



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Minirin Melt (desmopressinum)
we wskazaniu:

Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.7.2017

Data ukończenia: kwiecień 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAFP	American Academy of Family Physicians
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	Canadian Paediatric Society
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESPU	European Society for Paediatric Urology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICSS	International Children's Continence Society
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PIMN	pierwotne izolowane moczenie nocne
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSNZ	Paediatric Society of New Zealand
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTND	Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
PTUD	Polskie Towarzystwo Urologii Dziecięcej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	60
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	60
12.	Kluczowe informacje i wnioski	61
13.	Źródła.....	65
14.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.02.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4601.42.2017.JM

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068494;
 - Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068548;
 - Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068579;
- Wnioskowane wskazanie:

Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 rż z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Minirin Melt (desmopressinum), 60 mcg, 30 tabl. - ████████ PLN
- Minirin Melt (desmopressinum), 120 mcg, 30 tabl. - ████████ PLN
- Minirin Melt (desmopressinum), 240 mcg, 30 tabl. - ████████ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Ferring Lečiva a.s
K Rybniku 475
Jesenice u Prahy
252 42
Republika Czeska

Wnioskodawca

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Szamocka 8
01-748 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.02.2017, znak PLR.4601.42.2017.JM (data wpływu do AOTMiT 21.02.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068494;
- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068548;
- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068579.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.03.2017, znak OT.4350.7.2017.TI.2 i wezwany do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.04.2017 pismem z dnia 14.04.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

Przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej i ekonomicznej w zakresie całości dla porównania desmopresyny z alarmem wybudzeniowym (§ 4 i 5 Rozporządzenia).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068494; - Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068548; - Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068579.
Kod ATC	H01BA02 (wazopresyna i jej analogi)
Substancja czynna	Desmpresyna
Wnioskowane wskazanie	Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 rż z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
Dawkowanie	Stosowanie leku Minirin Melt w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u dzieci Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od dawki 120 mikrogramów. Lek podaje się podjęzykowo 1 raz na dobę przed snem. Jeśli ta dawka jest niewystarczająca, lekarz może zlecić zwiększenie dawki do 240 mikrogramów. Przyjmowanie płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed przyjęciem leku do 8 godzin po przyjęciu leku. Po trzech miesiącach leczenia lekarz powinien zlecić przerwanie podawania leku na co najmniej jeden tydzień i ocenić, czy dalsze leczenie jest konieczne. W razie wystąpienia 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. Jeśli w ciągu 4 tygodni po dobraniu właściwej dawki leku nie uzyskuje się właściwego działania klinicznego, należy przerwać leczenie.
Droga podania	<u>Sposób podania:</u> krążek liofilizatu należy umieścić pod językiem, gdzie lek rozpuszcza się bez potrzeby popijania wodą. <u>Wpływ jedzenia:</u> pokarm może zmniejszyć intensywność i czas działania przeciwdiuretycznego małych dawek desmopresyny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.

Źródło: Minirin Melt

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2012
Zarejestrowane wskazania do stosowania*	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Leczenie objawowe nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).

Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd.

Źródło: ChPL Minirin Melt

* Produkt leczniczy Minirin Melt refundowany jest również w ramach **wskazania pozarejestacyjnego**: monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie desmopresyny w ocenianym wskazaniu, ze względu na fakt iż wówczas uznano, że w interesie chorych należałoby bardziej wykorzystać środki publiczne do poprawy dostępności metod nefarmakologicznych.

Obwieszczeniem z dn. 28 sierpnia 2012 r. Ministerstwo Zdrowia wprowadziło na wykaz leków refundowanych preparat Minirin Melt we wskazaniu: „pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 rż z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego”.

W 2016 r. roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce desmopresyny we wskazaniu pozarejestacyjnym 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.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 232/2009 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 określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „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”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości 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</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Desmopresyna jest lekiem drugiego rzutu 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 o brzymimi kosztami, natomiast w interesie pacjentów leżałoby raczej wykorzystanie środków publicznych do poprawy dostępności metod nefarmakologicznych”.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Minirin Melt (desmopressinum), 60 mcg, 30 tabl. - PLN Minirin Melt (desmopressinum), 120 mcg, 30 tabl. - PLN Minirin Melt (desmopressinum), 240 mcg, 30 tabl. - PLN
-------------------------------------	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	W ramach istniejącej grupy limitowej: 78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny (grupa, w której lek jest obecnie refundowany).
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted content]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zawężona w stosunku do wskazania zarejestrowanego. Zawężenie obejmuje minimalny okres stosowania terapii wspomagająco-motywuującej jaki jest wymagany przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej desmopresyną (obecnie finansowane wskazania ograniczono koniecznością zastosowania wcześniejszej 3-miesięcznej terapii nefarmakologicznej, natomiast we wniosku refundacyjnym założono skrócenie tego czasu do 1 miesiąca)

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny z odpłatnością 30%).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Minirin Melt obejmują finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: 78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny (grupa, w której lek jest obecnie refundowany). Preparat Minirin Melt finansowany jest obecnie w ww. grupie limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Moczenie nocne jest to bezwiedne oddawanie moczu w nocy, zdarzające się u dziecka, które opanowało już trening czystości lub ukończyło 5 lat. Występuje u 16% dzieci do 5 r.ż., u 11 % dzieci do 7 r.ż., u 2–3 % nastolatków i u 1 % dorosłych. Ze statystyki wynika, że liczba moczących się maleje z wiekiem i to stało się przyczyną oczekiwania na samoistne ustąpienie moczenia nocnego, bez wdrażania jakiegokolwiek postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Stanowisko takie okazało się niesłuszne, kiedy stwierdzono, że wprawdzie ogólna liczba moczących się dzieci zmniejsza się z wiekiem, ale liczba moczących się intensywnie pozostaje niemal niezmienną.

Etiologia

Obserwowane jest rodzinne występowanie moczenia nocnego. Jeśli matka i ojciec moczyli się w dzieciństwie, to prawdopodobieństwo u dziecka wzrasta do 77%. Ryzyko spada do 43% w przypadku jednego rodzica dotkniętego tą dolegliwością i aż do 15%, jeśli żadne z rodziców nie moczyło się w nocy.

Mówiąc o „moczeniu nocnym” należy pamiętać, że sformułowanie to określa zjawisko, jakim jest bezwiedne zmoczenie łóżka podczas snu, natomiast nie definiuje patologii odpowiedzialnej za ten stan.

Czynnikiem determinującym wystąpienie moczenia jest zaburzenie równowagi pomiędzy objętością wydzielanego moczu a pojemnością pęcherza. Objętość wydzielanego moczu, u dziecka z prawidłową czynnością nerek, zależy od ilości przyjmowanych płynów oraz od poziomu hormonu antydiuretycznego (wazopresyna produkowana przez przysadkę mózgową). Pojemność pęcherza zależy od prawidłowego rozwoju i funkcjonowania wypieracza (mięsień stanowiący ścianę pęcherza) oraz zwieracza wewnętrznego (szyja pęcherza) i zwieracza zewnętrznego (przepona miednicza). Pojemność pęcherza może być obniżona z powodu wady anatomicznej samego pęcherza (np. zespół wynicowania i wierzchniactwa), ale częściej jest następstwem przerostu wypieracza spowodowanego obecnością przeszkody podpęcherzowej. Przerost jest wynikiem nadmiernej pracy mięśnia i świadczy o występowaniu przeszkody podpęcherzowej, która może mieć charakter anatomiczny (np. zastawki cewki, zwężenie ujścia zewnętrznego cewki) lub czynnościowy (np. brak korelacji zwieracz-wypieracz, brak relaksacji przepony miedniczej). Pokonywanie przeszkody prowadzi do zmian w strukturze kolagenu, powodując obniżenie pojemności i podatności pęcherza. Wyeliminowanie przeszkody jest warunkiem nie tylko ustąpienia moczenia, ale przede wszystkim prawidłowego funkcjonowania górnych dróg moczowych.

Zgodnie z wytycznymi International Children's Continence Society (ICCS) wyróżnia się dwa podstawowe typy moczenia nocnego:

- monosymptomatyczne moczenie nocne (monosymptomatic nocturnal enuresis)
- niemonosymptomatyczne moczenie nocne (nonmonosymptomatic nocturnal enuresis).

Monosymptomatyczne moczenie nocne (MMN), zwane dawniej pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, określa stan, w którym moczeniu nocnemu nie towarzyszą żadne inne objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Ten rodzaj moczenia należy podejrzewać u dziecka, które nigdy nie było suche w nocy lub ma wszystkie noce mokre, przez co najmniej 6 miesięcy. Według ICCS prawdziwie monosymptomatyczne moczenie nocne występuje u mniej niż połowy dzieci z moczeniem nocnym.

W patogenezie MMN wyróżnia się trzy podstawowe stany: poliuria nocna, nocna nadczynność wypieracza oraz podwyższony próg pobudliwości. Istotną rolę w etiologii poliurii nocnej pełni niedobór wazopresyny. Wiadomo, że w warunkach prawidłowych, w godzinach nocnych wzrasta wydzielanie wazopresyny, czego następstwem jest spadek produkcji moczu. Zaburzenie tego fizjologicznego cyklu prowadzi do poliurii nocnej. Stan ten należy odróżnić od poliurii występującej w cukrzycy lub w chorobie nerek. Znacznie częściej poliuria nocna jest następstwem wypijania zbyt dużej ilości płynów w godzinach wieczornych.

Nocna nadczynność wypieracza, to nieopohamowane skurcze pęcherza występujące w ciągu nocy. Ich przyczyna nie została dotąd poznana. Wiadomo jednak, że przy każdym skurczu wzrasta ciśnienie śródpęcherzowe, które podczas silnego skurczu może pokonać zwieracz i spowodować gwałtowne opróżnienie pęcherza.

Podwyższony próg pobudliwości sprawia, że mózg nie rozpoznaje zbyt słabego sygnału z wypełnionego pęcherza. Wielu rodziców zwraca uwagę na głęboki sen moczącego się dziecka i trudności z jego wybudzeniem. Podczas głębokiego snu czucie wypełnienia pęcherza jest obniżone, a gromadząca się duża ilość moczu może doprowadzić do bezwiednego opróżnienia pęcherza.

Istotną rolę w patogenezie moczenia nocnego odgrywają zaparcia i zaburzenia neuropsychiatryczne, wśród których na pierwszym miejscu znajduje się ADHD (attention deficit hyperactivity disorder).

Niemonosymptomatyczne moczenie nocne (NMMN) określa stan, w którym moczeniu nocnemu towarzyszą objawy dzienne pod postacią parć nagłych, popuszczania moczu, częstego oddawania małych porcji moczu itp. Przyczyną jest mała pojemność pęcherza i nadczynność wypieracza występująca na podłożu wady układu moczowego lub wady czy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, stąd określenie moczenie nocne wtórne. Rozpoznaje się je zwykle u dziecka, które miało suche noce, przez co najmniej 6 miesięcy, bez jakiegokolwiek leczenia.

Diagnostyka

Różnorodność czynników wpływających na zjawisko moczenia nocnego sprawia, że dobór odpowiedniej terapii musi być poprzedzony wnikliwą diagnostyką. Ogromną rolę we właściwym zdiagnozowaniu moczenia nocnego ma lekarz pediatra, do którego najczęściej rodzice zgłaszają problem po raz pierwszy. Najważniejszy jest odpowiednio zebrany wywiad, który powinien dotyczyć:

- okoliczności wystąpienia moczenia nocnego
- częstości mokrych nocy i intensywności moczenia
- występowania moczenia w rodzinie
- popuszczania moczu w ciągu dnia i obecności parć nagłych
- występowania zakażeń układu moczowego
- problemów neurologicznych
- zapańc
- ilości i pory przyjmowania płynów i wydalania moczu, tzw. dzienniczek mikcji.

Zapisy w dzienniczku mikcji powinny być prowadzone przez 48 godzin i być niezwykle rzetelne. Dla ich właściwej interpretacji konieczne jest wykonanie, co najmniej trzech zapisów w odstępach dwutrytygodniowych.

Badanie przedmiotowe musi obejmować dokładną inspekcję okolicy krzyżowo-ogonowej oraz zewnętrznych narządów płciowych, z badaniem czucia na kroczu. Konieczne są kilkakrotne badania moczu z oznaczeniem ciężaru właściwego w moczu dziennym i nocnym (pobranie moczu np. o godzinie 1-ej i 13-tej). U każdego dziecka należy wykonać badanie USG nerek i pęcherza z oceną zalegania moczu po mikcji oraz oceną stopnia wypełnienia jelita grubego.

W przypadku stwierdzenia zakażeń układu moczowego, współistnienia objawów dziennych, objawów neurologicznych czy nieprawidłowości w obrazie USG, konieczne jest rozszerzenie diagnostyki o badania radiologiczne i urodynamiczne.

Leczenie

Leczenie należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu przyczyny moczenia nocnego. Po pierwsze należy dążyć do wyeliminowania tej przyczyny.

Podstawową formą terapii jest modyfikacja zachowań i nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. Należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż płynów dotyczącą zarówno ilości, jak i pory przyjmowanych płynów. U dziecka z małą pojemnością czynnościową pęcherza (pojemność należna u dziecka do 12 r.ż. = wiek x 30 ml +30), terapię należy rozpocząć od powiększenia tej pojemności poprzez stopniowe wydłużanie odstępów pomiędzy mikcjami. Natomiast w przypadku przetrzymywania i zbyt rzadkiego oddawania moczu, terapia powinna polegać na świadomym zwiększeniu częstości mikcji.

Likwidacja zapańc i uregulowanie oddawania stolca jest niezbędne dla osiągnięcia efektu terapeutycznego u dziecka z moczeniem.

Inną nefarmakologiczną metodą leczenia moczenia nocnego jest alarm nocny. Ma on zastosowanie u dzieci z moczeniem nocnym i podwyższonym progiem pobudliwości. Budzi on dziecko natychmiast po tym jak pierwsze krople moczu pojawiają się na specjalnej wkładce lub na majteczkach połączonych z czujnikami. W ten sposób mózg zaczyna rozpoznawać słaby dotąd sygnał z wypełnionego pęcherza poprzez silny bodziec dźwiękowy. Z czasem szlak sygnału pęcherz-mózg wzmacnia się na tyle, że już bez alarmu mózg rozpoznaje sygnał z pęcherza i przerywa sen dziecka. Dziecko budzi się, kiedy ma wypełniony pęcherz i idzie oddać mocz. Terapia trwa minimum 10–12 tygodni i daje pozytywny efekt w 70% przypadków. Jest to terapia przeznaczona dla dobrze zmotywowanej i współpracującej rodziny.

W przeglądzie systematycznym literatury Perrin 2015, którego celem było porównanie skuteczności alarmu wybudzeniowego z leczeniem farmakologicznym (desmopresyna) u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym wykazano, że w dłuższej perspektywie terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje wyższą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny. Jednakże stosowanie alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością

dla pacjenta oraz wymaga większego wsparcia ze strony lekarza. Koszt alarmu wybudzeniowego waha się od 190 do 380 zł.

Farmakoterapia ma jednak swoje niekwestionowane miejsce w leczeniu moczenia nocnego, ale jej efektywność zależy od właściwego doboru leku, zależnie od przyczyny moczenia.

W leczeniu MMN spowodowanego poliurią nocną z niedoboru wazopresyny, lekiem z wyboru jest desmopresyna (syntetyczny analog wazopresyny). W trakcie stosowania desmopresyny ustąpienie moczenia lub wyraźną poprawę obserwuje się u około 70% leczonych dzieci. U 20–30% pacjentów uzyskuje się trwałe wyleczenie. Nawrót moczenia po 3–4 miesięcznej kuracji, nie należy traktować, jako niepowodzenie leczenia, a jedynie jako sygnał, że nie doszło jeszcze do osiągnięcia prawidłowego profilu dobowego zagęszczania moczu i kurację powinno się powtórzyć. W ostatnich latach ukazało się kilka prac, z których wynika, że im dłuższy okres leczenia desmopresyną, tym mniejsze ryzyko nawrotu moczenia nocnego.

Stosując farmakoterapię należy pamiętać, że niektóre dzieci z poliurią nocną mają także nadczynność wypieracza i właściwy efekt terapeutyczny można uzyskać dopiero po zastosowaniu skojarzonego leczenia: desmopresyna + oksybutynina.

