianie wymaganego czasu trwania postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem stosowania desmopresyny. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Zasadniczym celem raportu HTA jest ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt® (DDAVP⁴, desmopresyna) z **3 miesięcy do 1 miesiąca** u chorych powyżej 6. roku życia z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. W związku z czym w APD dążono do określenia kierunków, zakresów i metod dalszych analiz dla tak określonego celu.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);

⁴ deamino-D-argininowazopresyna

- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową zgodną z wnioskiem refundacyjnym dla leku Minirin Melt® stanowią dzieci w wieku powyżej 6. roku życia chore na pierwotne, izolowane moczenie nocne z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, po udokumentowaniu nieskuteczności **1-miesięcznego** postępowania wspomagającego i motywującego.

Obecnie finansowanie desmopresynę jest ograniczone koniecznością zastosowania wcześniejszej **3-miesięcznej** terapii nefarmakologicznej (postępowania wspomagającego i motywującego).

Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (zawiera się w nim) [6].

3.2. Definicja

Moczenie nocne definiowane jest jako stałe (co najmniej 3 razy w tygodniu) lub okresowe mimowolne i bezwiedne oddawanie moczu w czasie snu przez dziecko będące w wieku, w którym samodzielna kontrola nad tym procesem powinna być już wykształcona (około 5 lat) [8]. Jeżeli moczenie występuje tylko w nocy, utrzymuje się od urodzenia i nie jest spowodowane żadnym stanem chorobowym, nazywane jest **pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym (PIMN)** [21]. W klasyfikacji ICD-10⁵ choroba ta jest oznaczana kodem N39.44.

Z raportu międzynarodowego koncernu zajmującego się badaniem rynku i opinii publicznej, który analizował problem moczenia nocnego u dzieci w Polsce wynika, że występuje on u

⁵ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

około 300 000 dzieci w wieku 5-14 lat i uważany jest za najczęstszy po alergiach przewlekły problem zdrowotny u dzieci [12].

3.3. Etiologia i patogeneza

Moczenie nocne u dzieci posiada wieloczynnikową trudną do jednoznacznego określenia etiologię. Do jednego z czynników etiologicznych moczenia nocnego zalicza się nieprawidłowy rytm wydzielania wazopresyny (hormonu antydiuretycznego), która odgrywa rolę w regulacji gospodarki wodnej organizmu poprzez pobudzanie receptorów znajdujących się w nerkach i zwiększone wchłanianie wody z moczu. Stwierdzono, że u chorych z PIMN obserwuje się niedobór hormonu antydiuretycznego w nocy, czego wynikiem jest wydzielanie dużych ilości rozcieńczonego moczu znacznie przekraczających pojemność czynnościową pęcherza [21]. Należy zaznaczyć, że pojemność czynnościowa pęcherza moczowego u dzieci z tym schorzeniem nie jest zmniejszona [8].

Stwierdzono również, że występowanie moczenia nocnego ma podłoże genetyczne. Moczenie nocne występuje częściej u dzieci, których rodzice mieli podobne problemy w dzieciństwie. Jeżeli jedno z rodziców moczyło się w dzieciństwie to prawdopodobieństwo wystąpienia moczenia nocnego u dzieci wynosi ok. 44%. Jeżeli natomiast moczenie nocne występowało u obojga rodziców to prawdopodobieństwo to sięga 77%. Tylko około 15% dzieci będzie się zmagać z moczeniem nocnym jeśli żadne z rodziców nie miało PIMN [3].

Jedną z przyczyn pierwotnego moczenia nocnego może być opóźnione dojrzewanie w odniesieniu do prawidłowej kontroli nad czynnością pęcherza moczowego. Zaobserwowano, że u takich dzieci częściej niż u innych dzieci występują inne objawy opóźnienia rozwoju (mniejsza masa ciała i niższy wzrost po urodzeniu) oraz dyskretne objawy opóźnienia rozwoju neurologicznego [8].

Przypuszcza się także, że przyczyną pierwotnego moczenia nocnego może być opóźnione dojrzewanie dwóch procesów fizjologicznych:

- ⊗ dośrodkowej odpowiedzi ośrodkowego układu nerwowego, w postaci spłycenia snu lub przebudzenia w odpowiedzi na przepełnienie i skurcz pęcherza;
- ⊗ odśrodkowego zahamowania odruchu mikcji przez ośrodkowy układ nerwowy, co powoduje, że mikcja następuje bez przerywania snu [8].

Do moczenia nocnego prowadzi współistnienie opóźnienia dojrzewania obu procesów, jednak przywrócenie prawidłowego przebiegu choćby jednego z nich daje dobry efekt [8].

Na podstawie badania elektroencefalograficznego (EEG) i badania urodynamicznego (URD) przeprowadzonych równocześnie można wyodrębnić 3 typy zaburzeń u dzieci z moczeniem nocnym: I, IIa i IIb, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Typy zaburzeń u dzieci z moczeniem nocnym

Typ zaburzeń	EEG	URD
I	Odpowiedź w czasie epizodu moczenia nocnego	Pęcherz stabilny
IIa	Brak odpowiedzi w czasie epizodu moczenia nocnego	Pęcherz stabilny
IIb	Brak odpowiedzi w czasie epizodu moczenia nocnego	Pęcherz niestabilny

Źródło: opracowanie własne na podstawie [8]

U dzieci, u których zaburzenia oceniono pierwotnie jako typ IIb, po pewnym czasie obserwowano zmianę charakteru zaburzeń na typ IIa lub I. Świadczy to o dojrzewaniu odpowiedzi ośrodkowego układu nerwowego na wypełnienie i skurcze pęcherza [8].

3.4. Rozpoznawanie

Wykluczenie innych chorób mogących być przyczyną zaburzeń świadomego kontrolowania oddawania moczu jest warunkiem koniecznym w rozpoznaniu PIMN. W trakcie zaplanowanej diagnostyki powinno się wykluczyć w pierwszej kolejności wystąpienie takich schorzeń jak: wady anatomiczne układu moczowego, zakażenie dróg moczowych, choroby nerek, choroby układu nerwowego oraz cukrzycę [18].

Postępowanie diagnostyczne w pierwszej kolejności powinno obejmować wywiad rodzinny ze względu na rodzinne występowanie PIMN. Dokładne zebranie wywiadu chorobowego pozwala ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne. PIMN można podejrzewać u dziecka, jeśli w wywiadzie stwierdza się:

- ⊗ moczenie od urodzenia (bez przerwy >6 miesięcy);
- ⊗ moczenie >3 razy w tygodniu;
- ⊗ nie popuszczanie moczu w ciągu dnia;
- ⊗ brak gwałtownie pojawiającej się potrzeby oddania moczu (tzw. naglącego parcia);
- ⊗ brak dolegliwości podczas oddawania moczu;

- ⊗ obfite moczenie łóżka, przeważnie w pierwszej połowie nocy, często nawet kilkakrotnie w ciągu jednej nocy [8].

W celu zdiagnozowania moczenia nocnego u dziecka przeprowadza się:

- ⊗ badania fizykalne obejmujące ocenę:
 - ⊗ wyglądu zewnętrznych narządów płciowych;
 - ⊗ zachowania czucia na kroczu;
 - ⊗ wyglądu kończyn dolnych;
 - ⊗ wyglądu okolicy krzyżowo-ogonowej;
- ⊗ badania laboratoryjne:
 - ⊗ badanie ogólne moczu (wykluczenie glikozurii i białkomoczu);
 - ⊗ posiew moczu;
 - ⊗ oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- ⊗ badanie ultrasonograficzne [31].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

PIMN charakteryzuje się występowaniem charakterystycznych objawów klinicznych takich jak: moczenie łóżka w nocy utrzymujące się od urodzenia, obfite moczenie łóżka w nocy, nieprzerwany sen mimo mokrego łóżka, prawidłowe oddawanie moczu w ciągu dnia, wywiad wskazujący na występowanie izolowanego moczenia nocnego u bliskich krewnych oraz prawidłowe wyniki badania klinicznego i badań laboratoryjnych [21].

Występowanie, a zwłaszcza utrzymywanie się moczenia nocnego, ma ogromne znaczenie dla przebiegu rozwoju psychofizycznego i społecznego dziecka. Może prowadzić do zakłócenia:

- ⊗ równowagi emocjonalnej dziecka;
- ⊗ rozwoju jego osobowości;
- ⊗ budowania prawidłowych relacji z innymi;
- ⊗ zahamowania możliwości efektywnego uczenia się [3, 5].

Im dziecko jest starsze, tym wyższe prawdopodobieństwo, że dojdzie do wystąpienia wtórnych zaburzeń emocjonalnych spowodowanych utrzymującym się moczeniem. U dzieci takich zaobserwowano nadmierną nerwowość, trudności z koncentracją, niższą samoocenę i gorszy kontakt z rówieśnikami. Obecnie wiadomo, że u dziecka z PIMN, zaburzenia emocjonalne są efektem utrzymującego się moczenia, a nie jego przyczyną [8].