Leki antycholinergiczne (oksybutynina, tolterodyna, propiweryna), redukując niepożądane skurcze wypieracza, zwiększają czynnościową pojemność pęcherza, dzięki czemu znajdują zastosowanie w leczeniu moczenia nocnego, szczególnie u dzieci z MMN spowodowanym nocną nadczynnością wypieracza oraz u dzieci z NMMN. Terapia preparatami antycholinergicznymi powinna być poprzedzona badaniem urodynamicznym, a w czasie jej trwania należy systematycznie kontrolować zaleganie moczu po mikcji.

Stosowana do niedawna imipramina, została całkowicie wycofana z terapii moczenia nocnego, ze względu na jej dużą kardiotoxyczość.

Od świadomości rodziców oraz wiedzy lekarza zależą losy moczającego się dziecka. Należy pamiętać, że u 20% dzieci z moczeniem nocnym występują wady i zaburzenia czynnościowe w obrębie układu moczowego i/lub układu nerwowego i tę grupę trzeba wydzielić spośród wszystkich moczających się dzieci.

Wczesne zdiagnozowanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala uchronić dziecko przed poważnymi zaburzeniami nie tylko w sferze emocjonalnej, ale czasem także zapobiec trwałemu uszkodzeniu pęcherza i nerek.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na potrzeby przygotowania niniejszej analizy weryfikacyjnej, AOTMiT uzyskała dane od NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym i współistniejącym wg kodu ICD-10: N39.4 (inne określone nietrzymanie moczu), stosujących poszczególne opakowania Minirin Melt w latach 2012-2016. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. L. pacjentów z rozpoznaniem N39.4 stosujących Minirin Melt

I. pacjentów	rok				
	2012	2013	2014	2015	2016
5909990068494	2407	3069	3698	3703	3831
5909990068548	2278	3517	4471	4824	4944
5909990068579	-	-	68	331	549

Źródło: dane NFZ

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia monosymptomatycznego moczenia nocnego.

Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi, leczenie pacjentów z pierwotnym monosymptomatycznym moczeniem nocnym należy zawsze rozpocząć od stosowania terapii motywująco-wspomagającej, trwającej przez cały okres leczenia i mającej na celu zmianę nieprawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu. Terapia wspomagająco-motywuująca polega także na udzielaniu informacji

rodzicom i dzieciom, wspieraniu i wzmacnianiu motywacji dziecka. W przypadku niepowodzenia tego rodzaju terapii, zaleca się rozpoczęcie stosowania farmakoterapii (desmopresyna) lub alarmu wybudzeniowego.

Zalecenia NICE wskazały, że alarm wybudzeniowy i desmopresyna są równie skuteczne w leczeniu monosymptomatycznego moczenia nocnego i powinny być oferowane w oparciu o preferencje rodziny. Rekomendowany jest również schemat, w którym po desmopresynę stosuje się po niepowodzeniu alarmu wybudzeniowego. Podkreślano też, że alarm wybudzeniowy charakteryzuje się niższym odsetkiem nawrotów w porównaniu do desmopresyny.

Wytyczne NICE i CPS 2016 zwracają również uwagę, że terapia farmakologiczna z użyciem desmopresyny znajduje szczególne zastosowanie w specjalnych sytuacjach, tj., gdy dziecko spędza noc poza domem lub gdy użycie alarmu wybudzającego jest niepraktyczne oraz gdy leczenie ukierunkowane jest na szybkie uzyskanie efektu.

Zalecenia odnośnie czasu stosowania terapii wspomagająco motywującej odnaleziono w polskich wytycznych PTUD/PTND 2012, które ocenę skuteczności stosowania reżimu płynowego zalecają po 1 miesiącu, a także w w wytycznych AAAP 2008, które za skuteczność terapii behawioralnej uznają brak moczenia utrzymującego się przez 14 kolejnych nocy w przez okres 16 tygodni.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 27-28.03.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTUD/PTND 2012</p> <p>Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej powołana przez Ministerstwo Zdrowia¹</p> <p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczącym się w nocy.</p> <p>Polska</p>	<p>1. Objawy dzienne oraz zaparcia, towarzyszące moczeniu nocnemu, leczy się w pierwszej kolejności.</p> <p>2. Monosymptomatyczne moczenie nocne leczy się w następujący sposób: postępowaniem i leczeniem obejmuje się całą rodzinę chorego dziecka; leczenie prowadzi się w dwóch etapach: a) I etap obejmuje postępowanie wspomagające i motywujące. Rozpoczyna się zastosowaniem reżimu płynowego polegającego na ograniczeniu spożywania płynów wieczorem oraz wprowadzeniu zakazu spożywania płynów w nocy. Szczególną uwagę należy zwrócić na rodzaj przyjmowanych płynów. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Czas, od którego należy stosować ograniczenia płynowe, oraz ilość płynu, ustala się po przeanalizowaniu dzienniczka mikcji, b) II etap obejmuje podawanie leków lub stosowanie alarmu wybudzeniowego; brak efektów terapeutycznych po zastosowaniu leczenia, o którym mowa w pkt 2, stanowi wskazanie do skierowania pacjenta 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.</p> <p>3. Postępowanie wspomagające i motywujące trwa przez cały okres leczenia i ma na celu zmianę nieprawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. W trakcie postępowania zwraca się uwagę na eliminację poczucia winy u dziecka oraz kar, jeżeli były stosowane.</p> <p>4. W leczeniu zaparć w pierwszej kolejności wdraża się zalecenia dietetyczne oraz środki zmiękczające stolec.</p> <p>5. 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.</p> <p>6. Skuteczność stosowania reżimu płynowego, ocenia się po 1 miesiącu, na podstawie kalendarza moczenia nocnego.</p> <p>7. Stosowaną formą leczenia może być alarm wybudzeniowy. Istotą takiego leczenia jest zamiana niekontrolowanego moczenia nocnego na kontrolowane oddawanie moczu w nocy (nokturia). W chwili</p>

¹ <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/zdrowie-matki-i-dziecka/zalecenia-konsultantow-krajowych-w-zakresie-zdrowia-matki-i-dziecka/> [dostęp: 07.04.2017]

	<p>pojawienia się pierwszej kropli moczu alarm dźwiękowy ma za zadanie obudzić dziecko, które powinno dojść do toalety i świadomie oddać mocz.</p> <p>Terapia alarmem, stosowana łącznie z reżimem płynowym, trwa nieprzerwanie co najmniej przez 3 miesiące. Po tym okresie ocenia się efekty leczenia na podstawie kalendarza moczenia nocnego. W przypadku 14 następujących po sobie suchych nocy można odstąpić od stosowania reżimu płynowego, a w przypadku kolejnych 30 suchych nocy terapię uznaje się za zakończoną.</p> <p>8. 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.</p> <p>Podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku formy „melt” (podjęzykowo), należy rozpoczynać od dawki 120 mcg/dobę, w jednej dawce, na 30-60 min przed zaśnięciem. Dawkę można zwiększyć bezpiecznie do 240 mcg/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. <p>W przypadku oporności na powyższe dawkowanie, należy przekazać chorego do dalszego leczenia specjalistycznego.</p> <p>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.</p> <p>9. 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%.</p> <p>10. Przed każdym kolejnym etapem leczenia lekarz określa skuteczność dotychczas stosowanej terapii. Skuteczność terapii ocenia się według następującej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sukces terapeutyczny – całkowite ustąpienie objawów lub maksymalnie jeden epizod moczenia nocnego w miesiącu; 2) dobra odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy o 90%; 3) częściowa odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy od 89% do 50%; 4) brak odpowiedzi na leczenie – zmniejszenie liczby mokrych nocy mniejsze niż 50%. <p>Postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie pierwszego rzutu charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną, jednakże po zaprzestaniu leczenia istnieje dość wysoka skłonność do nawrotu dolegliwości. W przypadku desmopresyny sięga ona 50-60%, w przypadku alarmu podobnie, choć istnieją doniesienia o niższym odsetku nawrotów. 2. Stosując farmakoterapię należy pamiętać, że niektóre dzieci z poliurią nocną mają także nadczynność wypieracza i właściwy efekt terapeutyczny można uzyskać dopiero po zastosowaniu skojarzonego leczenia: desmopresyna + oxybutynina. O wdrożeniu takiego leczenia powinien zdecydować urolog dziecięcy lub nefrolog dziecięcy. 3. Planując kolejne etapy leczenia należy pamiętać, że po upływie kilku, do kilkunastu miesięcy może zmienić się odpowiedź kliniczna i można zastosować ponownie to samo postępowanie z potencjalnie większą skutecznością. 4. Jeśli leczenie pierwszego rzutu nie przynosi pożądanego efektu dalsze postępowanie powinno być prowadzone w ośrodku specjalistycznym.
<p>CPS 2016 (Canadian Paediatric Society) Kanada Leczenie pierwotnego moczenia nocnego u dzieci.</p>	<p>Postępowanie motywujące i wspomagające</p> <p>Zaleca się wyjaśnić dziecku cel terapii, jakim jest wstawanie w nocy i korzystanie z toalety.</p> <p>Zaleca się ocenić dostępność korzystania z toalety dla dziecka.</p> <p>Zaleca się unikania napojów bogatych w kofeinę oraz nadmiaru spożywanych płynów w godzinach wieczornych.</p> <p>Zaleca się opróżnianie pęcherza u dziecka bezpośrednio przed spoczynkiem nocnym.</p> <p>Zaleca się zrezygnowanie ze stosowania pieluch u dziecka.</p> <p>Zaleca się włączanie dziecka w obowiązki związane ze sprzątnięciem łóżka, zmianą pościeli, itp. o ile nie jest to odbierane przez dziecko, jako kara.</p> <p>Zaleca się wspierania poczucia własnej wartości u dziecka.</p> <p>Dzieci, u których moczenie nocne nie jest stresujące nie powinny otrzymywać leczenia. Rodzice powinni zostać poinformowani w zakresie eliminacji poczucia winy u dziecka oraz nie stosowaniu kar (BIII).</p>

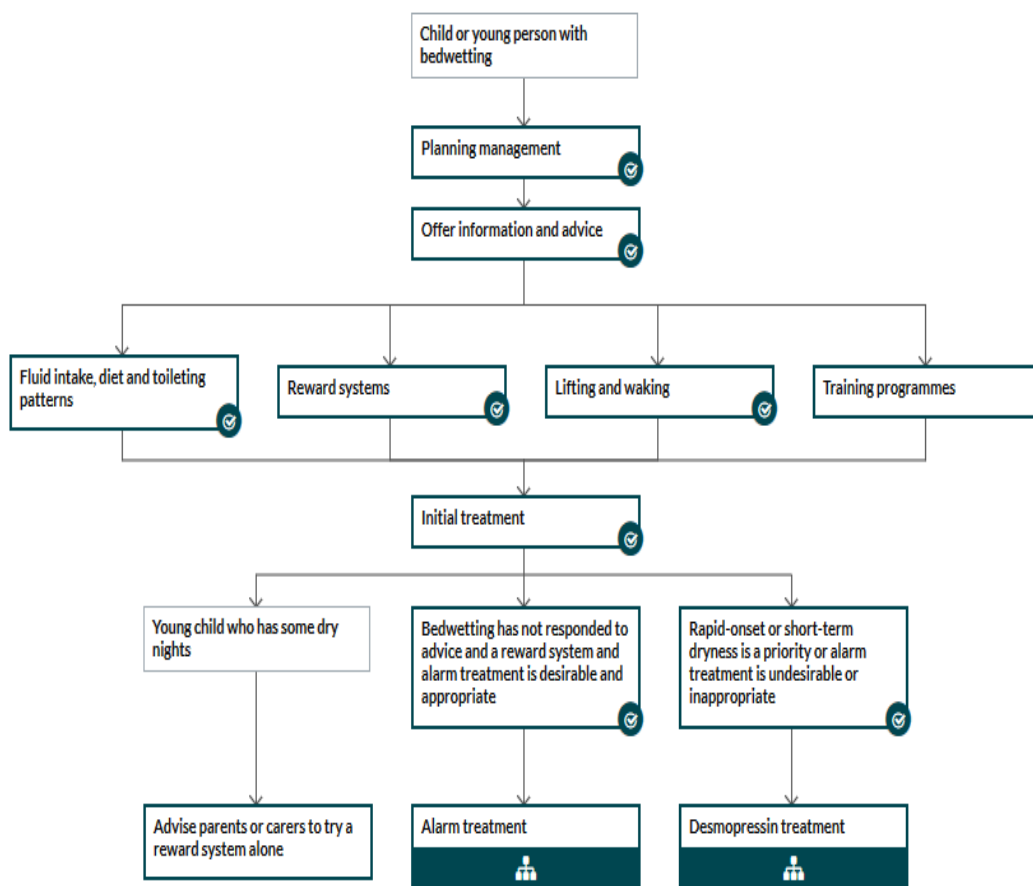
	<p>Najwyższą efektywność terapii wykazało stosowanie alarmu wybudzającego, w długim okresie obserwacji zniesienie objawów moczenia nocnego uzyskano u mniej niż 50% pacjentów. Alarm wybudzający powinien być stosowany w terapii dzieci starszych pochodzących z rodzin o wysokiej motywacji (AI).</p> <p>Terapia farmakologiczna z użyciem desmopresyny znajduje sytuacje w specjalnych sytuacjach, tj., gdy dziecko spędza noc poza domem lub gdy użycie alarmu wybudzającego jest niepraktyczne (AI). Należy pamiętać, aby w trakcie przyjmowania desmopresyny ograniczyć spożywanie płynów na 1 godzinę przed przyjęciem leku oraz przez 8 godzin później. W przypadku pacjentów opornych na leczenie dopuszcza się stosowanie imipraminy, jednakże należy pouczyć rodziców o niebezpieczeństwie przedawkowania leku.</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Leczenie monosymptomatycznego moczenia nocnego powinno być prowadzone w sposób pozwalający na minimalizację wpływu na psychikę dziecka. System nagradzania dziecka i prowadzenia do toalety bez pełnego wybudzenia nie jest rutynowo zalecany (I).</p> <p><u>Metodologia wytycznych:</u> Siła i jakość rekomendacji zostały ocenione w skali: I – dowody na podstawie wyników metaanaliz RCT, lub co najmniej jednego RCT, II-1 – dowody na podstawie, co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną (nie RCT), II-2 – dowody na podstawie, co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, II-3 – dowody na podstawie badań niekomparatywnych, rejestrów pacjentów, III – opinie eksperckie; A – silna rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości (RCT), B – rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej jakości, C – rekomendacja wydana pomimo bezpośrednich dowodów skuteczności, oraz przy sprzecznych dowodach jakości, D – istnieją niskiej jakości dowody przeciwko rekomendowanej interwencji, E – istnieją dowody wysokiej jakości przeciwko rekomendowanej interwencji, F – nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby wydać rekomendację</p>
<p>NICE 2010/2012/2017 (National Institute for Health and Care Excellence)</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Zalecenia NICE w zakresie terapii moczenia nocnego u dzieci i młodych osób.</p>	<p>Nie należy ograniczać spożycia płynów u pacjentów w ciągu dnia.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii moczenia nocnego, zachęcaj dziecko do regularnego korzystania z toalety w ciągu dnia (4–7 razy dziennie, w tym tuż przed udaniem się na spoczynek nocny).</p> <p>W przypadku starszych dzieci i młodych dorosłych zaleca się nagradzanie postępowania zgodnego z ustalonymi zasadami, np. korzystanie z toalety przed snem, picie rekomendowanych objętości płynów w ciągu dnia, branie leków, pomoc w zmianie pościeli, a nie „suchych nocy”.</p> <p>Budzenie, ani prowadzenie dziecka do toalety w ciągu nocy nie wpływa na długofalowe ograniczenie moczenia nocnego.</p> <p>Budzenie dziecka w ciągu nocy może stanowić wspomagającą terapię krótkoterminową, np. w czasie wakacji lub podczas nocowania poza domem.</p> <p>Młodzi dorośli, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie mogą odnieść korzyść ze stosowania alarmu nocnego, w celu skorzystania z toalety w nocy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania treningów wstrzymywania moczu lub przerywania mikcji, gdyż nie wykazały one skuteczności leczenia.</p> <p>Zaleca się stosowanie alarmu nocnego u dzieci i młodych dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dotyczące zaleceń w zakresie ilości spożywanych płynów, częstotliwości korzystania z toalety, z wyłączeniem pacjentów, którzy odmawiają tej metody leczenia lub metoda nie jest optymalna w opinii lekarza.</p> <p>Skuteczność alarmu należy ocenić po 4 tygodniach i kontynuować leczenie, jeśli dziecko lub młoda osoba wykazują wczesne objawy odpowiedzi na leczenie. Przerwać leczenie należy tylko wtedy, gdy nie ma wczesnych oznak odpowiedzi.</p> <p>Jeśli terapia wybudzeniowa nie przynosi efektów, zaleca się dodanie do terapii, leczenia desmopresyną. W przypadku, gdy dziecko lub rodzice nie wyrażają zgody na dalsze stosowanie alarmu wybudzeniowego, zaleca się stosowanie wyłącznie desmopresyny.</p> <p>Desmopresyna ponadto zaleca jest w przypadku, gdy leczenie ukierunkowane jest na szybkie uzyskanie efektu. Alarm wybudzeniowy i desmopresyna są również skuteczne w leczeniu pierwszej linii i powinny być oferowane w oparciu o preferencje rodziny (pomimo, że częstość nawrotu po zastosowaniu desmopresyny jest wyższa). Powyższą rekomendację oparto na badaniach bezpośrednio porównujących desmopresynę z alarmem wybudzeniowym u pacjentów z pierwotnym moczeniem nocnym (Kwak 2010, Evans 2011). W badaniach wykazano brak istotnych statystycznie różnic w redukcji „mokrych nocy” pomiędzy porównywanymi ramionami, stosowanymi zarówno w I jak i w II linii leczenia. Zaobserwowano ponadto, że wśród dzieci, które uzyskały pełną odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, u 50% pacjentów leczonych desmopresyną nastąpił nawrót choroby po 12 tygodniach od zakończenia leczenia w porównaniu z 12% wskaźnikiem nawrotu po leczeniu alarmem wybudzeniowym.</p>

Dowody wskazują także, że po niepowodzeniu leczenia alarmem wybudzeniowym w pierwszej linii, leczenie desmopresyną może być skuteczne

Alarm wybudzeniowy jako leczenie II linii po niepowodzeniu desmopresyny może być potencjalnie skuteczną sekwencją terapii.

W przypadku braku odpowiedzi na terapię skojarzoną desmopresyną oraz alarmem wybudzeniowym zaleca się ponowną diagnostykę pacjenta u lekarza specjalisty. Rozważyć można leczenie lekami antycholinergicznymi, w tym tolterodyna lub oksybutyniną w skojarzeniu z desmopresyną.

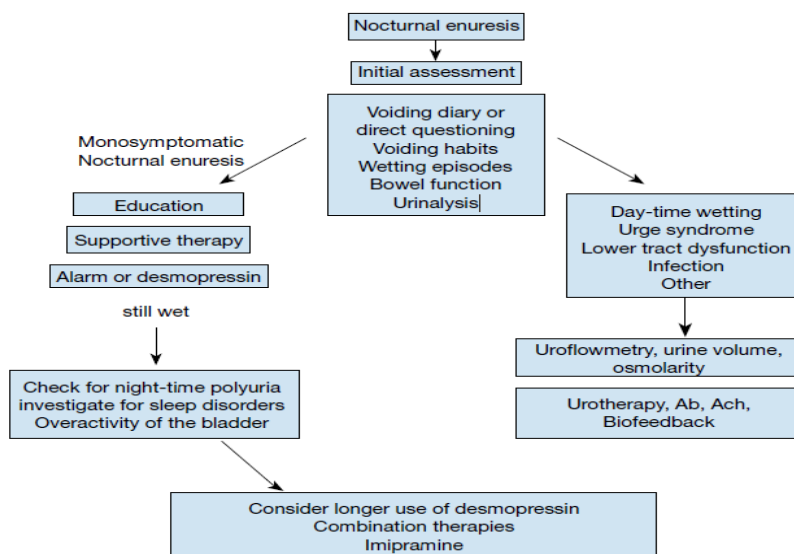
W przypadku braku skuteczności ww. leczenia, można rozważyć terapię imipraminą, lecz jedynie w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu nieodpowiadającego na leczenie moczenia nocnego.



Rys. 1. Planowanie i wstępne leczenie moczenia nocnego u dzieci i młodzieży (NICE 2017) [http://pathways.nice.org.uk/pathways/bedwetting-in-children-and-young-people]

<p>ESPU/EAU 2015 (European Society for Paediatric Urology i European Association of Urology)</p> <p>Europa</p> <p>Wytyczne postępowania w schorzeniach z zakresu urologii dziecięcej.</p>	<p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <p>Zaburzenia rytmu dobowego odgrywają główną rolę w patofizjologii moczenia nocnego (1A).</p> <p>Leczenie nie jest konieczne u młodszych dzieci (poniżej 5 roku życia), u których możliwe jest spontaniczne wyleczenie (2A).</p> <p>Dzienniczek mikcji oraz ankiety kwestionariuszowe powinny być stosowane w celu wykluczenia objawów dziennych (2A).</p> <p>Badanie moczu jest wskazane, w celu wykluczenia obecności zakażeń lub potencjalnych innych przyczyn moczenia nocnego, takich jak moczówka prosta (2B).</p> <p>Środki wspomagające mają ograniczoną skuteczność, i powinny być stosowane w terapii złożonej, leczenie farmakologiczne oraz stosowanie alarmów wykazują najwyższą skuteczność (2B).</p> <p>Terapia z użyciem alarmu wybudzeniowego rekomendowana jest, jako najbardziej skuteczna w zaburzeniach wybudzeń i odznacza się niskim odsetkiem nawrotu choroby. Terapia z użyciem alarmu może powodować problemy ze stosowaniem się do leczenia, z uwagi na obciążenie całej rodziny (1B).</p> <p>Leczenie desmopresyną wykazało skuteczność w leczeniu nocnej diurezy. Odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie wyniósł 70%, jednakże terapia wiąże się z wysokim odsetkiem nawrotów (1A).</p> <p>Strukturalne odstawianie desmopresyny zmniejsza szybkość nawrotu (1A).</p>
--	---

Wybór metody leczenia powinien być dokonany w oparciu o konsultacje z rodzicami. Rodzice powinni być poinformowani o dostępnych formach leczenia, ich wadach i zaletach obu terapii (4B).



Rys. 2. Ocena i leczenie moczenia nocnego (ESPU 2015)

Metody leczenia wspomagającego

W pierwszej kolejności należy wprowadzić poradnictwo, udzielanie informacji, pozytywne wzmocnienie, wzmożenie (i wspieranie) motywacji dziecka. Należy przeanalizować sposoby żywienia i picia, zwiększając normalne spożycie płynów w ciągu dnia i zmniejszanie spożycie płynów w godzinach przed snem. Skuteczne okazuje się też prowadzenie wykresu przedstawiającego mokre i suche noce. W badaniach wykazano, że proste interwencje behawioralne okazują się być skuteczne, jednak inne sprawdzone terapie, takie jak alarmy wybudzeniowe i tricykliczne leki przeciwdepresyjne są bardziej skuteczne (1a, A)

Alarmy wybudzeniowe

Leczenie alarmowe jest najlepszą formą leczenia dla dzieci z moczeniem nocnym związanym z zaburzeniami wybudzeń (1A). Początkowy wskaźnik sukcesu wynoszący 80% jest realistyczny, przy małej częstotliwości nawrotu, zwłaszcza gdy diureza nocna nie jest zbyt wysoka, a pojemność pęcherza moczowego nie jest zbyt niska.

Leczenie farmakologiczne

W przypadku wysokiej diurezy nocnej zastosowanie desmopresyny (DDAVP) pozwala uzyskać skuteczność rzędu 70%. Desmopresyna stosowana jest w postaci tabletek (200-400 µg) lub jako podjęzykowy liofilizat doustny (120-240 µg). Aerosol donosowy nie jest zalecany ze względu na zwiększone ryzyko przedawkowania (1A). Częstość nawrotu po odstawieniu DDAVP jest wysoka, jednak forma wycofania strukturalnego wykazała niższe szybkości nawrotu (1A). W przypadku małej pojemności pęcherza moczowego możliwe jest leczenie środkami spazmolitycznymi lub przeciwcholinergicznymi, jednakże, gdy leki te są konieczne, postać moczenia nocnego nie jest już uważana za monosymptomatyczną.

Metodologia wytycznych: Siła i jakość rekomendacji: 1a – dowody na podstawie wyników metaanaliz RCT, 1b – dowody na podstawie co najmniej jednego RCT, 2a – dowody na podstawie co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania z grupą kontrolną (nie RCT), 2b – dowody na podstawie co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, 3 – dowody na podstawie badań niekomparatywnych, 4 – opinie eksperckie; A – silna rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości (RCT), B – rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej jakości, C – rekomendacja wydana pomimo bezpośrednich dowodów skuteczności.

<p>AAFP 2008 (American Academy of Family Physicians)</p> <p>Diagnostyka i leczenie moczenia nocnego.</p> <p>USA</p>	<p>Kluczowe rekomendacje:</p> <p>Leczenie pierwotnego moczenia nocnego rozpoczyna się od edukacji dziecka oraz rodziców w zakresie problemu zdrowotnego, objawów dzienne powinny być możliwie szybko zidentyfikowane oraz wyleczone przed rozpoczęciem terapii objawów nocnych (C).</p> <p>Jeżeli moczenie nocne nie wywołuje u dziecka nasilenia stresu, leczenie nie jest konieczne. Rodzice powinni zostać poinformowani o stanie psychicznym dziecka oraz powinni uzyskać poradę w zakresie eliminacji poczucia winy, zawstyżenia u dziecka oraz eliminacji karania (C).</p> <p>Alarm wybudzeniowy jest skuteczny u dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym, utrwalenie efektu leczenia np. poprzez zwiększanie ilości spożytych płynów w godzinach wieczornych mające na celu powiększenie objętości pęcherza moczowego powinno być stosowane po uzyskaniu pozytywnych efektów leczenia obejmujących uzyskanie, co najmniej 14 kolejnych suchych nocy (A).</p> <p>Trening suchego łóżka oraz trening pęcherza w monoterapii nie są zalecane w leczeniu pierwotnego moczenia nocnego (B).</p> <p>Leki antycholinergiczne są użyteczne w terapii dzieci z ograniczoną objętością pęcherza moczowego wywołaną nadaktywnością wypieracza, u których występuje moczenie dzienne lub, które nie odpowiadają na leczenie desmopresyną (B).</p> <p>Desmopresyna wykazuje się najwyższą skutecznością u dzieci z objawami monosymptomatycznego moczenia nocnego wywołanego nocną poliurią oraz prawidłową objętością pęcherza moczowego (A).</p> <p>Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć u dzieci w wieku 7 lat i starszych tylko w przypadku niepowodzenia terapii nefarmakologicznej. Dzieci, które nie reagują na jeden lub więcej metod leczenia, mogą korzystać ze zintegrowanych strategii leczenia (np. łączenie leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego lub terapii farmakologicznych).</p> <p>Leczenie nefarmakologiczne powinno być stosowane u dzieci, które są w stanie stosować się do programu leczenia i są do tego zmotywowane, dlatego rzadko jest zalecane u dzieci poniżej 7 r.ż. Program leczenia nefarmakologicznego może trwać kilka miesięcy zanim odniesie sukces. Leczenie jest uważane za skuteczne, gdy dziecko osiąga gdy brak moczenia utrzymuje się przez 14 kolejnych nocy w przez okres 16 tygodni.</p> <p>Terapia motywacyjna obejmuje zapewnienie wsparcia emocjonalnego, wyeliminowanie poczucia winy i zachęcanie dziecka do wzięcia odpowiedzialności za moczenie i udział w leczeniu. Proste interwencje behawioralne obejmują wybudzanie dziecka zwykle związanych z moczeniem, dodatnie wzmocnianie pożądanых zachowań (np. nagradzania okresów bez moczenia); trening pęcherza moczowego oraz zminimalizowanie spożycie płynów i kofeiny przed snem.</p> <p>Należy stosować najniższą skuteczną dawkę desmopresyny. Leczenie podtrzymujące co najmniej przez cztery do sześciu tygodni i powolne stopniowe zmniejszenie dawki w okresie od sześciu do siedmiu miesięcy zmniejsza liczbę nawrotów po odstawieniu terapii.</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapią behawioralną można stosować również alarmy wybudzeniowe, z czujnikiem wilgoci w białej lub podkładce. Większość dzieci potrzebuje od 6 do 16 tygodni leczenia.</p> <p><u>Metodologia wytycznych:</u> Jakość dowodów została oceniona w skali SORT: A – wysokiej jakości spójne dowody skuteczności, B – dowody skuteczności umiarkowanej jakości lub niespójne, C – dowody oparte o konsensus ekspertów, praktykę kliniczną, opinie eksperckie, serie przypadków, lub sprzeczne dowody skuteczności</p>
<p>PSNZ 2005 (Paediatric Society of New Zealand)</p> <p>Moczenie nocne – wytyczne Towarzystwa Pediatricznego.</p> <p>Nowa Zelandia</p>	<p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <p>Dzienne objawy moczenia powinny być rozwiązane przed przystąpieniem do terapii moczenia nocnego (B).</p> <p>Leczenie nie jest zlecane w przypadku, gdy rodzice nie uznają moczenia nocnego u dziecka za uciążliwe oraz u dzieci poniżej 7 r.ż. (BP).</p> <p>Należy stosować terapię wspomagającą opartą o edukację rodziców w zakresie choroby oraz zapobiegania karaniu dzieci za przypadki moczenia nocnego (B).</p> <p>Terapie podstawowe:</p> <p>Terapie behawioralne z użyciem nagród powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem stosowania alarmów wybudzeniowych lub terapii farmakologicznej (B)</p> <p>Należy wypróbować stosowanie dziennika z prostymi zasadami działania i nagrodami (B)</p> <p>Można stosować program kontrolowanego wybudzania dziecka w nocy (B)</p> <p>Podnoszenie (przenoszenie śpiącego jeszcze dziecka w miejsce gdzie powinno oddać mocz) należy zastąpić programem kontrolowanego wybudzania (C)</p> <p>Trening trzymania moczu nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia (B).</p> <p>Zaleca się unikanie napojów kofeinowych w godzinach poprzedzających sen (B).</p> <p>Trening suchego łóżka nie jest zalecany w pierwszej linii leczenia (B).</p> <p>Zaleca się równoczesne leczenie zapać (B)</p> <p>Interwencje oparte o alarm wybudzeniowy:</p>

<p>Zaleca się stosowanie alarmu wybudzeniowego w leczeniu moczenia nocnego (A).</p> <p>Zaleca się zachęcanie dzieci do spożywania większej objętości płynów w godzinach poprzedzających sen, jeśli uzyskano brak moczenia nocnego przez kolejnych 14 nocy (B).</p> <p>System alarmu wybudzeniowego powinien być stosowany u dzieci z nawracającym moczeniem nocnym (A).</p> <p>Interwencje farmakologiczne:</p> <p>Desmopresyna jest zalecana do stosowania u dzieci, podczas nocy spędzanych poza domem (np. wycieczki szkolne) (A).</p> <p>Zaleca się stosowanie najniższej skutecznie działającej dawki desmopresyny (B).</p> <p>Zaleca się obniżenie spożycia płynów w godzinach wieczornych podczas stosowania desmopresyny (B).</p> <p>Desmopresyna rekomendowana jest w leczeniu skojarzonym z alarmem wybudzeniowym, jeśli zachodzi taka potrzeba (C)</p> <p>Rekomenduje się prowadzenie leczenia u lekarza specjalisty, w przypadku gdy konieczne jest długoterminowe przyjmowanie desmopresyny (BP)</p> <p>Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nie powinny być stosowane w leczeniu moczenia nocnego (A).</p> <p>Inne leki niż desmopresyna nie są zalecane w pierwotnej terapii moczenia nocnego (B).</p> <p>Oksybutynina może być stosowana u pacjentów z zaburzeniami działania pęcherza moczowego oraz pacjentów nieodpowiadających na leczenie desmopresyną (B).</p> <p>Inne terapie:</p> <p>Psychoterapia powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami o naturze psychologicznej (B).</p> <p>Interwencja chirurgiczna w zakresie udrożnienia górnych dróg oddechowych może wykazywać skuteczność w terapii moczenia nocnego (C).</p> <p>Dzieci powyżej 7 roku życia mogą wykorzystywać w leczeniu elementy autosugestii (B).</p> <p>Zaleca się postępowanie dietetyczne ubogie w wapń u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (B).</p> <p>Jeśli to możliwe, zaleca się stosowanie laserowej akupunktury w terapii moczenia nocnego (B).</p> <p>Metodologia wytycznych: Jakość dowodów i rekomendacji została oceniona zgodnie ze skalą SIGN: 1++ – wysokiej jakości dowody skuteczności oparte o metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, lub RCT wysokiej jakości o bardzo niskim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 1+ – umiarkowanej jakości dowody skuteczności oparte o metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, lub RCT wysokiej jakości o niskim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 1- – metaanalizy oraz przeglądy systematyczne RCT i RCT o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną, kohortowych; 2+ – wysokiej jakości badania z grupą kontrolną, kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 2- – badania z grupą kontrolną, kohortowe o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 3 – serie przypadków, opisy przypadków; 4 – opinie eksperckie. Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta o dowody jakości 1++ lub 1+; B – rekomendacja oparta o dowody 2++, lub ekstrapolację wyników z badań o poziomie jakości 1++ lub 1+; C – rekomendacja oparta o dowody 2+, lub ekstrapolację wyników z badań o poziomie jakości 2++; D – rekomendacja oparta o dowody 3 lub 4, lub ekstrapolację wyników z badań o poziomie jakości 2+. Ponadto oznaczono rekomendacje, które uznano za najlepszą praktykę kliniczną – BP (Best Practice)</p>
--