Przy stosowaniu odpowiedniego leczenia, np. substancji działającej jak wazopresyna (powodującej zmniejszenie produkcji moczu w nocy, co pozwala na przespanie całej nocy bez zmożenia) możliwe jest skuteczne wyleczenie w dużej grupie chorych z moczeniem [23]. Należy jednak zaznaczyć, że moczenie jest dolegliwością ustępującą wraz z wiekiem. Stosowanie leczenia farmakologicznego jest obciążone ryzykiem powikłań, powinno być zatem ograniczone do przypadków, w których inne metody zawiodły. U większości dzieci po zakończeniu stosowania leku występują nawroty, wydaje się więc celowe tylko okresowe stosowanie leku, zwłaszcza w okresie pobytu dziecka poza domem. Jednak pomimo tego, że samoistne ustępowanie moczenia nocnego ocenia się na 15% rocznie, dla psychiki dzieci korzystne jest wcześniejsze zlikwidowanie tej dolegliwości, a tym samym jak najszybsze rozpoczęcie skutecznego leczenia [22].

Na podstawie powyższych informacji nasuwa się wniosek, że monitorowanie postępu choroby będzie się opierało w głównej mierze na ocenie częstości epizodów moczenia nocnego. Ze względu na fakt, że populację docelową stanowią dzieci, w ocenie skuteczności leczenia prawdopodobnie duże znaczenie będzie miało także stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) czy preferencje chorego odnośnie leczenia. Wymienione punkty końcowe mają kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności terapii, dlatego należy je uznać za klinicznie istotne.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Spośród zaburzeń w oddawaniu moczu u dzieci, moczenie nocne należy do najczęstszych. PIMN jest schorzeniem występującym od urodzenia i dotyczy 6% dzieci w wieku 5-14 lat. Wśród 5-latków PIMN stwierdza się u 15-20% dzieci, przy czym występuje ono częściej u chłopców. Samoistne remisje PIMN stwierdza się u 15% chorych rocznie. W okresie dojrzewania moczy się jeszcze 1,5-3% osób [21].

Dane statystyczne dotyczące częstości występowania moczenia nocnego u dzieci w różnych grupach wiekowych są następujące:

- ⊗ 5-latki: 15-20% dzieci z moczeniem;
- ⊗ 7-latki: 10% dzieci z moczeniem;
- ⊗ 10-latki: 6-7% dzieci z moczeniem;
- ⊗ 12-latki: 3% dzieci z moczeniem;
- ⊗ powyżej 15 lat: 1-2% dzieci z moczeniem [12].

Pomimo tego, że ogólna liczba dzieci z moczeniem nocnym zmniejsza się z wiekiem, u starszych dzieci moczenie częściej zalicza się do moczeń intensywnych (większość nocy mokrych) [26].

Liczebność populacji chorych na PIMN z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w wieku powyżej 5. roku życia określono na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Miller 2013* [15]. W publikacji tej określono częstość występowania moczenia nocnego w poszczególnych grupach wiekowych. W publikacji wskazano również, że monosymptomatyczne moczenie nocne odpowiada za 80% przypadków moczenia nocnego. Liczebność poszczególnych grup chorych określono na podstawie danych demograficznych GUS z czerwca 2016 roku [11]. Zebrane dane oraz wykonane w oparciu o te dane kalkulecje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2.
Szacowana liczebność populacji chorych z moczeniem nocnym

wiek	Zakres częstości występowania moczenia nocnego	przyjęta wartość częstości	populacja GUS	Populacja chorych z moczeniem nocnym
5 lat	15-20%	0,18	405 535	70 969
6-7 lat	11%	0,11	856 165	94 178
8-10 lat	5-7%	0,06	1 186 604	71 196
11-17 lat	2-3%	0,03	2 564 356	64 109
dorośli	1-3%	0,02	31 532 051	630 641

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Miller 2013* oraz *GUS (dane na rok 2016)* [15, 11]

Tabela 3.
Szacowana liczebność łącznej populacji chorych z monosymptomatycznym moczeniem nocnym

Populacja	liczebność
Populacja chorych z moczeniem nocnym powyżej 5 r.ż.	931 093
Chorych z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w Polsce powyżej 5 r.ż.	744 874

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Miller 2013* oraz *GUS (dane na rok 2016)* [15, 11]

Wnioskowanym wskazaniem dla leku Minirin Melt® jest leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Z uwagi na fakt, że lek Minirin Melt® jest obecnie finansowany w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu (po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego) przyjęto, że najbardziej wiarygodny

szacunek populacji docelowej, w której lek będzie rzeczywiście stosowany po podjęciu decyzji refundacyjnej, możliwy jest do wykonania w oparciu o dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia dla obecnego wskazania. Przyjęto, że skrócenie okresu postępowania wspomagającego nie wpłynie na zmianę liczebności populacji docelowej, a jedynie na przesunięcie w czasie momentu rozpoczęcia przez chorych terapii.

Wykorzystanie danych refundacyjnych zamiast danych epidemiologicznych wydaje się być zasadne z uwagi na fakt, że potencjalna liczebność populacji chorych oszacowana w oparciu o dane epidemiologiczne (Tabela 2) na poziomie ponad 700 tys. osób znacząco przewyższa maksymalną liczebność populacji docelowej, jaką można policzyć w oparciu o dane refundacyjne na poziomie 5 550 (liczba rocznych osobo-terapii kalkulowana przy założeniu, że desmopresyna refundowana jest w stu procentowo w populacji chorych z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym).

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane refundacyjne za okres styczeń – październik 2016 r. [16]. Obliczono, że 15,93% spośród 31 077 opakowań Minirin Melt® 60 µg, 24,81% spośród 37 262 opakowań Minirin Melt® 120 µg oraz 64,96% spośród 1 735 opakowań Minirin Melt® 240 µg zostało zrefundowanych w populacji chorych z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym (szczegóły kalkulacji opierające się na różnych kosztach płatnika publicznego z tytułu refundacji Minirin Melt® dla wskazań moczówka prosta i izolowane moczenie nocne przedstawiono szczegółowo w dołączonym do wniosku kalkulatorze). Przyjmując dobową dawkę desmopresyny na poziomie 120 µg (dawka wskazana w ChPL oraz wartość przyjmowana w kalkulacji dobowej dawki leku dla grupy limitowej 78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny w *Wykazie leków refundowanych*) ustalono, że rocznie przy pomocy leku realizowanych jest 1 378 rocznych paciento-terapii we wnioskowanym wskazaniu. Przyjmując na podstawie publikacji *Baka-Ostrowska 2011* [2], że czas trwania standardowej terapii wynosi 3 miesiące roczną liczebność populacji docelowej chorych określono na poziomie **5 513 chorych**.

Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

PIMN jest źródłem znacznego niepokoju u dziecka oraz rodziców. Leczenie wymaga silnego zaangażowania ze strony rodziny i może nie dawać natychmiastowych rezultatów, co zaburza funkcjonowanie całej rodziny [22]. Już sama diagnostyka wymaga od opiekunów poświęcenia kilku dni na spokojne zebranie danych do dzienniczka mikcji, następnie podczas leczenia opiekunowie muszą poświęcić większą uwagę dziecku co może być związane z absencją w pracy. Nie należy także zapominać o niekorzystnym wpływie moczenia nocnego na rozwój i

psychikę dziecka, ponieważ nasilenie problemów psychicznych i emocjonalnych wyraźnie narasta z czasem trwania choroby [9, 31].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.3), w których opisano: zalecenia terapeutyczne sformułowane przez zagraniczne oraz polskie organizacje wydające wytyczne kliniczne, ich finansowanie ze środków publicznych w Polsce, jak również praktykę kliniczną w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci.

3.7.1.1. Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁶	Rok wydania	Cel
CPS	2016 [32]	Leczenie pierwotnego moczenia nocnego u dzieci
NICE	2011 [35]	Leczenie moczenia nocnego u dzieci i osób w młodym wieku
ICCS	2010 [33]	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w monosymptomatycznym moczeniu u dzieci

Wytyczne CPS 2016:

Postępowanie motywujące i wspomagające:

- ⊗ wyjaśnienie celu wstawania w nocy i korzystania z toalety;
- ⊗ zapewnienie dostępu do toalety dziecku;
- ⊗ unikanie żywności oraz napojów zawierających kofeinę przed położeniem się spać;
- ⊗ dopilnowanie, aby dziecko przed położeniem się spać miało pusty pęcherz;
- ⊗ zaprzestanie stosowania pieluch u dziecka;
- ⊗ zaangażowanie dziecka w poranne sprzątnięcie po nocnym incydencie, bez wywoływania presji;
- ⊗ wzmacnianie w dziecku poczucia własnej wartości.

Dzieci, u których pierwotne moczenie nocne nie wywołuje stresu, nie powinno w pierwszej kolejności otrzymywać leczenia. Rodzice powinni być upewnieni o prawidłowym stanie fizycznym i psychicznym dziecka oraz należy ich poinformować o unikaniu obarczania winą lub karą dziecka (siła rekomendacji – B, poziom dowodów – III).

Alarm wybudzeniowy uznaje się za najskuteczniejszą formę terapeutyczną, jednakże jego skuteczność określa się na 50% w przypadku długoterminowego stosowania. Alarm wybudzeniowy jest najodpowiedniejszy w postępowaniu w I linii u starszych dzieci w rodzinach z wysokim poziomem motywacji do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego (siła rekomendacji – A, poziom dowodów – I).

⁶ CPS, ang. *Canadian Paediatric Society* – Kanadyjskie Towarzystwo Pediatriczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ICCS, ang. *International Children's Continence Society* – Międzynarodowe pediatryczne stowarzyszenie kontynencji

Farmakoterapia z wykorzystaniem desmopresyny jest zalecana do stosowania w szczególności u chorych znajdujących się w wyjątkowych okolicznościach, gdzie konieczne jest uzyskanie natychmiastowego efektu leczenia, tj. wyjazdy, nocowanie poza domem, lub również w przypadku braku skuteczności lub niemożliwości zastosowania alarmu wybudzeniowego (siła rekomendacji – A, poziom dowodów – I). Dodatkowej uwagi wymaga również przyjmowanie płynów u chorych jedną godzinę przed oraz 8 godzin po otrzymaniu desmopresyny.

W trudnych sytuacjach można rozważyć zastosowanie u chorych imipraminy. Należy jednak wcześniej poinformować rodziców dziecka o ryzyku przedawkowania. Jej przyjmowanie należy ograniczyć w czasie (lek do stosowania krótkookresowego) i może być rozważana w przypadku starszych dzieci o wysokim poziomie stresu, przy braku skuteczności innych terapii lub przeciwwskazań do ich stosowania oraz gdy rodzice są świadomi ryzyka wystąpienia skutków ubocznych leczenia. W przypadku większości dzieci, lek ten nie powinien być stosowany (siła rekomendacji (dla ww. specjalnych przypadków) – A, poziom dowodów – I).

Terapia pierwotnego moczenia nocnego u dzieci powinna być prowadzona w taki sposób aby zminimalizować wpływ na psychikę dziecka. Istnieją niewystarczające dowody naukowe świadczące o korzyściach wynikających z prowadzenia odpowiedniej terapii behawioralnej u chorych. System nagród nie powinien być zalecany bez szczegółowego omówienia z rodzicami lub opiekunami w związku z potencjalnymi skutkami negatywnymi (siła rekomendacji – I).

Poniżej przedstawiono wyjaśnienia odnoszące się do siły rekomendacji oraz poziomu dowodów zgodnie z wytycznymi CPS 2016.

Tabela 4.
Siła rekomendacji oraz poziom dowodów wg wytycznych CPS 2016

Siła rekomendacji / poziom dowodów	Objaśnienie
Siła rekomendacji	
A	Rekomendacja na podstawie dowodów o dobrej jakości, pozwalających na wydanie rekomendacji dla klinicznego postępowania zapobiegawczego.
B	Rekomendacja na podstawie rzetelnych dowodów, pozwalających na wydanie rekomendacji dla klinicznego postępowania zapobiegawczego.

Siła rekomendacji / poziom dowodów	Objaśnienie
Siła rekomendacji	
Poziom dowodów	
I	Dowody pochodzące z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego.
III	Opinie wydane przez uznane autorytety oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe lub raporty komisji ekspertów.

Zródło: Opracowanie własne na podstawie CPS 2016 [32]

Wytyczne NICE 2011:

Najważniejsze w leczeniu moczenia nocnego u dzieci jest odpowiednie edukowanie chorych oraz opiekunów/rodziców w zakresie zmiany zachowań oraz higieny snu.

Wszystkim chorym należy przedstawić zalecenia w odniesieniu do podawania płynów oraz prawidłowej diety, a także leczenia innych problemów towarzyszących nocnemu moczeniu (tj. zaparcia, problemy emocjonalne). Zalecana ilość płynów jest zależna od poziomu aktywności, diety oraz temperatury otoczenia. Ponadto należy zwracać uwagę na prawidłowe i regularne korzystanie z toalety przez dziecko (4-7 razy na dzień). Skuteczne może być również stosowanie systemu nagród, np. w przypadku przestrzegania zaleceń spożywania płynów. Rodzice mogą również stosować u dzieci pieluchomajtki.

Alarm wybudzeniowy lub desmopresyna stanowią najbardziej odpowiednią interwencję w postępowaniu w moczeniu nocnym u chorych.

Alarm wybudzeniowy zaleca się jako leczenie po wprowadzeniu zaleceń dotyczących przyjmowania płynów, korzystania z toalety oraz postępowania związanego z wdrożeniem systemu nagród.

Uzyskanie skutecznego wyniku terapii alarmem wybudzeniowym zajmuje więcej czasu niż leczenie farmakologiczne oraz wymaga większego zaangażowania ze strony dziecka i rodziny. Dlatego też ten rodzaj terapii nie jest odpowiedni u chorych w rodzinach, w których występują już problemy z moczeniem nocnym lub jeżeli rodzice stosują system kar lub wywierają negatywną presję na dziecko. Stosowanie alarmu powinno być poprzedzone odpowiednim instruktażem co do jego użytkowania.

Korzyści płynące ze stosowania alarmu mogą być widoczne po kilku tygodniach jego stosowania, a leczenie za skuteczne może być uznane nawet dopiero po dłuższym czasie.

Desmopresyna stanowi terapię, dzięki której czas do uzyskania wyników skuteczności terapii jest znacząco krótszy, dlatego jest szczególnie zalecana u chorych, u których zalecane jest uzyskanie szybkiego efektu terapeutycznego.

Powtórne cykle stosowania desmopresyny są dopuszczalne, jednakże w Wielkiej Brytanii, stosowanie tego leku powinno być przerwane po 3 miesiącach. Przerwanie terapii powinno następować powoli i polegać na stopniowej redukcji dawki oraz częstości podawania leku.

Należy natomiast zwrócić uwagę, iż stosowanie desmopresyny u wielu chorych prowadzi do zmniejszenia częstości incydentów moczenia nocnego, jednakże obserwuje się nawroty objawów u chorych po odstawieniu leku.

Podawanie płynów godzinę przed oraz 8 godzin po przyjęciu desmopresyny powinno być szczególnie monitorowane. Desmopresyna powinna być przyjmowana wyłącznie bezpośrednio przed snem.

W przypadku częściowej odpowiedzi na stosowanie alarmu wybudzeniowego, należy rozważyć skojarzone stosowanie alarmu wraz z podawaniem desmopresyny chorem.

Chorzy, nieodpowiadający na alarm wybudzeniowy i/lub desmopresynę powinni być skierowani do dalszej diagnostyki specjalistycznej. Możliwe dalsze opcje terapeutyczne uwzględniają warunkowe stosowanie imipraminy lub skojarzonej terapii desmopresyny z lekami antycholinergicznymi (np. oksybutynina). Chorzy otrzymujący imipraminę powinni być monitorowani co 3 miesiące.

ICCS 2010⁷:

Zalecenia ogólne dotyczące zmiany nawyków, postępowania wspomagającego (niefarmakologicznego) powinny być skierowane do wszystkich chorych, u których zaobserwowano incydenty moczenia nocnego. Natomiast aktywne leczenie nie powinno być rozpoczynane przed 6. rokiem życia u dzieci.

Jako podstawowe postępowanie wspomagające i motywujące wymienia się prowadzenie kalendarza suchych/mokrych nocy. Umożliwia to prawidłowe monitorowanie i prowadzi do zwiększenia skuteczności leczenia (Poziom dowodów: Ib).

⁷ W dokumencie nie podano objaśnienia poziomu dowodów dla przedstawionych rekomendacji

Dzieci, u których występują incydenty moczenia nocnego należy poinstruować o konieczności regularnego korzystania z toalety przez cały dzień (co najmniej 2 razy w czasie godzin szkolnych, po szkole, w okolicach kolacji) oraz bezpośrednio przed snem oraz po przebudzeniu. Ponadto, należy wyeliminować ryzyko nocnej poliurii poprzez ograniczenie wieczornego spożywania płynów, na tyle na ile pozwala to uczestniczenie w codziennej aktywności fizycznej i społecznej. W tym wypadku szczególnie zwraca się uwagę na odpowiednie przyjmowanie płynów rano oraz wczesnym popołudniem. Uznaje się, iż nie ma konieczności specjalnego, rutynowego wybudzania dziecka w nocy w celu oddania moczu w toalecie. Praktyka ta jest dozwolona, aczkolwiek może pomóc jedynie w określonych sytuacjach (Poziom dowodów: IV).