<p>ICCS 2010 (International Children's Continence Society)</p> <p>Diagnostyka i leczenie monosymptomatycznego moczenia u dzieci</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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 i 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).</p> <p>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 pozbywanie się zaparc (Poziom dowodów: Ia).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>W przypadku niepowodzenia jednej z powyższych metod, należy rozważyć u chorego rozpoczęcie terapii drugą opcją.</p> <p>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.</p> <p>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, podwyższony ryzykiem kardiotoxyczności oraz ryzykiem śmiertelnego przedawkowania.</p> <p>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 kardiotoxyczności (Poziom dowodów: IV).</p>
---	--

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		
Interwencje obecnie stosowane	<p>- postępowanie wspomagające (w tym ograniczenie i zmiana jakościowa spożywanych wieczorem płynów, oddawanie moczu przed snem) i motywujące (w tym prowadzenie kalendarza moczenia, oddziaływanie psychoterapeutyczne)- prawdopodobnie metoda stosowana u ok. 100% pacjentów ale o ograniczonej skuteczności</p> <p>- alarm wybudzeniowy- prawdopodobnie technologia stosowana w Polsce u ok. 10% moczających się w nocy- dobra skuteczność ale u pacjentów, którzy wybudzają się pod wpływem alarmu.</p>	Większość pacjentów dobrze reaguje na Minirin Melt 120 mcg jest to ok 90%, Minirin Melt 240 mcg ok 2%, Minirin Melt 60 mcg ok 8%.
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	Nie jest mi znana taka technologia.	-
Interwencje najtańsze	Najtańsza <u>aktywna</u> technologia we wnioskowanym wskazaniu to alarm wybudzeniowy, jednak jest skuteczna przede wszystkim u dzieci budzących się pod wpływem alarmu generowanego przez urządzenie.	Pieluchomajtki i podkłady, choć są nier refundowane dla pacjentów tej grupy.
Interwencje najskuteczniejsze	Na podstawie danych literaturowych najskuteczniejszą w okresie krótkoterminowym technologią we wnioskowanym wskazaniu jest desmopresyna- ustąpienie lub istotne zmniejszenie epizodów moczenia u ok. 70% leczonych, jednak jej długotrwałą efektywność ogranicza znaczny odsetek nawrotów po odstawieniu, sięgający 60-70%. Lepszą skutecznością w odniesieniu do długotrwałego efektu terapeutycznego cechuje się alarm wybudzeniowy o ile dziecko wybudza się pod jego wpływem, jest silnie zmotywowane, rodzice są kooperatywni i nie liczą na szybki efekt takiego postępowania. Własne doświadczenia wskazują, że ma to miejsce jedynie u ok. 10% pacjentów.	Najskuteczniejsza metoda to Minirin.
Interwencje zalecane przez wytyczne	Obecnie w/w aktywne technologie (desmopresyna, alarm wybudzeniowy) stosowane w Polsce w omawianym wskazaniu są wobec siebie alternatywne. U wszystkich rekomendowane jest postępowanie behawioralne (wspomagające i motywacyjne).	Rekomendowany Minirin
3 miesięczna terapia motywująca i wspomagająca jest równie skuteczna co trwająca 1 miesiąc	Na podstawie doświadczeń własnych wydaje się, że dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji.	Wg mojej oceny tak
Uzasadnienie kliniczne dot. wydłużenia terapii motywującej i wspomagającej z 1 mies. do 3 mies.	Nie sądzę	Nie ma takiego uzasadnienia. Dzieci > 6 rż. Z MN są tak zmotywowane, że już po m-cu widzimy, czy pacjent jest w stanie utrzymać dyscyplinę w trakcie leczenia.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Wskazanie refundacyjne preparatu Minirin Melt (desmopressinum) to

- pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 rż z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności **3-miesięcznego** postępowania wspomagającego i motywującego.
- moczówka prosta przysadkowa.

W ramach wskazań pozarejestacyjnych objęta refundacją jest populacja z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym: pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3- miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny								
Desmopressinum, Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg	30 szt.	5909990068494	75,49	79,26	91,69	87,48	30%	30,45
Desmopressinum, Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg	30 szt.	5909990068548	150,97	158,52	174,95	174,95	30%	52,49
Desmopressinum, Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg	30 szt.	5909990068579	304,99	320,24	340,67	340,67	30%	102,2

UCZ – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WLF** – wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDS** - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny	<p>„Na podstawie informacji przedstawionych w rozdz. opisującym opcje terapeutyczne (...) oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce stwierdzono, iż obecnie za wyjątkiem desmopresyny, nie ma innej terapii finansowanej w analizowanym wskazaniu (...)”</p> <p>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., 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 (...)”</p> <p>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.”</p>	<p>W opinii Agencji wybór komparatora jest zasadny, ponieważ jest to technologia zgodna z wytycznymi, stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce oraz finansowana w Polsce ze środków publicznych. Pozostałe leki (imipramina i chlorowodorek oksybutyniny) nie są stosowane w praktyce w Polsce, pierwszy z nich został wycofany z obrotu w Polsce ze względu na działania niepożądane a drugi jest refundowany we wskazaniu: stwardnienie rozsiane. Jednakże w opinii Agencji właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest także alarm wybudzeniowy. Jest to technologia nier refundowana, jednak wg rekomendacji klinicznych (CPS 2016, NICE 2010, ICCS 2010) stanowi najskuteczniejszą technologię alternatywną, przy braku innych technologii refundowanych. Ma to swoje poparcie w wytycznych HTA „Jeżeli istnieją ku temu przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją uznaną za najskuteczniejszą”. Alarm wybudzeniowy ma inny mechanizm działania ale jego celem jest wyleczenie moczenia nocnego poprzez świadome oddawanie moczu w nocy i kształtowanie odpowiednich nawyków. Wg wskazanych powyżej wytycznych, alarm ma podobną skuteczność co desmopresyna ale charakteryzuje się mniejszym odsetkiem nawrotów w dłuższej perspektywie.</p> <p>Ponadto należy podkreślić, że istnieją liczne badania</p>

		randomizowane porównujące alarm wybudzeniowy i desmopresynę. Patrz rozdział 4.2.2.1 „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”.
--	--	---

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena zasadności skrócenia czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt z 3 miesięcy do 1 miesiąca u chorych w populacji docelowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w 3 etapach.

W I etapie przeprowadzonego przeglądu systematycznego zakładanym celem było odnalezienie opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji, tj. desmopresyny stosowanej po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego bez uwzględnienia jakiegokolwiek komparatora.

W II etapie przeglądu zastosowano tę samą strategię jak w I. etapie (analizowano te same abstrakty) i poszukiwano badań pierwotnych ale przy uwzględnieniu komparatora zdefiniowanego jako „postępowanie wspomagające i motywujące trwające 1 miesiąc, następnie kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny”.

Celem III etapu przeglądu było znalezienie badań pierwotnych, na podstawie których możliwe było porównanie skuteczności postępowania motywującego i wspomagającego w różnych okresach czasu (krótszych niż 3 miesiące) względem efektów terapii uzyskiwanych po 3 miesiącach.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
II etap przeglądu systematycznego			
Populacja	Dzieci od 6. rż. chore na pierwotne izolowane moczenie nocne.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy	brak uwag
Interwencja	Desmopresyna stosowana po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego (dawkowanie zgodne z ChPL).	Inna niż wymieniona. Jeżeli w badaniu nie podano po jak długim okresie postępowania wspomagającego i motywującego chorzy byli włączani do leczenia desmopresyną, to było to kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu.	brak uwag
Komparatory	Postępowanie wspomagające i motywujące trwające 1 miesiąc, następnie kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny (dawkowanie zgodne z ChPL).	Inna niż wymieniona. Jeżeli w badaniu nie podano po jak długim okresie postępowania wspomagającego i motywującego chorzy byli włączani do leczenia desmopresyną, to było to kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu.	Nie uwzględniono alarmów wybudzeniowych jako komparatorów (patrz rozdz. 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania sukcesu terapeutycznego, średnia liczba mokrych nocy); Preferencje chorego odnośnie leczenia; Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>); Bezpieczeństwo. 	Niezgodne z założonymi (w analizie bezpieczeństwa: punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki).	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną; Publikacje pełnotekstowe, o okresie obserwacji trwającym co najmniej 12 tygodni (3 miesiące); Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa; Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;	Opracowania wtórne, opisy przypadków, pozycje nieopublikowane w pełnym tekście.	brak uwag
III etap przeglądu systematycznego			
Populacja	Dzieci od 6. r.ż. chore na pierwotne izolowane moczenie nocne.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci poniżej 5. r.ż. lub dorośli.	brak uwag
Interwencja	Postępowanie wspomagające i motywujące.	Inna niż wymieniona.	brak uwag
Komparatory	Dowolny (brak w przypadku badań jednoramiennych włączonych do analizy).	-	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (np. częstość występowania sukcesu terapeutycznego, średnia liczba mokrych nocy); Preferencje chorego odnośnie leczenia; Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>). 	Niezgodne z założeniami.	brak uwag
Typ badań	Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną; Badania jednoramienne (ocena skuteczności analizowanej interwencji). Publikacje pełnotekstowe, o okresie obserwacji trwającym co najmniej 12 tygodni (3 miesiące); Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;	Opracowania wtórne, opisy przypadków, pozycje nieopublikowane w pełnym tekście.	brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach inny niż polski i angielski	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w następujących bazach danych:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register). W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa przeszukano również bazę EMA, ADRReports, FDA oraz URPLW MiPB. Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w włączonych publikacjach.

Zastosowano strategię wyszukiwania zwierną terminy odnoszące się do populacji docelowej (moczenie nocne) oraz badanej interwencji (terapia behawioralna). Jako datę wyszukiwania podano 10.04.2017 r. dla I i II etapu przeglądu oraz wyszukiwania w bazach dodatkowych oraz 12.04.2017 r. dla etapu III.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Embase, Medline (Pubmed) i Cochrane. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 04.04.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W etapie I i II przeglądu nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych i wtórnych pozwalających na porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa desmopresyny stosowanej po udokumentowanym 1-miesięcznym postępowaniu wspomagającym i motywującym w stosunku do kontynuowania tego postępowania przez kolejne 2 miesiące, a następnie zastosowanie desmopresyny.

W żadnym z badań dla desmopresyny nie prowadzono etapu, podczas którego stosowana była wyłącznie terapia behawioralna przed podaniem leku i którego wyniki umożliwiłyby porównanie 3-miesięcznego względem 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Ponadto, obowiązkowa określona długość trwania terapii behawioralnej nie była definiowana jako kryterium włączenia.

W związku z powyższym nie odnaleziono danych, na podstawie których można by twierdzić, że długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego ma wpływ na skuteczność desmopresyny. Aby ocenić zasadność skrócenia czasu terapii behawioralnej, Wnioskodawca zdecydował się na porównanie skuteczności samej tej terapii w zależności od czasu jej stosowania, bez względu na dalsze leczenie chorych (III etap przeglądu).

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania pierwotne, w tym 3 badania z randomizacją, na podstawie których możliwe było porównanie skuteczności terapii behawioralnej w różnych okresach czasu:

- randomizowane badania kliniczne:
 - *EIBaz 2015* – postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - *De Oliveira 2013* - postępowanie wspomagające i motywujące vs przezskórna elektrostymulacja nerwów + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - *Kahan 1998* - postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
- eksperymentalne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej:
 - *Erol 2016* - postępowanie wspomagające i motywujące.

We wszystkich badaniach uczestniczyły dzieci > 5 r.ż. z rozpoznaniem pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym. Wszyscy uczestnicy poddani zostali terapii behawioralnej (tylko 1 grupa w badaniu *Kahan 1998* przyjmowała wyłącznie DDAVP donosowo). W badaniach randomizowanych chorzy otrzymywali DDAVP w postaci tabletek 0,2 mg (*EIBaz 2015*) oraz w postaci sprayu 20 µg (*Kahan 1998*) albo poddawani byli przezskórnej elektrostymulacji nerwów (*De Oliveira 2013*).

Wszystkie badania włączone do analizy charakteryzowały się niewielką liczbą uczestników, zwłaszcza w grupach, w których zastosowano postępowanie wspomagające i motywujące: 18, 20, 50 i 75 odpowiednio w badaniu *De Oliveira 2013*, *EIBaz 2015*, *Erol 2016* i *Kahan 1998*.

W ramach analizy uwzględniono tylko te punkty końcowe, które raportowane były dla 1 i 3 miesiąca (lub okresów zbliżonych do nich). Dlatego też w analizie oceniano: odpowiedź na leczenie (*Erol 2016*) oraz liczbę mokrych nocy (*EIBaz 2015*, *De Oliveira 2013*, *Kahan 1998*). Szczegółowe omówienie włączonych badań znajduje się w tab. 11 w poniższym rozdziale oraz w rozdz. 7.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EIBaz 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p>Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w 1 ośrodku w Egipcie.</p> <p>Czas obserwacji: 16 tyg. dla terapii behawioralnej, 8 tyg. w grupie leczonych DDAVP</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja [^]: leczenie wspomagające i motywujące*</p> <p>Schemat badania: pacjentów przydzielono losowo do 2 grup otrzymujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie wspomagające i motywujące DDAVP w formie tabletek + leczenie wspomagające i motywujące 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Moczenie nocne; Częstość moczenia: co najmniej 3 mokre noce/ tydzień, przez co najmniej 2 tyg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Moczenie dzienne; Zakażenie dróg moczowych w czasie ostatnich 3 miesięcy; Zaburzenia związane z częstomoczem (cukrzyca, moczówka prosta); Nieprawidłowe wyniki badania moczu; Nieprawidłowa budowa dróg moczowych; Choroba nerek w wywiadzie; Nadciśnienie; Nieprawidłowa budowa układu moczowo-płciowego; Choroba neurologiczna; Opóźnienie rozwoju umysłowego; Choroba psychiczna <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa DDAVP + terapia behawioralna: 20 Grupa terapia behawioralna: 20</p>	<p><u>Uwzględnione w analizie</u>^{^^}: Liczba mokrych nocy /2 tyg.</p> <p><u>Pozostałe (nieuwzględnione w analizie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla grupy chorych otrzymujących terapię behawioralną + DDAVP; Punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach czasu.
<p>De Oliveira 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Council for Research and Development, Research Foundation of the State of Minas Gerais, Brazil</p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte, brak danych nt. ośrodków.</p> <p>Czas obserwacji: 6 mies. dla terapii behawioralnej, 10 mies. dla przeszskórnej elektrostymulacji nerwów</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja [^]: leczenie wspomagające i motywujące**</p> <p>Schemat badania: pacjentów przydzielono losowo do 2 grup otrzymujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie wspomagające i motywujące Przeszkórną elektrostymulację nerwów + leczenie wspomagające i motywujące 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 6 lat; Pierwotne izolowane moczenie nocne <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek < 6 lat; Moczenie wtórne lub nieizolowane; Leczenie w czasie 6 mies. przed włączeniem do badania; Zakażenie dróg moczowych; Choroba neurologiczna, psychiczna lub choroba nerek. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa elektrostymulacja + terapia behawioralna: 27 Grupa terapia behawioralna: 18</p>	<p><u>Uwzględnione w analizie</u>^{^^}: odsetek mokrych nocy</p> <p><u>Pozostałe (nieuwzględnione w analizie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla chorych otrzymujących terapię behawioralną + przeszskórną elektrostymulację nerwów; Punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji
<p>Kahan 1998</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Lapidot Laboratories</p>	<p>Badanie randomizowane, zaślepione (2 grupy), otwarte (1 grupa) zrealizowane w 1 ośrodku w Izraelu.</p> <p>Czas obserwacji: 18 tyg. (2 tyg. obserwacji przed leczeniem, 8 tyg. leczenia, 2 mies. obserwacji)</p> <p>Hipoteza: superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 8-14 lat; Pierwotne moczenie nocne definiowane jako ciągłe lub utrzymujące się mimowolne moczenie co najmniej 2 razy w tyg.; Brak wcześniejszego leczenia. 	<p><u>Uwzględnione w analizie</u>^{^^}: liczba mokrych nocy /tydzień</p> <p><u>Pozostałe (nieuwzględnione w analizie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla grupy