Należy rozpocząć postępowanie, w którym wyeliminowane będą wszystkie objawy związane z problemami/schorzeniami towarzyszącymi, tj. zaparcia. W tym celu zaleca się dostosowanie diety, a także stosowanie odpowiednich preparatów. Aktywność fizyczna może wspomóc pozbywania się zaparców (Poziom dowodów: Ia).

Ważnym elementem terapii jest uwzględnienie czynnika psychologicznego oraz wyeliminowanie nadmiernego stresu u dziecka poprzez wspieranie jego poczucia własnej wartości oraz wyjaśnienie, iż moczenie nocne jest częstym schorzeniem, które można wyleczyć (Poziom dowodów: IV).

Poza ogólnymi zaleceniami związanymi z prawidłowymi nawykami oraz higienicznym trybem życia, a także odpowiednią terapią motywującą, wyróżnia się 2 główne metody terapeutyczne w leczeniu moczenia nocnego u dzieci: alarm wybudzeniowy oraz desmopresyna. Obie metody zalicza się do skutecznych, a wybór jednej z nich jako pierwszej powinien należeć do chorego lub rodziny.

Alarm wybudzeniowy jest adekwatną metodą szczególnie w przypadku rodzin o wysokiej motywacji co do konsekwentnego przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz u dzieci bez objawów wielomoczu oraz z niewielką objętością mikcji. Prowadzi do redukcji liczby mokrych nocy u 2/3 chorych dzieci (Poziom dowodów: Ia). Często obserwuje się nawroty choroby po skutecznej terapii alarmem wybudzeniowym, którym można zapobiec poprzez zwiększenie podaży płynów przed snem przy ciągłym stosowaniu alarmu wybudzeniowego (Poziom dowodów: Ib).

Desmopresyna jest najlepszą metodą leczenia u dzieci z nocnym wielomoczem oraz prawidłowym funkcjonowaniem pęcherza, a także w przypadku rodzin, u których alarm wybudzeniowy nie może być zastosowany lub jest on nieskuteczny. Osiągnięcie pełnej skuteczności ocenia się na 30%, a u 40% z pozostałych skuteczność jest częściowa (Poziom dowodów: Ia).

W przypadku niepowodzenia jednej z powyższych metod, należy rozważyć u chorego rozpoczęcie terapii drugą opcją.

W przypadku nieskuteczności terapii pierwszego wyboru, można zastosować u chorych leki antycholinergiczne, tj. oksybutynina, tolterodyna czy propiweryna (Poziom dowodów: Ib). Niemniej jednak są to leki niosące ze sobą większe ryzyko działań niepożądanych i ich zastosowanie powinno być znacząco ograniczone jedynie do stosowania w przypadku niektórych chorych opornych na leczenie terapią I wyboru i jednorazowo nie powinno trwać dłużej niż 3 miesiące.

Ponadto, jako alternatywę w przypadku nieskuteczności pozostałych opcji terapeutycznych można zastosować u chorych imipraminę, z grupy trójpierścieniowych leków antydepresyjnych (Poziom dowodów: Ia). Pomimo jej stosunkowo wysokiej skuteczności (50%), zwraca się uwagę na niekorzystny profil bezpieczeństwa, podyktowany wysokim ryzykiem kardi toksyczności oraz ryzykiem śmiertelnego przedawkowania.

Wśród metod terapeutycznych moczenia nocnego u dzieci wyróżnia się również metody niekonwencjonalne, tj. akupunkturę (Poziom dowodów: IIb), uroterapię (Poziom dowodów: III), leczenie dietetyczne hiperkalciurii (Poziom dowodów: IV), skojarzenie leczenia diuretyczno-antydiuretycznego (Poziom dowodów: IV) oraz imipraminę o ograniczonej kardi toksyczności (Poziom dowodów: IV).

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych

Zgodnie z dokumentami przedstawionymi powyżej warto zauważyć, że w leczeniu PIMN u dzieci oprócz standardowego postępowania wspomagającego i motywującego ważne jest rozpoczęcie skutecznej terapii poprzez zastosowanie alarmu wybudzeniowego lub desmopresyny. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż w żadnym z ww. dokumentów nie określa się wymaganego czasu wyłącznego stosowania zaleceń, zanim rozpocznie się odpowiednią terapię.

3.7.1.2. Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej	2016 [31]	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne z dzieckiem moczącym się w nocy

Na podstawie polskich wytycznych z 2016 roku stwierdza się, iż monosymptomatyczne moczenie nocne leczy się w następujący sposób:

- ⊗ postępowaniem i leczeniem obejmuje się całą rodzinę chorego dziecka;
- ⊗ leczenie prowadzi się w dwóch etapach:
 - ⊗ I etap obejmuje postępowanie wspomagające i motywujące. Rozpoczyna się zastosowaniem m.in. reżimu płynowego polegającego na ograniczeniu spożywania płynów wieczorem oraz wprowadzeniu zakazu spożywania płynów w nocy. Szczególną uwagę należy zwrócić na rodzaj przyjmowanych płynów. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Czas, od którego należy stosować ograniczenia płynowe, oraz ilość płynu, ustala się po przeanalizowaniu dzienniczka mikcji;
 - ⊗ II etap obejmuje podawanie leków lub stosowanie alarmu wybudzeniowego;
- ⊗ brak efektów terapeutycznych po zastosowaniu leczenia, o którym mowa w pkt. 2, stanowi wskazanie do skierowania chorego do ośrodka specjalistycznego;
- ⊗ niedopuszczalne jest rozpoczynanie leczenia moczenia nocnego z pominięciem I etapu;
- ⊗ lekarz może podjąć decyzję o nieprzerywaniu przez rodziców praktyki wybudzania dziecka w nocy w celu oddania moczu, jeżeli praktyka ta została rozpoczęta przed podjęciem leczenia.

Postępowanie wspomagające i motywujące trwa przez cały okres leczenia i ma na celu zmianę nieprawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. W trakcie postępowania zwraca się uwagę na eliminację poczucia winy u dziecka oraz kar, jeżeli były stosowane. Skuteczność stosowania reżimu płynowego ocenia się po 1 miesiącu, na podstawie kalendarza moczenia nocnego.

W leczeniu zaparc w pierwszej kolejności wdraża się zalecenia dietetyczne oraz środki zmiękczające stolec.

W celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz zaleca rodzicom dziecka moczącego się w nocy prowadzenie kalendarza moczenia nocnego, tak by jego stosowanie dawało pozytywne efekty motywacyjne, a nie wykazywało porażki dziecka. Sposób prowadzenia kalendarza moczenia nocnego dostosowuje się do wieku i rozwoju intelektualnego dziecka. Kalendarz moczenia nocnego powinien być prowadzony przez cały okres leczenia.

Stosowaną formą leczenia może być alarm wybudzeniowy. Istotą takiego leczenia jest zamiana niekontrolowanego moczenia nocnego na kontrolowane oddawanie moczu w nocy (nokturia). W chwili pojawienia się pierwszej kropli moczu alarm dźwiękowy ma za zadanie obudzić dziecko, które powinno dojść do toalety i świadomie oddać mocz. Terapia alarmem, stosowana łącznie z reżimem płynowym, trwa nieprzerwanie co najmniej przez 3 miesiące. Po tym okresie ocenia się efekty leczenia na podstawie kalendarza moczenia nocnego.

W przypadku 14 następujących po sobie suchych nocy można odstąpić od stosowania reżimu płynowego, a w przypadku kolejnych 30 suchych nocy terapię uznaje się za zakończoną.

Desmopresyna jako syntetyczny analog wazopresyny, powinna być stosowana do leczenia moczenia nocnego spowodowanego poliurią nocną, nieustępującą po zastosowaniu odpowiedniego reżimu płynowego, który powinien być kontynuowany przez cały okres farmakoterapii. Podawanie:

- ⊗ w przypadku formy „melt” (podjęzykowo), należy rozpoczynać od dawki 120 µg/dobę, w jednej dawce, na 30-60 min przed zaśnięciem. Dawkę można zwiększyć bezpiecznie do 240 µg/dobę;
- ⊗ w przypadku tabletek, należy rozpoczynać od dawki 0,2 mg/dobę, w jednej dawce, na 60 min przed zaśnięciem. Dawkę można zwiększyć bezpiecznie do 0,4 mg/dobę. W przypadku oporności na powyższe dawkowanie, należy przekazać chorego do dalszego leczenia specjalistycznego. Najsilniejsze działanie leku zaczyna się po upływie 1-2 godzin od podania i trwa do 8-12 godzin.

Jeżeli podczas leczenia objawy moczenia ustępują, to podawanie desmopresyny powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 miesiące. Następnie terapia może być okresowo przerywana w celu oceny ustąpienia moczenia nocnego.

Leczenie desmopresyną należy redukować bądź zmniejszając dawkę codzienną, bądź podając lek co drugi dzień. Nagłe przerwanie leczenia skutkuje wyższym odsetkiem nawrotów.

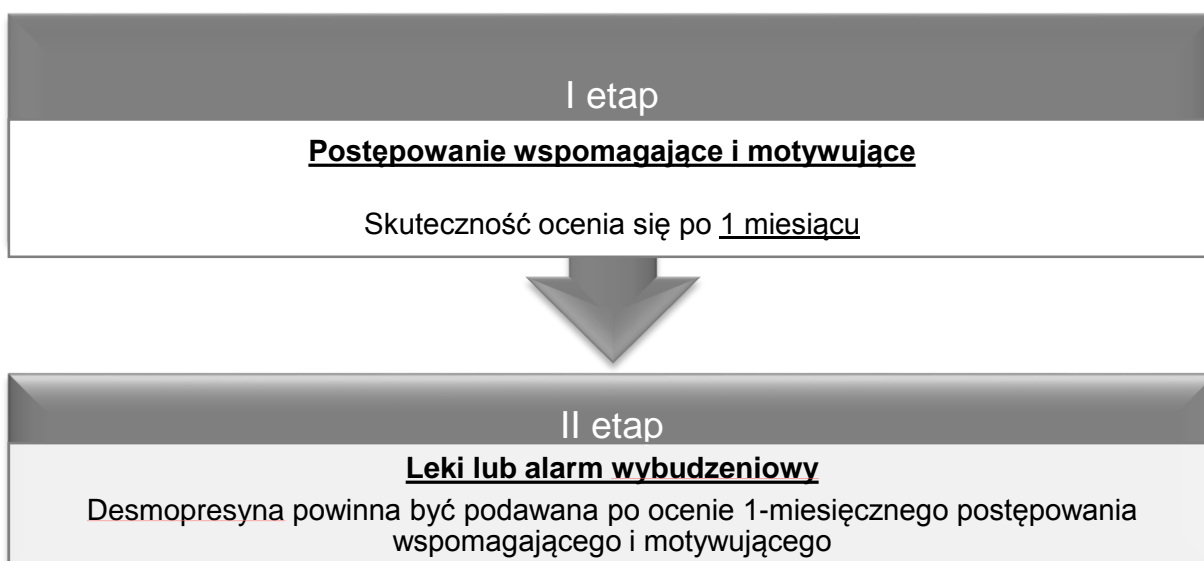
U dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie desmopresyną lub alarmem wybudzeniowym, po analizie czynników mogących indukować niepowodzenie terapii, można połączyć

zastosowanie alarmu z jednoczesnym podawaniem desmopresyny. Jak wynika z analizy badań klinicznych, takie postępowanie może zwiększyć odsetek wczesnej odpowiedzi na leczenie do ok. 85% i zmniejszyć ryzyko nawrotów do ok. 40%.

Przed każdym kolejnym etapem leczenia lekarz określa skuteczność dotychczas stosowanej terapii. Skuteczność terapii ocenia się według następującej skali:

- ⊗ sukces terapeutyczny – całkowite ustąpienie objawów lub maksymalnie jeden epizod moczenia nocnego w miesiącu;
- ⊗ dobra odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy o 90%;
- ⊗ częściowa odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy od 89% do 50%;
- ⊗ brak odpowiedzi na leczenie – zmniejszenie liczby mokrych nocy mniejsze niż 50%.

Najbardziej kluczowe zalecenia przedstawione w dokumencie wydanym przez polską organizację przedstawiono na poniższym schemacie:



3.7.2. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu finansowania opcji terapeutycznych zalecanych w dokumentach wytycznych klinicznych opisanych w powyższym rozdziale 3.7.1.

Tabela 5.
Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

Terapia	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
DDAVP	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne izolowane moczenie nocne u chorych powyżej 6. r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego; ⊗ pierwotne izolowane moczenie nocne u chorych pomiędzy 5. a 6. r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego (wskazanie pozarejestrycyjne); <p>Poziom odpłatności: 30%.</p>
Imipramina	Niefinansowana we wskazaniu.
Leki antycholinergiczne, (oksybutynina, tolterodyna, propiweryna)	Niefinansowane we wskazaniu.
Alarm wybudzeniowy	Niefinansowany we wskazaniu.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.* [17]

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, aktualnie desmopresyna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: chorzy od 5. roku życia na pierwotne, izolowane moczenie nocne, po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego (wskazanie rejestracyjne i pozarejestrycyjne). Jest to jedyna opcja terapeutyczna obecnie finansowana w Polsce.

Tak zdefiniowana populacja jest zgodna z polskimi wytycznymi klinicznymi z 2012 roku wydanymi przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej [32]. Należy podkreślić, iż w 2016 roku wytyczne zostały zaktualizowane, a zapis określający wymagany czas trwania postępowania wspomagającego i motywującego przed możliwością zastosowania desmopresyny został zmieniony –

wymagany czas trwania wyłącznej terapii behawioralnej został skrócony do 1 miesiąca.

Wg wymienionej grupy ekspertów, obecnie zalecany 1-miesięczny okres postępowania wspomagającego i motywującego ma za zadanie wypracowanie prawidłowych nawyków przy ominięciu stosowania leczenia farmakologicznego.

Co więcej zagraniczne organizacje tj. CPS, NICE czy ICCS [32, 33, 35] podkreślają, iż terapia behawioralna stanowi terapię bazową moczenia nocnego u dzieci, jednakże nie wskazują jak długi czas powinna być stosowana samodzielnie. Wg informacji zawartych w wytycznych CPS z 2016 roku, nie istnieją wystarczające dowody naukowe świadczące o korzyściach wynikających z prowadzenia samodzielnej terapii behawioralnej u chorych. Jako skuteczne leczenie uznaje się desmopresynę i/lub alarm wybudzeniowy.

Alarm wybudzeniowy jest wyrobem medycznym (urządzeniem) pozwalającym na wykrycie pierwszych oznak oddawania moczu, które powodują uruchomienie sygnału dźwiękowego (alarmu) w celu obudzenia dziecka. Ma to skutkować doprowadzeniem do świadomego oddania moczu w toalecie przez dziecko. Sprzęt ten jest obciążeniem finansowym rodziny chorego dziecka, niefinansowanym obecnie z budżetu płatnika publicznego. Dlatego też alarm wybudzeniowy nie może zostać uznany za technologię finansowaną w Polsce, a tym samym za alternatywę leczenia pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego dla desmopresyny.

Jak podkreślane jest w ww. wytycznych klinicznych, postępowanie behawioralne nie powinno stanowić wyłącznej terapii przez tak długi okres czasu jakim są 3 miesiące.

4. Interwencja – lek Minirin Melt®

Ocenianą interwencję stanowi desmopresyna (lek Minirin Melt®), strukturalny analog naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płat przysadki mózgowej – argininowazopresyny. Wszelkie informacje dotyczące charakterystyki leku opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Minirin Melt®* [3].

Produkt Minirin Melt®, został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 grudnia 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ferring-Léčiva, a.s. Minirin Melt® dostępny jest w postaci liofilizatu doustnego w dawkach 60 µg, 120 µg i 240 µg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Minirin Melt®

Kod ATC⁸	Wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H01BA02
Działanie leku	<p>Minirin Melt® zawiera desmopresynę, strukturalny analog naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płat przysadki mózgowej - argininowazopresyny. Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki desmopresyny w porównaniu do argininowazopresyny polegają na dezaminacji cysteiny oraz zastąpieniu L-argininy D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w dawkach stosowanych klinicznie.</p> <p>Badania kliniczne dotyczące leczenia nokturii produktem Minirin Melt® tabletki dały następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmniejszenie średniej liczby opróżnień pęcherza w nocy o co najmniej 50% uzyskano u 39% pacjentów otrzymujących desmopresynę w porównaniu do 5% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,0001$); ⊗ średnia liczba opróżnień pęcherza w nocy zmniejszyła się o 44% w przypadku desmopresyny w porównaniu do 15% w przypadku placebo ($p < 0,0001$); ⊗ mediana czasu trwania pierwszego nieprzerwanego okresu snu zwiększyła się o 64% w przypadku desmopresyny w porównaniu do 20% w przypadku placebo ($< 0,0001$); ⊗ średni czas trwania pierwszego nieprzerwanego okresu snu zwiększył się o 2 godziny w przypadku desmopresyny, w porównaniu do 31 minut w przypadku placebo ($p < 0,0001$).
Zarejestrowane wskazanie	<p>Desmopresyna wskazana jest do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie moczówki prostej ośrodkowej. ⊗ <u>leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.</u> ⊗ leczenie objawowe nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Informacje ogólne</u></p> <p><i>Sposób podawania:</i> krążek liofilizatu należy umieścić pod językiem, gdzie rozpuszcza się bez potrzeby popijania wodą.</p> <p><i>Wpływ jedzenia:</i> pokarm może zmniejszać intensywność i czas działania przeciwdiuretycznego małych dawek desmopresyny.</p> <p>W razie wystąpienia objawów nadmiernego zatrzymania wody w organizmie lub zmniejszenia stężenia sodu we krwi (ból głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała lub, w ciężkich przypadkach, drgawki) leczenie należy przerwać do czasu całkowitego wyzdrowienia pacjenta. Po wznowieniu leczenia konieczne jest ograniczenie podaży płynów do minimum.</p> <p>Jeśli w ciągu 4 tygodni po dobraniu właściwej dawki nie uzyskuje się odpowiedniego działania klinicznego, należy przerwać leczenie.</p> <p><u>Specyficznie według wskazań</u></p> <p><i>Moczówka prosta ośrodkowa:</i></p> <p>Dawkowanie w moczówce prostej ośrodkowej jest indywidualne, ale całkowita dawka dobową mieści się zwykle w granicach od 120 do 720 mikrogramów podjęzykowo. Zazwyczaj leczenie dzieci i dorosłych rozpoczyna się od podania 60 mikrogramów desmopresyny podjęzykowo 3 razy na dobę. Następne dawki ustala się w zależności od reakcji pacjenta. U większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi od 60 do 120 mikrogramów desmopresyny podjęzykowo 3 razy na dobę.</p> <p><i>Pierwotne izolowane moczenie nocne</i></p>