	<p>Interwencja[^]: leczenie wspomagające i motywujące*** + placebo (spray donosowo 30 min przed snem)</p> <p>Schemat badania: pacjentów przydzielono losowo do 3 grup otrzymujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie wspomagające i motywujące + placebo (spray donosowo 30 min przed snem); leczenie wspomagające i motywujące + DDAVP (spray donosowo 20 µg, 30 min przed snem); DDAVP (spray donosowo 20 µg, 30 min przed snem). 	<p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 5-7 lat; Cukrzyca; Zakażenie dróg moczowych; Problemy z pęcherzem w czasie dnia; Choroba sercowo-naczyniowa; Choroba neurologiczna (napady drgawkowe); Choroba żołądka lub jelit; Choroba nerek; Traumatyczne przeżycia w wywiadzie; Zaburzenia psychiczne; Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne na początku badania. <p>Liczba pacjentów: Grupa terapia behawioralna + placebo: 75 Grupa terapia behawioralna + DDAVP: 70 Grupa DDAVP: 76</p>	<p>chorych otrzymujących terapię behawioralną + DDAVP oraz dla otrzymujących DDAVP;</p> <ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji
<p>Erol 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p>Badanie jednoramienne, prospektywne, eksperymentalne zrealizowane w 1 ośrodku w Turcji.</p> <p>Czas obserwacji: 18 mies. (12 mies. leczenia, 6 mies. follow-up)</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja: leczenie motywujące i wspomagające****</p> <p>Schemat badania: pacjentów poddano leczeniu motywującemu i wspomagającemu przez 12 mies.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak problemów organicznych; Prawidłowe wyniki badania fizykalnego; Prawidłowe wyniki badania ultrasonograficznego; Prawidłowe wyniki badania moczu; Brak wcześniejszego leczenia Zgoda na udział w leczeniu motywującym <p>Kryteria wyłączenia: brak danych</p> <p>Liczba pacjentów: 50</p>	<p><u>Uwzględnione w analizie^{^^}:</u> odpowiedź na leczenie (sukces terapeutyczny, częściowa odpowiedź na leczenie, niepowodzenie leczenia)</p> <p><u>Pozostałe (nieuwzględnione w analizie):</u> Punkty końcowe nieoceniane w różnych okresach obserwacji</p>

DDAVP – desmopresyna; ^ - główna interwencja, która podlega niniejszej analizie (a nie interwencja, na którą ukierunkowane były badania)

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

* definiowane m.in. jako zaprzestanie stosowania pieluch, zachęcanie dziecka do niewstrzymywania moczu, wydalania moczu co 2 godz., przyjmowania odpowiedniej ilości płynów pierwszej połowie dnia, redukcja płynów po kolacji. ** redukcja ilości przyjmowania płynów oraz nieprzyjmowanie płynów na 2 godz. przed snem, ograniczenie przyjmowania płynów i żywności zawierających kofeinę, prowadzenie dzienniczka suchych nocy, system nagród, trening pęcherza. *** składało się z 4 kroków: 1 – uświadomienie, że problem można rozwiązać samokontrolą i motywacją; 2 – wyjaśnienie na czym polega problem moczenia i nauka kontroli zwieraczy; 3 – wprowadzenie zaleceń dot. pory snu, ilości płynów, ćwiczeń; 4 – zachęcanie do wykonywania ćwiczeń mimo zmęczenia i trudności. **** prowadzenie kalendarza przez dziecko, system nagród za suchą noc, udział w zmianie pościeli.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.4 *Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy* AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Definicje i interpretacja punktów końcowych na podstawie badań włączonych do analizy

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian
Erol 2016	Sukces terapeutyczny	Redukcja liczby mokrych nocy o 90-100% - równoznaczna z uzyskaniem pełnej odpowiedzi na leczenie. Oceniano w 1., 3., 6. i 12. mies. terapii.	Im wyższy odsetek chorych uzyskujących sukces terapeutyczny, tym skuteczniejsze leczenie.
	Częściowa odpowiedź na leczenie	Redukcja liczby mokrych nocy o 50-90%. Oceniano w 1., 3., 6. i 12. mies. terapii.	Im wyższy odsetek chorych uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie, tym skuteczniejsza terapia.

		Niepowodzenie leczenia	Redukcja liczby mokrych nocy o <50%. Niepowodzenie leczenia jest równoznaczne z moczeniem nocnym przez ponad 2 noce w czasie 2 tyg. w ciągu 6 mies. po leczeniu. Oceniano w 1., 3., 6. i 12. mies. terapii.	Im niższy odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia, tym skuteczniejsze leczenie.
Elbaz 2015	Liczba mokrych nocy		Średnią liczbę mokrych nocy podawano w przeliczeniu na 2 tyg. Przedstawiono dla okresu 16 tygodni.	Im niższa średnia liczba/odsetek mokrych nocy, tym skuteczniejsze leczenie.
Kahan 1998			Średnią liczbę mokrych nocy podawano w przeliczeniu na 1 tydzień w czasie okresu obserwacji, leczenia i po zakończeniu terapii. Oceniano w 3., 10. i 16. tyg.	
De Oliveira 2013			Jako odsetek na podstawie zapisków w dzienniczkach prowadzonych przez uczestników badania.	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość włączonych badań została oceniona przez wnioskodawcę za pomocą skali Jadad (w przypadku badań z grupą kontrolną, tj. *ElBaz 2015*, *De Oliveira 2013*, *Kahan 1998*). Natomiast badanie jednoramienne *Erol 2016* oceniano w skali NICE. Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu związanym z selekcją ze względu na niepełny opis zastosowanej randomizacji oraz wysokim ryzykiem błędu związanym z brakiem zaślepienia (wyjątek *Kahan 1998*). Z tych samych powodów badania *ElBaz 2015*, *De Oliveira 2013* i *Kahan 1998* zostały ocenione w skali Jadad na odpowiednio 1, 2 i 4 (na 5 możliwych do uzyskania) punktów. Badania te w klasyfikacji AOTMiT należą do kategorii IIA.

Wiarygodność badania *Erol 2016* oceniono wg skali NICE na 6 z 8 możliwych (punkty odjęto za prowadzenie badania w 1 ośrodku i brak informacji, czy chorych włączano kolejno). W klasyfikacji AOTMiT badanie to zostało zakwalifikowane do kategorii IID.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane

Element oceny	ElBaz 2015	Ocena ryzyka błędu	De Oliveira 2013	Ocena ryzyka błędu	Kahan 1998	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji						
Losowy przydział do grup	Niepełny opis przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Brak zaślepienia w badaniu	Wysokie ryzyko błędu	Brak zaślepienia w badaniu	Wysokie ryzyko błędu	Podwójne zaślepienie	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych						
Zaślepienie oceny wyników badania	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu	Brak informacji o zaślepieniu badaczy	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem						
Niepełne dane na temat wyników	Brak danych na temat utraty pacjentów z badania	Wysokie ryzyko błędu	Z badania nie utracono żadnego pacjenta	Niskie ryzyko błędu	Z badania nie utracono żadnego pacjenta	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem						
Wybiórcze	Brak punktu	Niskie ryzyko	Brak punktu	Niskie ryzyko	Brak punktu	Niskie ryzyko błędu

raportowanie	końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	błędu	końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	błędu	końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	
Inne rodzaje błędów						
Inne źródła błędów	-	Niskie ryzyko błędu	-	Niskie ryzyko błędu	-	Niskie ryzyko błędu

Jakość i wagę danych pochodzących z badań włączonych do analizy oceniono wg zaleceń GRADE. Jakość danych uznano za niską, ponieważ do analizy włączono dane dla pojedynczych grup (*EIBaz 2015*, *De Oliveira 2013*, *Kahan 1998*), a w przypadku danych z *Erol 2016* za bardzo niską (ze względu na badanie jednoramienne). Waga punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- badania włączone do przeglądu różniły się znacznie pod względem okresu obserwacji: najkrótszy z nich dotyczy badania EIBaz 2015 – 16 tygodni, 6 miesięcy w badaniu De Oliveira 2013, a najdłuższy czas obserwacji odnotowano w badaniu Erol 2016;
- zidentyfikowano różnice w definicji pierwotnego moczenia nocnego jako kryterium włączenia do badań: w EIBaz 2015 PMNE zdefiniowano jako co najmniej 3 mokre noce w tygodniu, natomiast w badaniu Kahan 1998 jako moczenie co najmniej 2 razy w tygodniu;
- hipoteza badawcza przyjęta w badaniach randomizowanych dotyczyła wykazania przewagi desmopresyny (EIBaz 2015, Kahan 1998) oraz przezskórnej elektrostymulacji nerwów (De Oliveira 2013) nad leczeniem wspomagającym, stąd też interwencją w w/w badaniach nie była terapia behawioralna ale desmopresyna/elektrostymulacja;
- brak pełnego opisu randomizacji, dlatego też nie można ocenić czy była ona przeprowadzona prawidłowo oraz brak zaślepienia badań EIBaz i De Oliveira co wpływa na jakość tych badań, a co za tym idzie ich wyników.
- populacja włączonych badań jest zbliżona do populacji wnioskowanej, jedynie do badania Kahan 1998 włączano dzieci starsze, tj. od 8 r.ż.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie przedstawiono innych poza przedstawionymi w rozdz. 4.1.3.2. *Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy* (rozdz. 4 *Ograniczenia AKL*).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej ocenianej interwencji względem komparatora;
- Ograniczono się jedynie do analizy jakościowej wyników w formie zestawienia tabelarycznego. Odstąpiono od przeprowadzenia ilościowej syntezy wyników bez uzasadnienia. Biorąc pod uwagę niską jakość danych, wynikającą z faktu, iż pochodzą one z pojedynczych ramion randomizowanych badań i badania jednoramiennego, decyzja o odstąpieniu od analizy ilościowej jest w opinii analityków słuszna.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Odpowiedź na leczenie

Dane z jednoramiennego badania *Erol 2016* wykazały, iż uzyskanie sukcesu terapeutycznego nastąpiło w 1. miesiącu u 40% badanych. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny pozostał na zbliżonym poziomie po 2 kolejnych miesiącach terapii behawioralnej. Odsetek badanych ze stwierdzonym niepowodzeniem leczenia nie zmienił się mimo wydłużenia terapii do 3 miesięcy (względem 1. miesiąca).

Tabela 15. Skuteczność terapii behawioralnej w badaniu Erol 2016

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)	N	IS
Sukces terapeutyczny (redukcja mokrych nocy o 90-100%)	1 mies.	20 (40)	50	bd.
	3 mies.	19 (38)	50	bd.
	6 mies.	25 (50)	50	bd.
	12 mies.	27 (54)	50	bd.
Częściowa odp. na leczenie redukcja mokrych nocy o 50-90%)	1 mies.	4 (8)	50	bd.
	3 mies.	5 (10)	50	bd.
	6 mies.	5 (10)	50	bd.
	12 mies.	4 (8)	50	bd.
Niepowodzenie leczenia (redukcja mokrych nocy <50%)	1 mies.	26 (52)	50	bd.
	3 mies.	26 (52)	50	bd.
	6 mies.	20 (40)	50	bd.
	12 mies.	19 (38)	50	bd.

IS – istotność statystyczna, bd. – brak danych

W publikacji badania *Erol 2016* nie podano informacji na temat istotności statystycznej dla wyników przedstawionych w powyższej tabeli. Zbadano natomiast, które czynniki istotnie wpływają na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego postępowania wspomagającego i motywującego. Należą do nich przede wszystkim: intensywność moczenia oraz wielkość przyjmowanych płynów (im mniejsza tym większe prawdopodobieństwo uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie).

Liczba mokrych nocy

We wszystkich trzech badaniach RCT w analizowanych grupach (stosujących wyłącznie terapię behawioralną) nastąpiło zmniejszenie liczby/odsetka mokrych nocy już na początku badania, tj. ok 3-4 tygodnia i uzyskany wynik utrzymywał się na zbliżonym poziomie do końca okresu obserwacji. Autorzy publikacji *Elbaz 2015* wskazują, iż liczba mokrych nocy zmniejszyła się znacznie już w 2. tygodniu badania i w grupie poddanej tylko terapii behawioralnej wynik ten osiągnął niemal plateau do końca badania (średnia liczba mokrych nocy w 2. i 8. tyg. wynosiła odpowiednio 4,17/2 tyg. i 4,2/2 tyg.). Ponadto, dane uzyskane w badaniu *Kahan 1998* pokazują, że istotną statystycznie redukcję średniej liczby mokrych nocy uzyskano w 3. tygodniu postępowania wspomagającego i motywującego. W kolejnych tygodniach odnotowano zbliżone wartości. Wyniki badania *De Oliveira 2013* można było odczytać jedynie z wykresu zamieszczonego w publikacji. Jednakże wskazują one, że odpowiedź na terapię behawioralną uzyskaną w 1. oraz w 3. miesiącu nie ulega zmianie, największa redukcja mokrych nocy następuje w ciągu pierwszych 30 dni terapii.

Szczegółowe dane na temat zmiany liczby/odsetka mokrych nocy w poszczególnych okresach obserwacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Skuteczność terapii behawioralnej – redukcja liczby mokrych nocy

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)	N	IS
Elbaz 2015				
Liczba mokrych nocy /2 tyg.	0 tyg.	12,5 (2,59)	20	nd.
	2 tyg.	4,17 (bd.) [^]	20	bd.
	4 tyg.	3,92 (bd.) [^]	20	bd.
	8 tyg.	4,2 (3,85)	20	<0,001
	10 tyg.	4,06 (bd.) [^]	20	bd.
	16 tyg.	4,2 (3,97)	20	<0,001
Kahan 1998				
Liczba mokrych nocy /tydzień	0 tyg.	5,5 (1,8)	75	nd.
	3 tyg.	3,5 (2,0)	75	<0,01
	10 tyg.	3,3 (2,2)	75	bd.
	16 tyg.	3,0 (2,0)	74	bd.
De Oliveira 2013				
Odsetek mokrych nocy	Okres obserwacji	n (%)	N	IS
	0 dni	77,0	18	nd.
	15 dni	66,0	18	bd.
	30 dni	59,4 [^]	18	bd.
	60 dni	58,5 [^]	18	bd.
	90 dni	59,6 [^]	18	bd.
	180 dni	49,5	18	bd.

SD – odchylenie standardowe; nd. – nie dotyczy; bd. – brak danych; [^] - dane odczytane z wykresu

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych pozwalających na porównanie profilu bezpieczeństwa badanej interwencji względem komparatora (DDAVP po udokumentowaniu 1-mies. nieskuteczności postępowania motywującego i wspomagającego vs DDAVP po udokumentowaniu 3-mies. nieskuteczności postępowania motywującego i wspomagającego).

Autorzy AKL zwracają uwagę na to, iż desmopresyna otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną na podstawie wniosku z 2009 r. Skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania została wówczas udowodniona i jest ona stosowana w praktyce klinicznej od wielu lat. Ponadto, na podstawie włączonych badań nie wydaje się, aby długość trwania uprzednio stosowanej terapii behawioralnej miała wpływ na profil bezpieczeństwa desmopresyny. Biorąc pod uwagę powyższe przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa DDAVP na podstawie aktualnych komunikatów i dokumentów wydanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy skuteczności desmopresyny zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym opracowaniu wyników przeglądu systematycznego literatury Perrin 2015, którego celem było porównanie skuteczności alarmu wybudzeniowego u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w porównaniu ze desmopresyny. Do przeglądu włączano badania opublikowane przed 2011 rokiem, przeszukiwano bazy Medline, EMBASE, PsychInfo, CINAHL oraz British Nursing Index. Do przeglądu włączano RCT oceniające skuteczność desmopresyny w porównaniu z alarmem stosowane w populacji pediatrycznej w wieku 5–17 lat z monosymptomatycznym moczeniem nocnym.