⁸ Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Zalecana dawka początkowa wynosi 120 mikrogramów. Lek podaje się podjęzykowo przed snem 1 raz na dobę. Jeśli ta dawka jest niewystarczająca, ilość leku można zwiększyć do 240 mikrogramów podjęzykowo na dobę. Należy wprowadzić ograniczenie podaży płynów.</p> <p>Leczenie desmopresyną powinno trwać przez okres do 3 miesięcy. Po trzech miesiącach leczenia należy przerwać podawanie leku na co najmniej jeden tydzień i ocenić, czy dalsze leczenie jest konieczne.</p> <p><i>Nokturia:</i></p> <p>W celu stwierdzenia nocnego wielomoczu u pacjentów z nokturią należy prowadzić, co najmniej przez dwie doby przed rozpoczęciem leczenia, kartę częstości i objętości wydalanego moczu. Nocny wielomocz rozpoznaje się, gdy ilość moczu wytwarzanego w nocy przekracza czynnościową pojemność pęcherza moczowego lub 1/3 dobowego wytwarzania moczu.</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mikrogramów podjęzykowo przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna po jednym tygodniu stosowania, można ją zwiększyć do 120 mikrogramów podjęzykowo a następnie do 240 mikrogramów podjęzykowo, z zachowaniem tygodniowych odstępów przy zwiększaniu dawki. Należy przestrzegać ograniczenia podaży płynów.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępna w aptece.</p> <p>Refundowana w ramach <i>Wykazu leków refundowanych</i>.</p> <p>Według odnalezionych wytycznych klinicznych desmopresynę można stosować bez przerywania przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące [31, 35].</p> <p>Desmopresyna jest wskazana do stosowania w monoterapii wraz z wdrożonym postępowaniem wspomagającym i motywującym. Może być również stosowana razem z alarmem wybudzeniowym [31, 35].</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek ordynowany przez lekarza specjalistę.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Podczas leczenia pierwotnego izolowanego moczenia nocnego i nokturii podaż płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed podaniem do 8 godzin po podaniu leku.</p> <p>Spożycie pokarmu może zmniejszać siłę i czas działania przeciwdiuretycznego przy stosowaniu małych doustnych dawek produktu Minirin Melt® tabletki.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u kobiet w ciąży.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Szczególne środki ostrożności należy zachować u osób z niewydolnością nerek i chorobami układu krążenia.</p> <p>Środki ostrożności mające na celu uniknięcie wystąpienia hiponatremii, w tym zwracanie szczególnej <u>uwagi na ograniczenie podaży płynów oraz częstsze oznaczanie stężenia sodu w surowicy</u>, należy zachować w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ równoczesne stosowanie leków powodujących nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, karbamazepina; ⊗ równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. <p>Najcięższym działaniem niepożądanym jest hiponatremia (ICD-10: E87.1), która prowadzi do wystąpienia takich działań jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ból głowy (ICD-10: G44.4); ⊗ ból brzucha (ICD-10: R10); ⊗ nudności (ICD-10: R11.0); ⊗ wymioty (ICD-10: R11.1). <p>Hiponatremia jest odwracalna i u dzieci występuje często w związku ze zmianami w porządku dziennym wpływającymi na przyjmowanie płynów i (lub) pocenie się.</p> <p>Ponadto obserwowano u chorych występowanie chwiejności emocjonalnej (ICD-10: R45.86), agresywności (ICD-10: F60.3), obrzęków obwodowych (ICD-10: I73), uczucia zmęczenia (ICD-10: R53).</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Obecnie desmopresyna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym: chorzy od 6. roku życia na pierwotne, izolowane moczenie nocne, po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Ponadto, Minister Zdrowia podjął decyzję o objęciu refundacją DDAVP we wskazaniu pozarejestracyjnym: chorzy pomiędzy 5. a 6. rokiem życia na pierwotne, izolowane moczenie nocne, po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Minirin Melt®* [3] oraz *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.* (zwane dalej *Obwieszczeniem MZ z dnia 23 lutego 2017 r.*) [17]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁹ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje.

Lek	Organizacja ¹⁰	Rok wydania
DesmoMelt [®] 120 µg	SMC	2006 [36]
DesmoMelt [®] 240 µg	SMC	2007 [37]
DDAVP Melt [®]	CED	2008 [32]

Zagraniczne organizacje wydały 3 dokumenty, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny w leczeniu chorych na pierwotne moczenie nocne. Wszystkie były pozytywne, jednak CED określiła warunki w jakich pozytywna decyzja zostanie podtrzymana (przeprowadzony zostanie program edukacyjny informujący o odpowiedniej konwersji dawki, a lek zostanie wyceniony proporcjonalnie do generycznych tabletek desmopresyny).

Ponadto, należy podkreślić, iż w żadnej z odnalezionych rekomendacji finansowych nie określa się czasu wyłącznego stosowania postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji.

⁹ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁰ SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; CED, ang. *Committee to Evaluate Drugs* – komisja ds. oceny leków działająca przy kanadyjskim Ministerstwie Zdrowia

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla desmopresyny wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Desmopresyna	SMC 2006	Pozytywna	Leczenie pierwotnego moczenia nocnego.	Produkt leczniczy DesmoMelt® 120 mg został zaakceptowany do stosowania w Szkocji. W przypadku równoważnych pod względem klinicznym dawek, liofilizat doustny nie jest droższy niż konwencjonalne tabletki.
	SMC 2007	Pozytywna	Leczenie pierwotnego moczenia nocnego.	Produkt leczniczy DesmoMelt® 240 mg został zaakceptowany do stosowania w Szkocji. W przypadku chorych, dla których liofilizat doustny desmopresyny stanowi odpowiednią formę terapii, dopuszcza się zastosowanie wyższych dawek leku, przy zachowaniu ekwiwalentu kosztu ponoszonego w terapii konwencjonalnej.
	CED 2008	Pozytywna warunkowa	Leczenie pierwotnego moczenia nocnego i ośrodkowej moczówki prostej.	Komisja uznała, że liofilizat doustny desmopresyny (DDAVP Melt®) powinien stanowić dodatkową opcję terapii dla chorych, w przypadku których konieczne jest stosowanie desmopresyny. W związku z tym Komisja zaleciła wpisanie tego produktu na listę OBD (ang. <i>Ontario Drug Benefit</i>) pod warunkiem, że przeprowadzony zostanie program edukacyjny informujący o odpowiedniej konwersji dawki, a lek zostanie wyceniony proporcjonalnie do generycznych tabletek desmopresyny.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji, jak również opinii, uchwał oraz stanowisk (w przypadku braku rekomendacji) wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu PIMN w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Desmopresyna	Opinia Rady Przejrzystości	2016 [27]
	Opinia Rady Przejrzystości	2012 [28]
	Uchwała Rady Przejrzystości	2012 [29]
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [30]

Wszystkie odnalezione dokumenty dotyczyły finansowania desmopresyny w opisywanym wskazaniu.

W 2009 roku opinia Rady Przejrzystości AOTMiT w sprawie finansowania desmopresyny w ocenianym wskazaniu była negatywna, ze względu na wysokie wydatki płatnika.

Natomiast w 2012 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię (wraz z uchwałą uzasadniającą tą opinię) dotyczącą stworzenie odrębnych grup limitowych na preparaty donosowe i doustne desmopresyny. Rada określiła jednak warunek, który obejmował udostępnienie wszystkich preparatów za opłatą ryczałtową bez dopłat chorego.

Co więcej w 2016 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce desmopresyny we wskazaniu pozarejestryjnym obejmującym dzieci w wieku od 5. do 6. roku życia z monosymptomatycznym moczeniem nocnym spowodowanym nocną poliurią, z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia. Wskazanie to dotyczy jedynie poszerzenia wskazania już finansowanego o chorych w wieku 5-6 lat. W przypadku zmiany dotyczącej wymaganego czasu trwania postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem podawania desmopresyny z 3 miesięcy na 1 miesiąc, należałoby uznać, iż zmiana ta powinna obejmować również powyższe wskazanie pozarejestryjne (zmiana możliwa do podjęcia przez Ministra Zdrowia wyłącznie z urzędu).