Do przeglądu literatury włączono 8 RCT, ze względu na wysoką heterogeniczność włączanych badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe. Do głównych ograniczeń publikacji można zaliczyć: włączenie badań obejmujących desmopresynę w postaci donosowej, tabletek doustnych oraz liofilizatu doustnego oraz wykluczeniu części RCT z uwagi na niewielką populację badania, krótki okres stosowania interwencji i zmienny okres obserwacji w badaniu.

W siedmiu włączonych do przeglądu badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami po zaprzestaniu terapii. Cztery badania wskazały na istotnie statystycznie wyższy odsetek nawrotów choroby u pacjentów leczonych desmopresyną w porównaniu ze stosowaniem alarmu. Dwa badania wykazały wyższy odsetek pacjentów rezygnujących ze stosowania terapii w grupie alarmu w porównaniu z grupą desmopresyny.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje w dłuższej perspektywie wyższą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny. Jednakże stosowanie alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta oraz wymaga większego wsparcia ze strony lekarza.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

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

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

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

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

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

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

Środki ostrożności mające na celu uniknięcie hiponatremii należy zachować w następujących przypadkach:

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

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

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

U dorosłych najczęściej zgłaszanym w trakcie leczenia działaniem niepożądanym był ból głowy (12%). Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia (6%), zawroty głowy (3%), nadciśnienie (2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności (4%), wymioty (1%), ból brzucha (3%), biegunka (2%) i zaparcia (1%).

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

Zarówno u dorosłych jak i u dzieci w badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

ADRReports

W bazie ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) odnalezione zostały dane na temat bezpieczeństwa stosowania desmopresyny u dzieci i dorosłych. Informacje te nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem a obserwowanym zdarzeniem.

Tabela 17. Wybrane najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane u chorych leczonych desmopresyną *

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w populacji ogólnej	Liczba przypadków w populacji 3-17 lat ^
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	957	268
Zaburzenia układu nerwowego	728	292
Zaburzenia żołądka i jelit	253	94
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	328	72
Zaburzenia psychiczne	205	82

* Dane zbierano do marca 2017 r.; ^ - dane zbierane są dla grup wiekowych: 0-1 mies., 2mies.-2 lata, 3-11 lat, 12-17 lat, 18-64 lata, 65-85 lat i >85 lat; w niniejszej analizie zagregowano dane dla grupy 3-17 lat jako najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej

W populacji ogólnej najczęściej występującymi przypadkami były zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne. Natomiast u dzieci najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

4.3. Komentarz Agencji

Założeniem analizy klinicznej była ocena zasadności skrócenia czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 do 1 miesiąca, poprzedzającego podanie desmopresyny. Terapia behawioralna stanowi standard leczenia pierwotnego izolowanego moczenia nocnego, a wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż stanowi ona nie tylko I linię leczenia ale powinna także towarzyszyć kolejnym etapom leczenia. Jednakże nie odnaleziono badań, które byłyby ukierunkowane tylko i wyłącznie na zbadanie różnic w skuteczności postępowania behawioralnego w różnych okresach czasu poprzedzających podanie desmopresyny.

Dane na podstawie których w niniejszej analizie wnioskowano o racjonalności skrócenia w/w terapii pochodzą z pojedynczych ramion randomizowanych badań oraz 1 badania jednoramiennego, stąd też jakość wyników wg klasyfikacji GRADE oceniono odpowiednio na niską i bardzo niską. Nie mniej jednak, były to jedyne badania, dla których punkty końcowe (w grupach poddanych terapii behawioralnej) oceniano w okresach czasu zbieżnych bądź zbliżonych do czasu stanowiącego problem decyzyjny. Najistotniejszym ograniczeniem zidentyfikowanym zarówno przez Wnioskodawcę jaki i Analityków Agencji był wybiórczy lub całkowity brak informacji na temat istotności statystycznej różnic uzyskanych w włączonych badaniach. Ponadto, szczegółowe wyniki badania *EIBaz 2015* oraz *De Oliveira 2013* podane były w publikacji w postaci wykresów liniowych i dokładne ich odczytanie nie było możliwe, dlatego też przedstawione dane są wartościami przybliżonymi i przy ich interpretacji należy mieć to na uwadze.

Populacja badań włączonych do przeglądu jest zgodna z populacją wnioskowaną (jedynie w *Kahan 1998* do badania włączano dzieci od 8 r.ż. by wyeliminować wskaźnik spontanicznej remisji).

Wyniki badań wskazują, że znaczną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach terapii i nie ulegała ona większym wahaniom w kolejnych tygodniach leczenia. W badaniu *Erol 2016* odsetek chorych, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny wynosił ~40% zarówno w 1. jak i 3.

miesiącu. W badaniu *EIBaz 2015* znaczną redukcję średniej liczby mokrych nocy odnotowano już po 2 tygodniach postępowania wspomagającego i motywującego (wartość ta pozostała na podobnym poziomie w 8. tyg., tj. odpowiednio 4,17 vs 4,2 / 2 tyg.). W badaniu *Kahan 1998* istotną statystycznie redukcję średniej l. mokrych nocy raportowano po 3 tyg. trwania badania i wynik ten utrzymywał się na zbliżonym poziomie w kolejnych tygodniach (3,5; 3,3; 3,0 w kolejno 3., 10. i 16. tyg.). Dane z badania *De Oliveira 2013* także mogą wskazywać, iż największą zmianę częstości mokrych nocy uzyskuje się w pierwszym miesiącu terapii behawioralnej.

W opinii Analityków komparator został wybrany poprawnie (1 mies. vs 3 mies. postępowania wspomagającego i motywującego przed podaniem desmopresyny). Wnioskodawca stwierdza, że skuteczność i bezpieczeństwo desmopresyny oceniona została w 2009 r. i w analizie skupia się głównie na czasie trwania terapii behawioralnej. Jednakże, Agencja podtrzymuje swoje stanowisko, iż drugim właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest alarm wybudzeniowy (patrz rozdz. 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Analiza dotyczy 3 prezentacji leku: Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 mcg; Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 mcg oraz Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 mcg.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie na [REDACTED]

Porównywane interwencje

Analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie desmopresyny stosowanej po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego (terapia behawioralna) z desmopresyną stosowaną po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Wybrana technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA).

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy, w którym czas leczenia produktem leczniczym Minirin Melt trwa 3 miesiące.

Konstrukcja modelu ekonomicznego

W celu porównania opłacalności stosowania desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego vs. desmopresyna stosowana po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model kalkulacji kosztów i konsekwencji stosowanych terapii. Z uwagi na wybór techniki analitycznej (CMA) bezpośrednio na wynik analizy mają wpływ jedynie koszty porównywanych terapii. kalkulacja wyników zdrowotnych związana jest z dodatkową prezentacją w raporcie wyników analizy kosztów i konsekwencji.

W modelu wnioskodawcy przyjęto, że skuteczność desmopresyny nie zależy od długości okresu wcześniejszego stosowania terapii behawioralnej. Inny jest jednak moment wystąpienia korzyści klinicznej dla chorego z zastosowania terapii (zgodny z momentem rozpoczęcia terapii aktywnej). Analogiczne założenie przyjęto dla terapii behawioralnej, jej skuteczność jest stała w czasie i odpowiada skuteczności odnalezionej w badaniach klinicznych. Przyjęto również, że stan zdrowia chorych po zakończeniu terapii aktywnej desmopresyną w obu interwencjach nie będzie różniący.

Dla obu porównywanych interwencji wynik zdrowotny naliczono w następujący sposób: w okresie przed rozpoczęciem terapii aktywnej wynik zdrowotny generowany jest skutecznością terapii behawioralnej, w okresie

aktywnej terapii skutecznością desmopresyny oraz w okresie po zakończeniu terapii aktywnej znów skutecznością terapii behawioralnej. Standardowy okres trwania terapii aktywnej desmopresyną określono w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Minirin Melt (3 miesiące).

Model wykonano w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. Modelowanie przeprowadzono w miesięcznych cyklach, głównie z uwagi na wnioskowany sposób refundacji (po 1 miesięcznym okresie terapii behawioralnej)..

W modelu uwzględniono dwa stany:

- terapia aktywana;
- terapia nieaktywna.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stan terapia aktywna, jest stanem, w którym chory przyjmuje desmopresynę. Naliczane są wówczas koszty desmopresyny oraz choremu przypisywany jest wynik zdrowotny zgodny z wynikami badań klinicznych dla desmopresyny. W przypadku wnioskowanej terapii chory przebywa w stanie aktywnej terapii nieprzerwanie przez 3 miesięczne cykle, od cyklu drugiego (włącznie) do czwartego (włącznie). W przypadku leczenia komparatorem chory przebywa w stanie aktywnej terapii nieprzerwanie przez 3 miesięczne cykle, od cyklu czwartego (włącznie) do szóstego (włącznie).

Stan terapia nieaktywna, jest stanem, w którym chory nie przyjmuje desmopresyny a jedynie stosuje leczenie behawioralne (leczenie wspomagające i motywujące). Naliczane są wówczas koszty terapii behawioralnej oraz choremu przypisywany jest wynik zdrowotny zgodny z wynikami badań klinicznych dla placebo (rozdział 5.1.). W przypadku wnioskowanej terapii chory przebywa w stanie nieaktywnej terapii przez 1 cykl modelowania oraz od cyklu piątego (włącznie) do dwunastego (włącznie). W przypadku leczenia komparatorem chory przebywa w stanie aktywnej terapii przez pierwsze 3 miesięczne cykle oraz od cyklu siódmego (włącznie) do dwunastego (włącznie).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego jest redukcja „mokrych nocy”. Opisywany model jest deterministyczny. To w jakim stanie chory przebywa w kolejnych cyklach modelowania jest z góry ustalone. Nie istnieje macierz prawdopodobieństw przejść.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 18. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło	
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Założenie wnioskodawcy	
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie wnioskodawcy	
Dni w miesiącu	30	Założenie	
Dawka dobową	120 mcg	ChPL Minirin Melt	
Czas trwania terapii desmopresyną	3 miesiące	ChPL Minirin Melt	
Dane w zakresie skuteczności desmopresyny	Tabela 20., Tabela 19.	Ferrara 2008, Skoog 1997	
Średni koszt za DDD poszczególnych opakowań Minirin Melt®	Tabela 22.		
Udział w rynku poszczególnych opakowań Minirin Melt®	Prezentacje wnioskowane	Dane refundacyjne NFZ	
	Minirin Melt 60 mcg		17,93%
	Minirin Melt 120 mcg		65,49%
	Minirin Melt 240 mcg		16,58%
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	Nie dotyczy	Wytyczne oceny technologii medycznych 2016	
Stopa dyskonta kosztów	Nie dotyczy	Wytyczne oceny technologii medycznych 2016	

Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto założenie, że skuteczność desmopresyny i leczenia behawioralnego w obu porównywanych schematach leczenia jest taka sama. Skuteczność leczenia desmopresyną oraz skuteczność leczenia behawioralnego określono na podstawie badań klinicznych porównujących desmopresynę z placebo: Ferrara 2008 (analiza podstawowa) oraz Skoog 1997 (analiza wrażliwości). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: redukcję średniej liczby „mokrych” nocy oraz odpowiedź całkowitą na leczenie.

W porównaniu bezpośrednim desmopresyny z placebo skuteczność terapii była oceniana dla następujących pierwszorzędowych punktów końcowych:

- ⊗ badanie *Ferrara 2008*:
 - redukcja liczby „mokrych nocy” w tygodniu;
 - całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie;
 - odsetek nawrotów po początkowej odpowiedzi;
- ⊗ badanie *Skoog 1997*:
 - redukcja liczby „mokrych nocy” w okresie 2 tygodni,

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe:

- ⊗ redukcja liczby „mokrych nocy” w tygodniu (analiza podstawowa);
- ⊗ całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (analiza wrażliwości).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki w zakresie punktów końcowych uwzględnione w analizie.

Tabela 19. Wyniki zdrowotne raportowane w *Skoog 1997* uwzględnione w analizie

Parametr skuteczności	Placebo		Desmopresyna	
	Średnia	se	średnia	se
Redukcja średniej liczby "mokrych nocy" ^{**}	1	0,6	3	0,7
Odpowiedź całkowita na leczenie ^{**}	0	n/d	11,76%	n/d

*w okresie 14 dni

** 0 mokrych nocy w okresie 14 dni

Tabela 20. Wyniki zdrowotne raportowane w *Ferrara 2008* uwzględnione w analizie

Parametr skuteczności	Placebo		Desmopresyna	
	średnia	sd	średnia	sd
Liczba "mokrych nocy" w tygodniu baseline	6,5	0,6	6,5	0,7
Liczba "mokrych nocy" w tygodniu po leczeniu	6,4	0,7	2,4	2,8
Redukcja średniej liczby "mokrych nocy"	0,1	n/d	4,1	n/d
Odpowiedź całkowita na leczenie*	0,00%	n/d	52,00%	n/d

*redukcja liczby "mokrych nocy" o co najmniej 90%

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono jedną kategorię kosztową: koszt leku Minirin Melt.

Założono ponadto, że postępowanie wspomagająco-motywuujące nie jest związane z kosztami po stronie płatnika. Przyjęto, że jego koszt jest zerowy w obu rozważanych perspektywach analizy.

Desmopresyna

Standardowy okres trwania terapii aktywnej desmopresyną określono w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Minirin Melt. Wynosi on 3 miesiące.

Na podstawie *ChPL* przyjęto, że standardowa dawka desmopresyny we wnioskowanym wskazaniu wynosi 120 mcg na dobę. Identyczna dawka leku będzie stosowana w przypadku technologii wnioskowanej i komparatora.

Tabela 21. Ceny prezentacji uwzględnione w analizie, w scenariuszu istniejącym i nowym (PLN)

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit	Cena detaliczna
Minirin Melt, 60 µg					
Minirin Melt, 120 µg					
Minirin Melt, 240 µg					

Tabela 22. Koszt leków w analizowanym wskazaniu w przeliczeniu na DDD (PLN)

Prezentacja leku	Cena płatnika publicznego/DDD (PLN)	Cena w perspektywie wspólnej/DDD (PLN)	Cena płatnika publicznego/DDD (PLN)	Cena w perspektywie wspólnej/DDD (PLN)
Koszt przy uwzględnieniu RSS				
Minirin Melt 60 mcg				
Minirin Melt 120 mcg				
Minirin Melt 240 mcg				
Koszt bez uwzględnienia RSS				
Minirin Melt 60 mcg				
Minirin Melt 120 mcg				
Minirin Melt 240 mcg				

Tabela 23. Miesięczne koszty analizowanych terapii uwzględnione w modelu

Miesięczne koszty różniące	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Terapia aktywna*		
Terapia nieaktywna**	0,00	0,00

*Desmopresyna; ** Terapia motywująco-wspomagająca

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy nie analizowano użyteczności stanów zdrowia.

Dyskontowanie

Nie dyskontowano wyników z uwagi na fakt na 12 miesięczny horyzont czasowy analizy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów

Analizę minimalizacji kosztów wnioskodawcy oparto na założeniu, że skuteczność desmopresyny i leczenia behawioralnego w obu porównywanych schematach leczenia jest taka sama.

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji wyników zdrowotnych. Na wynik analizy mają wpływ jedynie koszty desmopresyny w porównywanych schematach.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej. W nawiasie zaprezentowano wyniki z RSS

Koszty różniące (PLN)	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	1 BEH + DESMO*	3 BEH + DESMO**	1 BEH + DESMO*	3 BEH + DESMO**
Koszt leków				
Koszty pozostałe	0,00	0,00	0,00	0,00
Całkowity koszt różniący terapii				
Koszt inkrementalny	0,00	0,00	0,00	0,00

*desmopresyna stosowana po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego

**desmopresyna stosowana po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie u chorych desmopresyny po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego **nie generuje dodatkowych kosztów** leczenia chorego w obu rozważanych w analizie perspektyw oraz dotyczy wariantu z i bez uwzględnienia RSS.