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka dokumentów wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Desmopresyna	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	Monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u chorych między 5. a 6. r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum (Minirin Melt® liofilizat doustny w dawce 60, 120 lub 240 µg), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wskazanie obejmuje monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u chorych między 5. a 6. r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia. Wymienione wskazanie stanowi uciążliwy problem medyczny i nie ma jednego, określonego, skutecznego leczenia, a desmopresyna ma uzasadnienie patofizjologiczne i często jest skuteczna. Rozszerzenie wskazania refundowanego na chorych między 5. a 6. r.ż. jest w pełni uzasadnione.
	Opinia Rady Przejrzystości 2012			Rada Przejrzystości uważa za zasadne stworzenie odrębnych grup limitowych na preparaty donosowe i doustne, pod warunkiem udostępnienia wszystkich preparatów za opłatą ryczałtową bez dopłat chorego.
	Uchwała Rady Przejrzystości 2012	Pozytywna warunkowo	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Uzupełnienie Opinii Rady Przejrzystości 2012</p> <p>Wspólna grupa limitowa dla postaci donosowej i doustnej, z postacią donosową stanowiącą podstawę do wyznaczenia limitu finansowania, spowodowała wzrost odpłatności chorego dla postaci doustnej. Dawka desmopresyny stosowana u dzieci z moczówką prostą ośrodkową to 5-10 µg od 1 do 2 razy na dobę. Aerosol występuje w jednorazowej dawce 10 µg, co niesie ryzyko przewodnienia i innych poważnych powikłań. Zmiana stosowanej terapii z postaci donosowej na aerosol spowoduje konieczność ustalenia właściwej dawki dobowej, co pogarsza jakość życia chorych, natomiast w przypadku chorych z nawracającymi nieżytami błony śluzowej czy nieżytami alergicznymi, skuteczność leku jest znacznie mniejsza, co wyklucza jego stosowanie. Ponadto aerosol do nosa powinien być stosowany tylko wówczas, gdy nie jest możliwe stosowanie doustnych postaci farmaceutycznych.</p> <p>Utworzenie odrębnych grup limitowych dla donosowych oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny spowoduje, że podjęzykowe</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>postacie farmaceutyczne desmopresyny nie będą miały wspólnego limitu z postaciami stosowanymi do nosa. Opłata ryczałtowa bez dopłat chorego dla postaci doustnej umożliwi dalsze stosowanie terapii z zastosowaniem podjęzykowych postaci desmopresyny, która daje możliwość precyzyjnego dobrania dawki.</p>
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej 2009</p>	<p>Negatywne</p>	<p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych octanu desmopresyny (Minirin Melt®) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u chorych powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Desmopresyna jest lekiem drugiego rzutu¹¹ w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego, wygodnym w stosowaniu, ale działającym jedynie objawowo. Standardem postępowania w tym schorzeniu są metody nefarmakologiczne, które jednak są mało dostępne w Polsce, głównie ze względu na brak finansowania ze środków publicznych. W zaistniałej sytuacji Rada uznała, że finansowanie desmopresyny może wiązać się z olbrzymimi kosztami, natomiast w interesie chorych leżałoby raczej wykorzystanie środków publicznych do poprawy dostępności metod nefarmakologicznych.</p>

¹¹ Drugi rzut rozumiany najprawdopodobniej jako kolejna po postępowaniu motywującym i wspomagającym

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [18] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [20] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce (rozdział 3.7) stwierdzono, iż obecnie, za wyjątkiem desmopresyny nie ma innej terapii finansowanej w analizowanym wskazaniu.

Potencjalna technologia alternatywna – alarm wybudzeniowy, tak jak inne leki, tj. imipramina czy chlorowodorek oksybutyniny nie są technologiami refundowanymi, tak więc nie powinny stanowić komparatora w niniejszej analizie. Jak wskazywano w Stanowisku AOTM nr 17/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. [30], w związku z brakiem finansowania, alarm wybudzeniowy jest terapią mało dostępną w Polsce z uwagi na obciążenie budżetu domowego. Co więcej, jak wskazują polskie wytyczne kliniczne, alarm wybudzeniowy stanowi alternatywę dla desmopresyny, jednakże o odmiennym od desmopresyny skutku działania. Stosowanie alarmu wybudzeniowego ma za zadanie zamianę niekontrolowanego moczenia nocnego na kontrolowane oddawanie moczu w nocy (nokturia). Natomiast podawanie chorym desmopresyny prowadzi do wyeliminowania nokturii poprzez odpowiednie mechanizmy farmakologiczne (co jest równoznaczne z brakiem potrzeby oddawania moczu w nocy).

Przy wyborze komparatora istotne jest wzięcie pod uwagę jaka technologia zostanie najprawdopodobniej zastąpiona przez wnioskowaną. W tym przypadku nie ulega wątpliwości, że desmopresyna po 1-miesięcznej terapii wspomagającej i motywującej zastąpi

desmopresynę po 3-miesięcznej terapii. Istotne jest bowiem, że zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi, alarm wybudzeniowy jest zalecany jako opcja po nieskuteczności postępowania wspomagania i motywującego. Zatem należy przyjąć, że chory, który obecnie po takiej nieskuteczności zaczyna być leczony przy pomocy alarmu wybudzeniowego (a nie farmakologicznie), także w sytuacji zmiany wskazania refundacyjnego desmopresyny nie rozpocząłby leczenia farmakologicznego.

Z uwagi na wnioskowanie o zmianę finansowanego wskazania w odniesieniu do wymaganego czasu trwania postępowania wspomagającego i motywującego przed zastosowaniem desmopresyny, jako komparator dla desmopresyny stosowanej u chorych powyżej 6. roku życia, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, uznano:

- ⊗ **kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny.**

5.1. Brak leczenia (postępowanie wspomagające i motywujące)

Jako komparator w analizie klinicznej dla desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, w niniejszej analizie przyjęto brak aktywnego leczenia, tj. kontynuowanie wyłącznie postępowania wspomagającego i motywującego.

Postępowanie wspomagające

Spośród stosowanych metod można wymienić zastosowanie reżimu płynowego polegającego na ograniczeniu spożywania płynów wieczorem oraz wprowadzeniu zakazu spożywania płynów w nocy. Szczególną uwagę należy zwrócić na rodzaj przyjmowanych płynów. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Również spożywanie warzyw i owoców po kolacji może przyczyniać się do zwiększenia częstości epizodów moczenia. Wypijanie mleka u chorych ze skłonnością do alergii może nasilać moczenie. Należy pamiętać o konieczności oddawania moczu bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek.

Czas, od którego należy stosować ograniczenia płynowe, oraz ilość płynu, ustala się po przeanalizowaniu dzienniczka mikcji u chorego dziecka.

Kolejnym elementem postępowania jest leczenie zaparć, za pomocą zmiany diety oraz stosowania preparatów zmiękczających stolec [31, 8].

Postępowanie motywujące

Postępowanie motywujące ma na celu pozytywne wpłynięcie na psychikę dziecka oraz wsparcie, tak aby obniżyć poczucie winy i wstydu oraz zwiększyć motywację do wyuczania prawidłowych nawyków.

Zaleca się prowadzenie kalendarza moczenia nocnego, tak by jego stosowanie dawało pozytywne efekty motywacyjne, a nie wykazywało porażki dziecka. Sposób prowadzenia kalendarza moczenia nocnego dostosowuje się do wieku i rozwoju intelektualnego dziecka. Ważne jest motywowanie dziecka poprzez stosowanie systemu nagradzania, przy unikaniu karania. Pozytywne bodźce mogą przynosić odpowiednie rezultaty i stanowią odpowiednie wsparcie dla dziecka. Praktykowany jest również współudział dziecka w zmianie pościeli po nocy, w której wystąpił epizod moczenia. Rozmowy z psychologiem także stanowią element skutecznej terapii motywującej, zarówno w przypadku dziecka jak i jego opiekuna [31, 7, 8].

Co więcej, zaleca się też praktykowanie ćwiczeń zmierzających do zwiększenia pojemności pęcherza. Polegają one na zwiększeniu dostarczania napojów w ciągu dnia (zwiększenie wydzielania moczu), z jednoczesnymi próbami wydłużania przerw między mikcjami. Nie rekomenduje się natomiast ćwiczeń zwieraczy, polegających na przerywaniu strumienia moczu w czasie mikcji, co powoduje niekorzystny wzrost ciśnienia w pęcherzu moczowym, mogącym tym samym prowadzić do zaburzeń koordynacji czynności pęcherza moczowego i cewki moczowej [8].