Koszt desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego wynosi () w perspektywie płatnika publicznego i () w

perspektywie wspólnej. Koszt desmopresyny stosowanej po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego jest identyczny. W związku z tym inkrementalny koszt stosowania porównywanych terapii wynosi 0 PLN.

Analiza kosztów-konsekwencji

Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

Parametr	1 BEH + DESMO	1 BEH + DESMO	1 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO
Analiza podstawowa wyniku zdrowotnego						
redukcja średniej liczby "mokrych nocy"	52,80	19,20	81,60	52,80	19,20	81,60
odpowiedź całkowita na leczenie	0,13	n/d	n/d	0,13	n/d	n/d
Analiza wrażliwości (alternatywny scenariusz) wyniku zdrowotnego						
redukcja średniej liczby "mokrych nocy"	36,00	n/d	n/d	36,00	n/d	n/d
odpowiedź całkowita na leczenie	0,03	n/d	n/d	0,03	n/d	n/d
Perspektywa płatnika publicznego						
Całkowity Koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						
Perspektywa wspólna						
Całkowity Koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania chorych desmopresyny po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego ze względu na zadeklarowany brak różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji. W związku z faktem, iż dla każdego z wariantów analizy podstawowej (uwzględniając perspektywy i opcje RSS) wynik inkrementalny porównania jest równy zero, wskazano, że wnioskowane w analizie ceny odpowiadają jednocześnie cenom progowym.

Oszacowane ceny progowe spełniają art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości desmopresyny po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego, w związku z czym w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności.

Należy podkreślić, że żaden z parametrów nie będzie miał wpływu na wyniki inkrementalne (identyczny zestaw parametrów dla technologii wnioskowanej i komparatora), poszczególne parametry mogą mieć jedynie wpływ na wyniki kosztowe dla poszczególnych interwencji.

Tabela 26. Parametry użyte w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Czas trwania terapii desmopresyną	Alternatywny	6 miesięcy	Jest to łączny czas leczenia jakiego należałoby się spodziewać w przypadku wznowienia przez chorego terapii (zalecany podstawowy okres terapii to 3 miesiące, terapia może zostać wznowiona w przypadku nawrotu objawów)	ChPL Minirin Melt
Koszt desmopresyny za DDD (PLN) perspektywa płatnika publicznego / perspektywa wspólna	Minimalny			
	Maksymalny			
Skuteczność leczenia	Alternatywny	Wartości z badania Skoog 1997	Odnaleziono 2 badania randomizowane raportujące skuteczność desmopresyny i placebo, które spełniały kryteria włączenia do analizy i odpowiadały założeniom przyjmowanym w modelu. W analizie wrażliwości wykorzystano badania mniej dopasowane do modelu (inne niż zakładany okres terapii desmopresyną, niższa ocena jakości badania).	Skoog 1997
Redukcja liczby „mokrych nocy”	Minimalny	1,30	Wartość średnia pomniejszona o odchylenia standardowe raportowane w badaniu klinicznym	Ferrara 2008
	Maksymalny	6,50	Wartość średnia powiększona o odchylenia standardowe raportowane w badaniu klinicznym	Ferrara 2008

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów i konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości. W nawiasie zaprezentowano wyniki z RSS

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Koszt inkrementalny (PLN)	Wynik zdrowotny	
	1 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO		Redukcja "mokrych" nocy	Odpowiedź całkowita na leczenie			
Perspektywa płatnika publicznego								
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d				0,00	52,80	0,13
czas trwania terapii desmopresyną	alter	6,00				0,00	100,80	0,26
koszt DDD desmopresyny NFZ	min					0,00	52,80	0,13
	max					0,00	52,80	0,13
skuteczność leczenia	alter	Skoog 1997				0,00	36,00	0,03
redukcja liczby "mokrych nocy"	min	1,30				0,00	19,20	0,13
	max	6,50				0,00	81,60	0,13
Perspektywa wspólna								
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d				0,00	52,80	0,13
czas trwania terapii desmopresyną	alter	6,00				0,00	100,80	0,26
koszt DDD desmopresyny całkowity	min					0,00	52,80	0,13
	max					0,00	52,80	0,13
skuteczność leczenia	alter	Skoog 1997				0,00	36,00	0,03
redukcja liczby "mokrych nocy"	min	1,30				0,00	19,20	0,13
	max	6,50				0,00	81,60	0,13

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że żaden parametr nie ma wpływu na inkrementalny wynik analizy. Na koszt desmopresyny (stosowanej zarówno po 1-miesięcznym jak i 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego) największy wpływ ma czas trwania terapii.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie desmopresyny stosowanej po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego (terapia behawioralna) z desmopresyną stosowaną po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego. Nie uwzględniono alarmu wybudzeniowego jako technologii alternatywnej dla desmopresyny. Ocena wyboru komparatora została przedstawiona w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Podstawowe dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności klinicznej ustalono w oparciu o badania Ferrara 2008 oraz Skoog 1997, bezpośrednio porównujące skuteczność desmopresyny z placebo. W analizie ekonomicznej, a także w modelu ekonomicznym nie uwzględniono wyników badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w analizie klinicznej, dotyczących różnych okresów obserwacji stosowania terapii wspomagająco-motywuującej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy, w którym czas leczenia produktem leczniczym Minirin Melt trwa 3 miesiące.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Z uwagi na fakt, że horyzont czasowy modelowania nie jest dłuższy niż 12 miesięcy, wyników nie dyskontowano.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowa analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy było określenie opłacalności zmiany wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem terapii Minirin Melt (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Dostarczony przez wnioskodawcę model ekonomiczny zakłada 2 ścieżki terapeutyczne dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego

- aktualną, w której leczenie pacjentów z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym rozpoczyna się od trwającej 3 miesiące terapii motywująco-wspomagającej, po której następuje 3 miesięczna terapia desmopresyną. Po zakończeniu terapii wnioskowaną interwencją pacjent przez pozostałe 6 miesięcy analizowanego horyzontu czasowego powraca do terapii motywująco-wspomagającej
- zgodną z wnioskowanym wskazaniem, w której leczenie rozpoczyna się od 1-miesięcznej terapii motywująco-wspomagającej, po której następuje 3 miesięczna terapia desmopresyną. Analogicznie jak w scenariuszu aktualnym, pacjent powraca do terapii motywująco-wspomagającej po zakończeniu leczenia desmopresyną.

Opisywany model ekonomiczny jest deterministyczny i nie uwzględnia prawdopodobieństw przejść do poszczególnych analizowanych stanów zdrowia. Efekty zdrowotne analizowano w postaci redukcji „mokrych nocy” (w analizie podstawowej) i całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (w analizie wrażliwości), jednakże kalkulacja wyników zdrowotnych przedstawiona została jedynie w zestawieniu kosztów i konsekwencji. Na wyniki analizy podstawowej wpływ ma jedynie koszt desmopresyny.

Nie przeprowadzono ponadto przeglądu użyteczności stanu zdrowia, a efekty stanu zdrowia nie zostały wyrażony w QALY.

Model wnioskodawcy charakteryzuje się znacznym uproszczeniem i nie odpowiada przebiegowi analizowanej jednostki chorobowej, szczególnie w aspekcie możliwych stanów zdrowia po zakończeniu 3-miesięcznej terapii desmopresyną. Wnioskodawca zakłada wtedy powrót pacjenta do terapii motywująco-wspomagającej, bez uwzględnienia prawdopodobieństwa wyleczenia pacjenta, wycofania z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych bądź niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, nawrotu choroby. Uproszczoną budowę modelu wnioskodawca uzasadnia założeniem, że skuteczność, bezpieczeństwo i koszty stosowania desmopresyny nie zależą od tego czy leczenie poprzedza 1 czy 3 miesięczny okres terapii behawioralnej, a więc efekty zdrowotne i związane z nimi wydatki dla płatnika publicznego i pacjenta będą takie same w obu analizowanych ścieżkach terapeutycznych.

Należy jednak podkreślić, że brak jest badań klinicznych, które porównywałyby skuteczność desmopresyny po poprzedzającym ją 1 czy 3 miesięcznym okresie terapii behawioralnej. Podstawowy parametr analizy ekonomicznej o nieróżniących efektach zdrowotnych w porównywanych schematach leczenia oparto na badaniach oceniających skuteczność stosowania terapii motywująco-wspomagającej w różnych okresach obserwacji. Wyciągnięto na tej podstawie wnioski, że największą odpowiedź uzyskuje się w ciągu pierwszych 30 dni terapii i nie ulega znacznym zmianom do 3 miesiąca obserwacji. Brak jest jednak dowodów dotyczących wpływu długości terapii behawioralnej na skuteczność desmopresyny i odsetek nawrotów choroby po zakończeniu terapii farmakologicznej.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest również nieuwzględnienie alarmu wybudzeniowego jako technologii alternatywnej dla desmopresyny. Stanowisko Agencji potwierdzają aktualne wytyczne polskiej praktyki klinicznej, które po nieskuteczności terapii motywująco-wspomagającej rekomendują terapię farmakologiczną lub stosowanie alarmu wybudzeniowego. Ocena wyboru komparatora została przedstawiona w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Podstawowe dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności klinicznej ustalono w oparciu o badania Ferrara 2008 oraz Skoog 1997, bezpośrednio porównujące skuteczność desmopresyny z placebo. W ramach kalkulacji efektu zdrowotnego w okresie stosowania desmopresyny (terapia aktywna), pacjentowi przypisywany jest wynik zdrowotny zgodny z wynikami badań klinicznych dla desmopresyny, natomiast w okresie stosowania terapii behawioralnej (terapia nieaktywna) pacjentowi przypisywany jest wynik zdrowotny zgodny z wynikami badań klinicznych dla placebo. Należy zauważyć, że placebo w powyższych badaniach definiowano jako

odpowiednio przygotowane tabletki lub krople nie zawierające substancji czynnej, w związku z czym przyjmowanie skuteczności terapii motywująco-wspomagającej na podstawie wyników dla ramienia nie otrzymującego leczenia (placebo) jest założeniem nieprawidłowym.

W analizie ekonomicznej, a także w modelu ekonomicznym nie uwzględniono wyników badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w analizie klinicznej, dotyczących różnych okresów obserwacji stosowania terapii wspomagająco-motywuującej. Wnioskodawca nie uzasadnił odstąpienia od implementacji powyższych danych do modelu ekonomicznego.

Koszty

W modelu ekonomicznym założono, że postępowanie wspomagająco-motywuujące nie generuje kosztów/koszty są nieróżniące w porównywanych schematach. Ze względu na wnioskowane skrócenie terapii behawioralnej z 3-miesięcznej na 1-miesięczną, należy przyjąć to założenie jako konserwatywne.

Jednakże ze względu na brak dowodów dotyczących wpływu długości terapii behawioralnej na skuteczność desmopresyny i odsetek nawrotów choroby po zakończeniu terapii desmopresyną, założenia braku różniących kosztów porównywanych schematów po zakończonej terapii desmopresyną związane jest z niepewnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (kosztach poszczególnych interwencji). Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający

Z uwagi na brak odnalezienia innych analiz ekonomicznych spełniających zdefiniowane kryteria wyszukiwania w analizie nie wykonano walidacji konwergencji.

Ponieważ w analizie uwzględniono czas stosowania terapii odpowiadający długości stosowania terapii w odnalezionym badaniu klinicznym (*Ferrara 2008*) nie istniała niepewność związana z oszacowaniem wyniku zdrowotnego i zużyciem zasobów. W związku z tym walidacja zewnętrzna nie była konieczna.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie desmopresyny stosowanej po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego (terapia behawioralna) z desmopresyną stosowaną po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie [redacted]

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów wnioskodawcy oparto na założeniu, że skuteczność desmopresyny i leczenia behawioralnego w obu porównywanych schematach leczenia jest taka sama, w ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji wyników zdrowotnych. Na wynik analizy mają wpływ jedynie koszty desmopresyny w porównywanych schematach.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie u chorych desmopresyny po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego nie generuje dodatkowych kosztów leczenia chorego w obu rozważanych w analizie perspektyw oraz dotyczy wariantu z i bez uwzględnienia RSS.

Koszt desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej. Koszt desmopresyny stosowanej po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego jest identyczny. W związku z tym inkrementalny koszt stosowania porównywanych terapii wynosi 0 PLN.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. W związku z współpłaceniem wnioskodawca przeprowadził także analizę z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjenta.

Komentarz AOTM: w BIA wnioskodawca nie przedstawił kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, które zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 zalecane są w sytuacji współpłacenia pacjenta.

Horyzont czasowy

2 lata (listopad 2017 – październik 2019).

Porównywane scenariusze

Scenariusz istniejący: zakłada refundację desmopresyny w aktualnym wskazaniu refundacyjnym tj. u chorych jedynie po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Scenariusz nowy: zakłada zmianę wskazania refundacyjnego i refundację desmopresyny u chorych po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Dodatkowo przyjęto, że preparat Minirin Melt będzie nadal refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty zastosowania desmopresyny, wynikające z ich zużycia w porównywanych scenariuszach. Pozostałe koszty wnioskodawca uznał za nieróżniące.

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy w wariantach skrajnych (minimalny i maksymalny) zależnych od wielkości populacji. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla każdego z analizowanych scenariuszy (nowy, istniejący i inkrementalny). Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości.

Pozostałe kluczowe założenia

„Populacja chorych PIMN nie zmieni się w związku z wydaniem decyzji refundacyjnej (skrócenie z 3 do 1 miesiąca nieskutecznej terapii wspomagającej i motywującej)”.

„W związku z wydaniem decyzji nastąpi jednak przesunięcie w czasie momentu rozpoczęcia przez chorych terapii. W związku z powyższym, liczebność populacji podejmującej leczenia w horyzoncie analizy będzie się różniła pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym została obliczona w oparciu o liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym (przy uwzględnieniu przesunięcia momentu rozpoczęcia terapii).

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych refundacyjnych za okres styczeń 2015 – grudzień 2016. Udział poszczególnych prezentacji preparatu Minirin Melt stosowanego w PIMN, ustalono na poziomie 16,14%, 24,83% oraz 65,35% odpowiednio dla dawki 60 mcg, 120 mcg i 240 mcg, pozwoliło to na wyliczenie ilości zrefundowanych DDD desmopresyny stosowanej we wskazaniu PIMN. Zakładając, że czas trwania standardowej terapii w PIMN preparatem Minirin Melt wynosi 3 miesiące oraz dzienna dobową dawkę 120 mcg, wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na poziomie 5 647 chorych.

W celu ekstrapolacji wartości zrefundowanych DDD desmopresyny we wskazaniu PIMN w kolejnych latach skorzystano z regresji liniowej. W oszacowaniu populacji wnioskodawca przyjął, że dopasowanie liniowe będzie odpowiadało wariantowi prawdopodobnemu, dopasowanie logarytmiczne minimalnemu oraz wykładnicze maksymalnemu. Wybór dopasowania do poszczególnych wariantów podyktowany był wielkością ekstrapolowanej populacji.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę w wskazaniu: *pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego* i włączenie do istniejącej grupy limitowej 78.2 z odpłatnością 30%. Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności został przyjęty analogicznie jak dla poziomu odpłatności refundowanego już preparatu Minirin Melt w grupie limitowej 78.2, „Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny”.

Poziom odpłatności został ustalony zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, miesięczny koszt stosowania leku Minirin Melt we wnioskowanym wskazaniu nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

Koszty

Koszty desmopresyny (Minirin Melt) uzyskano na podstawie danych z [redacted]. [redacted] Dzienną dobową dawkę oraz długość terapii desmopresyną we wskazaniu PIMN przyjęto zgodnie z ChPL, tj. odpowiednio na poziomie 120 mcg/dobę oraz 3 miesiące.

Długość terapii desmopresyną w PIMN przyjęto na podstawie ChPL i publikacji Baka-Ostrowska 2011.

Udział poszczególnych prezentacji preparatu Minirin Melt stosowanego w PIMN wśród wszystkich zrefundowanych opakowań preparatu Minirin Melt, ustalono na poziomie 16,14%, 24,83% oraz 65,35% odpowiednio dla dawki 60 mcg, 120 mcg i 240 mcg. Kalkulacji wnioskodawca dokonał w oparciu o różnice w kosztach NFZ z tytułu refundacji Minirin Melt® dla wskazań moczówka prosta i PIMN.

Koszt desmopresyny z uwzględnieniem RSS przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy (dokładny opis zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka przedstawiono w rozdziale 3.1.2.).