Tak rozumiane postępowanie wspomagające i motywujące powinno być utrzymywane przez cały czas leczenia aż do momentu osiągnięcia sukcesu terapeutycznego.

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla desmopresyny w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania sukcesu terapeutycznego, średnia liczba mokrych nocy);
- ⊗ preferencji chorego odnośnie leczenia;
- ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń

AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], *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* [18] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [18].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo desmopresyny stosowanej u chorych powyżej 6. roku życia, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem wybranego komparatora tj. kontynuowania postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowania desmopresyny.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [18]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla desmopresyny stosowanej w leczeniu PIMN u dzieci nie istnieją badania dla desmopresyny, które umożliwiłyby porównanie

3-miesięcznego względem 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem podawania DDAVP.

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.

Należy pamiętać, iż skuteczność i bezpieczeństwo samego stosowania desmopresyny u dzieci z PIMN zostało udowodnione i zaprezentowane w raporcie wykonanym dla leku Minirin Melt® w 2009 roku, czego konsekwencją była pozytywna decyzja refundacyjna tego leku. Dlatego też celem niniejszego raportu nie jest wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny, a ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii DDAVP z 3 miesięcy do 1 miesiąca.

W związku z powyższym najbardziej istotne jest przedstawienie dowodów naukowych, wykazujących brak dodatkowych korzyści klinicznych poprzez kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez 3 miesiące względem tego postępowania trwającego 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania DDAVP.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

¹² 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

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* (względem aktualnie finansowanej opcji, czyli desmopresyny stosowanej po 3-miesięcznym postępowaniu wspomagającym i motywującym).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Minirin Melt® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [20] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [18].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę sugerowane kierunki analizy klinicznej i w związku z brakiem badań porównujących skuteczność desmopresyny po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego względem stosowania leku po 3-miesięcznej terapii behawioralnej, zasadnym wydaje się wykonanie w analizie ekonomicznej minimalizacji kosztów. Nie ma podstaw przypuszczać, że skrócenie czasu trwania postępowania behawioralnego może wpływać na skuteczność desmopresyny, zwłaszcza że w badaniach klinicznych nie definiowano, jak długo powinno trwać leczenie motywujące, zanim możliwe będzie podanie leku. Stąd zastosowanie w analizie ekonomicznej techniki minimalizacji kosztów wydaje się najbardziej uzasadnione.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci, po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany brzmienia finansowanego wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania desmopresyny. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po zmianie wymaganego czasu trwania postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem stosowania desmopresyny.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych desmopresyny w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Typy zaburzeń u dzieci z moczeniem nocnym	16
Tabela 2. Szacowana liczebność populacji chorych z moczeniem nocnym	19
Tabela 3. Szacowana liczebność łącznej populacji chorych z monosymptomatycznym moczeniem nocnym	19
Tabela 4. Siła rekomendacji oraz poziom dowodów wg wytycznych CPS 2016.....	23
Tabela 5. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych ..	31
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Minirin Melt®	33
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla desmopresyny wydanych przez zagraniczne organizacje	37
Tabela 8. Charakterystyka dokumentów wydanych przez AOTMiT	39
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	50

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Baka Ostrowska, *Moczenie Nocne – problem dzieci i dorosłych*, Przegląd Urologiczny 2011, <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2586> (data dostępu: 15.02.2017 r.)
3. Butler R. J., *Impact of nocturnal enuresis on children and young people*. Scand J Urol Nephrol 2001; 35 (3): 169 - 76
4. Cendron M., *Primary Nocturnal Enuresis: Current Concepts*, American Family Physician Vol. 59/No. 5 (March 1, 1999) <http://www.aafp.org/afp/1999/0301/p1205.html#> (data dostępu: 15.02.2017 r.)
5. Chang S. S., Ng C. F., Wong S. N., *Behavioural problems in children and parenting stress associated with primary nocturnal enuresis in Hong - Kong*, Acta Paediatrica 2002; 91 (4): 475-9.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt®, http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Minirin_melt_liof_x3.pdf (data dostępu: 12.04.2017 r.)
7. 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
8. Fergusson D. M., Horwood L. J., *Nocturnal Enuresis and Behavioral Problems in Adolescence: A 15-Year Longitudinal Study*, Pediatrics 1994;94:662-8
9. Gadomska-Prokop K., *Moczenie nocne u dzieci*, Przegląd Urologiczny 2007, 1 (41), <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1183> (data dostępu: 14.02.2017 r.)
10. Glazener C.M.A., Evans J.H.C., Peto R.E., *Treating nocturnal enuresis in children*, J WOCN 2004, 223-234
11. Główny Urząd Statystyczny, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 15.02.2017 r.)
12. Hellstrom A.-L., Hansson E., Hansson S., i in., *Incontinence and micturition habits in 7-year-old Swedish school entrants*, Eur J Pediatr 1990; 149: 434-7
13. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 13.02.2017 r.)
14. Jobs K., Jung A., *Moczenie nocne u dzieci - aktualnie obowiązujące definicje i standardy postępowania*, Pediatr Med Rodz 2014, 10 (1), p. 32-35

15. Miler M., Polak-Jonkisz D., Fornalczyk K., i in., *Ocena jakości życia dzieci z moczeniem nocnym oraz ich rodzin*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu 2013, Tom 19, Nr 1, 36–40
16. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2015 r. – październik 2016 r.)*
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.
18. Paruszkiewicz G. *Diagnostyka i leczenie zaburzeń oddawania moczu u dzieci*. Medycyna Rodzinna 2/2000, 51-56. <http://www.czytelniamedyczna.pl/638,diagnostyka-i-leczenie-zaburzen-oddawania-moczu-u-dzieci.html#> (data dostępu 14.02.2017 r.)
19. 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
20. 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
21. Sieniawska M. *Postępowanie w moczeniu nocnym u dzieci*. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów, Medycyna Praktyczna – Pediatria, 2003
22. Strona internetowa [moczenienocne.pl](http://www.moczenienocne.pl) <http://www.moczenienocne.pl/i15,moczenie-nocne.html> (data dostępu: 13.02.2017 r.)
23. Strona internetowa [moczenieudzieci.pl](http://www.moczenieudzieci.pl), http://www.moczenieudzieci.pl/home/leczenie_moczenia_nocnego/index.php (data dostępu 15.02.2017 r.)
24. Theunis M., Van Hoecke E., Paesbrugge S. i in., *Self-image and performance in children with nocturnal enuresis*, *European Urology* 2002, 660-667
25. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
26. Yeung Ch. K. Sreedhar B., Siho J. D. Y. i in., *Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study*, *BJU International* 2006 (97), 1069:1073

Wytyczne i rekomendacje

27. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających*

-
- substancję czynną desmopressinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego,*
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/171/ORP/U_305_20160801_opinia_a_232_desmopressinum_off_label.pdf (data dostępu: 15.02.2017 r.)
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2012 z dnia 13 lutego w sprawie utworzenia odrębnych grup limitowych dla donosowych postaci farmaceutycznych desmopresyny oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny,*
http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/Opinia_RP_1_1_2012.pdf
 (data dostępu: 15.02.2017 r.)
29. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Uchwała Rady Przejrzystości nr 195 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnych grup limitowych dla donosowych postaci farmaceutycznych desmopresyny oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny,*
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_17_195_RP_20120716_opinia_1_gr_limit_desmopresyna_UZUPELNIENIE.pdf (data dostępu: 15.02.2017 r.)
30. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania octanu desmopresyny (Minirin Melt®) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu,*
http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_17_9_25_2009_desmopresyna_Minirin_Melt.pdf (data dostępu: 15.02.2017 r.)
31. Baka-Ostrowska M., Apoznański W., Maternik M., Tkaczyk M., *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczującym 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.)
32. Baka-Ostrowska M., Apoznański W., Maternik M., Tkaczyk M., *Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczującym 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
-

-
33. Committee to Evaluate Drugs (CED) Ministry of Health and Long-Term Care Ontario, *Desmopressin oral disintegrating tablet (DDAVP Melt®), 60 mcg, 120 mcg*, May 2008
 34. 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.)
 35. ICCS, Neveus T., Eggert P., Evans J. i in., *Evaluation of and Treatment for Monosymptomatic Enuresis: A Standardization Document From the International Children's Continence Society*, The journal of urology 2010, 183: 441-447
 36. NICE, O'Flynn N., *Nocturnal enuresis in children and young people: NICE clinical guideline*, British Journal of General Practice 2011, 61: 360-362
 37. Scottish Medicines Consortium (SMC), NHS Scotland, *Desmopressin 120 mcg oral lyophilisate (DesmoMelt®), (No. 282/06)*, Ferring Pharmaceuticals Ltd Product Update 9 June 2006
 38. Scottish Medicines Consortium (SMC), NHS Scotland, *Desmopressin 240 mcg oral lyophilisate (DesmoMelt®), (No. 357/07)*, Ferring Pharmaceuticals Ltd Product Update 9 March 2007
-