Tabela 29. Zestawienie założeń w modelu. W nawiasie podano wartości z RSS.

Parametr	Wartość	Źródło		
długość stosowania desmopresyny w PIMN	3 miesiące	CHPL Minirin Melt, publikacja Baka Ostrowska 2011		
DDD dla desmopresyny w PIMN	120 mcg	CHPL Minirin Melt		
Udział poszczególnych prezentacji Minirin Melt w rynku				
Minirin Melt 60 mcg	17,93%	Dane na podstawie komunikatu DGL dotyczące okresu styczeń 2015 – grudzień 2016		
Minirin Melt 120 mcg	65,49%			
Minirin Melt 240 mcg	16,58%			
Ceny preparatu Minirin Melt				
	CZN	Limit	CD	[redacted]
Minirin Melt 60 mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minirin Melt 120 mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Minirin Melt 240 mcg				
Koszt desmopresyny				
	Koszt NFZ+ pacjent/ DDD	Koszt NFZ/DDD	Koszt pacjent/ DDD	
Minirin Melt 60 mcg				
Minirin Melt 120 mcg				
Minirin Melt 240 mcg				

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Przyjęto, że skrócenie okresu postępowania wspomagającego i motywującego warunkujące rozpoczęcie terapii refundowaną desmopresyną nie wpłynie na zmianę liczebności populacji docelowej (analitycy nie dostrzegli jakichkolwiek podstaw naukowych do innego wnioskowania), a jedynie na przesunięcie w czasie momentu rozpoczęcia przez chorych terapii. Konserwatywnie założono, że 100% chorych, którzy do tej pory przystępowali do leczenia po 3 miesiącach oczekiwania, teraz przystąpi po 1 miesiącu. W związku z powyższym wyniki inkrementalne analizy należy uznać za konserwatywne i bardzo bezpieczne”.

„Na podstawie publikacji *Baka-Ostrowska 2011* oraz *ChPL Minirin Melt®* przyjęto, że czas trwania standardowej terapii we wnioskowanym wskazaniu wynosi 3 miesiące. Jest to założenie techniczne potrzebne do zaimplementowania w modelu właściwego mechanizmu rozpoczynania i kończenia terapii desmopresyną i nie ma wpływu na wyniki analizy”.

„Ponadto na podstawie *ChPL* przyjęto, że standardowa dawka desmopresyny we wnioskowanym wskazaniu wynosi 120 mcg na dobę. Założenie to jest odzwierciedlone w strukturze refundowanych opakowań w rozpatrywanym wskazaniu (udział opakowania Minirin Melet® wyrażony w mcg substancji przekracza 66%) oraz jest zgodne z konstrukcją grupy limitowej 78.2, *Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny*, gdzie również przyjęto dawkę 120 mcg jako DDD. Również to założenie jest techniczne i nie ma decydującego wpływu na wyniki analizy”.

„Obliczono, że 16,14% spośród 38 160 opakowań Minirin Melt® 60 mcg, 24,83% spośród 45 296 opakowań Minirin Melt® 120 mcg oraz 65,35% spośród 2 179 opakowań Minirin Melt® 240 mcg w okresie od stycznia do października 2016 roku zostało zrefundowanych w populacji chorych z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym. Kalkulacja była możliwa z uwagi na różny poziomie odpłatności za lek dla wskazań moczówka prosta i izolowane moczenie nocne. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w dołączonym do raportu kalkulatorze. Wartości procentowe posłużyły do oszacowania populacji docelowej w oparciu o łączne dane refundacyjne NFZ dla desmopresyny”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok		II rok	
	Wariant	Sc. istniejący	Wariant	Sc. istniejący
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	minimalny	5959	minimalny	6033
	prawdopodobny	6478	prawdopodobny	6873
	maksymalny	6533	maksymalny	7013
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	7531			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	Wariant	Sc. nowy	Wariant	Sc. nowy
	minimalny	6960	minimalny	6044
	prawdopodobny	7596	prawdopodobny	6939
	maksymalny	7668	maksymalny	7096

* dane opierają się na liczbie sprzedanych opakowań w okresie styczeń 2015 – grudzień 2016 i uwzględniają dwa wskazania refundacyjne preparatu Minirin Melt: pierwotne izolowane moczenia nocne u pacjentów powyżej 5 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego; oraz moczówka prosta przysadkowa.

** Wzrost liczby pacjentów w I roku refundacji wynika z przesunięcia w czasie momentu rozpoczęcia leczenia.

Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym została obliczona w oparciu o liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym (przy uwzględnieniu przesunięcia momentu rozpoczęcia terapii).

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej dla leczenia desmopresyną we wskazaniu PIMN w scenariuszu istniejącym i nowym. Wyniki przedstawiono dla wariantu minimalnego, prawdopodobnego i maksymalnego.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa NFZ)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny	371 200	3 971		
Prawdopodobny	414 643	24 431		
Maksymalny	420 780	30 871		

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa wspólna)

Wariant analizy	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny	534 890	5 722		
Prawdopodobny	597 490	35 204		
Maksymalny	606 334	44 485		

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały dodatkowe koszty bez względu na przyjętą perspektywę oraz wariant analizy.

Wariant prawdopodobny

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Minirin Melt, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 414,6 tys. zł () w I roku;
- 24,4 tys. zł () w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Minirin Melt, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 597,4 tys. zł () w I roku;
- 35,2 tys. zł () w II roku.

Warianty skrajne (minimalny, maksymalny)

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych, które wykazały, że po podjęciu pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego dla leku Minirin Melt, spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych. W pierwszym roku refundacji wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą one 371,2 tys. zł () w wariantcie minimalnym oraz 420,7 tys. zł () w wariantcie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą 3,97 tys. zł () w wariantcie minimalnym oraz 30,87 tys. zł () w wariantcie maksymalnym.

Natomiast wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej wyniesie w pierwszym roku refundacji 534,8 tys. zł () w wariantcie minimalnym oraz 606,3 tys. zł () w wariantcie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą odpowiednio 5,72 tys. zł () i 44,48 tys. zł () odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia są zgodne z opinią ekspertów klinicznych – patrz Rozdział 3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Założono 2-letni horyzont czasowy (listopad 2017 – październik 2019). Według wnioskodawcy model wskazuje na stabilizację wydatków już w drugim roku analizy. W analizie wpływu na budżet w drugim roku dochodzi do spadku liczby pacjentów w scenariuszu nowym do poziomu zbliżonego w scenariuszu istniejącym. Natomiast należałoby oczekiwać przedstawienia sytuacji gdzie liczba pacjentów w scenariuszu nowym spada poniżej wartości przedstawionej w scenariuszu istniejącym, co potwierdziłoby przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że – „liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym została obliczona w oparciu o liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym, przy uwzględnieniu przesunięcia momentu rozpoczęcia terapii”.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	brak uwag

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podstawą analiz są dwa założenia: 1. Taka sama skuteczność terapii behawioralnej trwającej 3 mc i 1 mc; 2. Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym została obliczona w oparciu o liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym, przy uwzględnieniu przesunięcia momentu rozpoczęcia terapii;
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wnioskodawca nie uwzględnił dodatkowego komparatora, jakim jest alarm wybudzeniowy. Z uwagi na brak finansowania alarmu wybudzeniowego ze środków publicznych, koszt technologii należałoby rozpatrywać jedynie z perspektywy pacjenta. Patrz uwagi w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Populacji docelowej oraz wydatków w scenariuszu istniejącym nie można było zweryfikować w oparciu o dane NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca nie przeprowadził jednokierunkowej analizy wrażliwości, przedstawił jednak oszacowania w ramach scenariuszy skrajnych (minimalny, maksymalny), gdzie testowano różne metody ekstrapolacji wartości zrefundowanych DDD desmopresyny we wskazaniu PIMN. W modelu wnioskodawcy powyższy parametr ten jako jedyny determinuje wielkość populacji docelowej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe, oraz danych wejściowych mających istotny wpływ na wynik. Należy przyjąć takie wartości z zakresów zmienności danych wejściowych oraz założeń, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków. W analizie wrażliwości powinny być zatem przetestowane wszelkie niepewności dotyczące szacowania liczebności populacji (np. stopień możliwego nadużywania ocenianej technologii), rozpowszechnienia stosowania poszczególnych technologii i kosztów stosowania oraz warunków refundacji uwzględnianych technologii. W ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne propozycje cenowe dla ocenianego leku”.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kluczowym założeniem analizy wpływu na budżet jest przyjęcie braku różnic w skuteczności klinicznej między terapią behawioralną, poprzedzającą rozpoczęcie terapii desmopresyną, stosowaną 3 miesiące a terapią behawioralną stosowaną 1 miesiąc. Zakładając brak różnic wnioskodawca przyjął, że liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym zostanie obliczona w oparciu o tę samą liczbę pacjentów w scenariuszu istniejącym, jedynie przy uwzględnieniu przesunięcia momentu rozpoczęcia terapii.

Założenie o braku różnic w skuteczności terapii behawioralnej stosowanej 3 i 1 miesiąc, zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych oraz znajduje odzwierciedlenie w polskich rekomendacjach klinicznych: PTUD - PTND 2016 (patrz rozdział „3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne”).

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań (Kahan 1998, De Oliveira 2013, EIBaz 2015, Erol 2016) potwierdzających „iż postępowanie wspomagające i motywujące prowadzi do uzyskania oczekiwanych

efektów jedynie w pierwszych tygodniach jego stosowania. Kolejne tygodnie nie prowadzą do znaczącej redukcji objawów. Dlatego też po około 3-4 tygodniach nie należy spodziewać się, aby u chorych do tej pory poddanych wyłącznie terapii behawioralnej, u których nie stwierdzono redukcji objawów, zaczęła ona być skuteczna”.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nie uwzględnienie dodatkowego komparatora jakim jest alarm wybudzeniowy. Z uwagi na brak finansowania alarmu wybudzeniowego ze środków publicznych, koszt technologii należałoby rozpatrywać jedynie z perspektywy pacjenta. Patrz uwagi w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Patrz komentarz w rozdziale „6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” oraz wyniki dla scenariuszy skrajnych zamieszczone w rozdziale „6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności został przyjęty analogicznie jak dla poziomu odpłatności refundowanego już preparatu Minirin Melt w grupie limitowej 78.2, „Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny”.

Podstawowym założeniem analizy wpływu na budżet jest przyjęcie braku różnic w skuteczności klinicznej między terapią behawioralną, poprzedzającą rozpoczęcie terapii desmopresyną, stosowaną 3 miesiące a terapią behawioralną stosowaną 1 miesiąc. Powyższe założenie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych.

Przeprowadzona AWB wnioskodawcy wykazała, dodatkowe koszty bez względu na przyjętą perspektywę. Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Minirin Melt, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 414,6 tys. zł () w I roku;
- 24,4 tys. zł () w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Minirin Melt, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 597,4 tys. zł () w I roku;
- 35,2 tys. zł () w II roku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna opiera się na rozwiązaniu zakładającym, że wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, będzie jednorazowo obniżana o 0,1% przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych.

Na podstawie wysokości limitów finansowania dla leków i przy założeniu wskazanej obniżki, obliczono kolejno nowe wysokości limitów finansowania dla każdego leku oraz oszczędności generowane na jednym zrefundowanym opakowaniu danego leku.

W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić co najmniej ok. 4,3 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym. Dokładne wyniki przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 34. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

Katalog	Oszczędności
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	3 699 785,64
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	598 025,35
suma	4 297 810,99

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Minirin Melt (desmopresyna) we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Wyszukiwanie przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>; <http://www.pcodr.ca/>; <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.04.2017 przy zastosowaniu słów kluczowych: Minirin Melt; desmopressin; DDAVP.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 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.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej desmopresyna

Organizacja, rok	Nazwa handlowa, substancja czynna, dawka, postać	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2006	DesmoMelt* (desmopresyna), 120 mcg, liofilizat doustny	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	DesmoMelt* (desmopresyna), 240 mcg, liofilizat doustny	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	DDAVP Melt* (desmopresyna), 60mcg, 120mcg tabletki rozpadająca się w jamie ustnej	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 zalecała wpisanie tego produktu na listę OBD (ang. Ontario Drug Benefit) pod warunkiem , że przeprowadzony zostanie program edukacyjny informujący o odpowiedniej konwersji dawki, a lek zostanie wyceniony proporcjonalnie do generycznych tabletek desmopresyny

* Podmiotem odpowiedzialnym dla produktów leczniczych: DDAVP Melt oraz DesmoMelt jest Ferring Pharmaceuticals Ltd.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczące refundacji preparatu Minirin Melt najprawdopodobniej odnoszą się do wszystkich zarejestrowanych i refundowanych wskazań, w tym dla moczówki prostej ośrodkowej i nokturii u dorosłych. Brak jest informacji o refundacji preparatu Minirin Melt u pacjentów powyżej 6 r.ż. z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym u pacjentów z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji			Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka		
	60 mcg	120 mcg	240 mcg		60 mcg	120 mcg	240 mcg
Austria	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd
Belgia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Chorwacja	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd
Cypr	nd	100%	nd	nd	nd	NIE	nd
Czechy	100%	100%	nd	Dla dawki 60 i 120 mcg: 94,7% refundacji ograniczonej do preskrypcji przez urologa, urologa dziecięcego, endokrynologa, uroonkologa, ginekologa, internisty.	NIE	NIE	nd
Dania	100%	100%	100%	nd	NIE	NIE	NIE
Estonia	100%	100%	nd	nd	TAK	TAK	nd
Finlandia	100%, 42%	100%, 42%	100%, 42%	100% refundacji w następujących wskazaniach: moczówka prosta ośrodkowa, 42% refundacji w następujących wskazaniach: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, nokturia u dorosłych związana z nocnym wielomoczem (objętość moczu produkowanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).	NIE	NIE	NIE
Francja	100%, 65%	100%	100%	100% refundacji w następujących wskazaniach: moczówka prosta ośrodkowa, 65% refundacji w następujących wskazaniach: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.	TAK	TAK	TAK
Grecja	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd
Hiszpania	nd	100%	nd	nd	nd	NIE	nd
Holandia	100%	100%	100%	nd	NIE	NIE	NIE
Irlandia	100%	100%	100%	nd	NIE	NIE	NIE
Islandia	Pacjent płaci pierwsze 2100 ISK, pozostała część ceny leku jest refundowana			nd		NIE	NIE
Liechtenstein	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Litwa	100%, 80%	100%, 80%	nd	Dla dawki 60 i 120 mcg: 100% moczówka prosta, 80 % Pierwotne izolowane moczenie nocne u dzieci 5 do 10 lat.	TAK	TAK	nd
Luksemburg	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Łotwa	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd
Malta	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Niemcy	100%	100%	100%	nd	NIE	NIE	NIE
Norwegia	100%	100%	100%	Refundacja w następujących wskazaniach:	NIE	NIE	NIE

Państwo	Poziom refundacji			Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka		
	60 mcg	120 mcg	240 mcg		60 mcg	120 mcg	240 mcg
				Moczówka prosta ośrodkowa, Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu			
Portugalia	100%	100%	nd	nd	NIE	TAK	nd
Rumunia	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd
Słowacja	100%	100%	100%	Dla dawki 240 mcg: Refundacja w następujących wskazaniach: Moczówka prosta ośrodkowa, Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.	NIE	NIE	NIE
Słowenia	100%	100%	nd	nd	TAK	TAK	nd
Szwajcaria	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd
Szwecja	100%	100%	100%	100% refundacji w następujących wskazaniach: moczówka prosta ośrodkowa, pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, nokturia u dorosłych.	NIE	NIE	NIE
Węgry	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nd	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE
Włochy	100%	100%	nd	nd	NIE	NIE	nd



Źródło: wniosek refundacyjny dla preparatu Minirin Melt przekazany przez Wnioskodawcę.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Minirin Melt jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, jednakże w Finlandii, Francji, Litwie poziom refundacji wynosi od 42% od 80%. W 5 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 37. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Desmopresyna (syntetyczny analog wazopresyny)- preparat Minirin Melt jest powszechnie stosowanym lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu moczenia nocnego spowodowanego poliurią nocną, nieustępującą mimo zastosowania postępowania wspomagającego (w tym ograniczenie i zmiana jakościowa spożywanych wieczorem płynów) i motywującego (w tym prowadzenie kalendarza moczenia). Taki sposób postępowania jest prezentowany w dostępnych krajowych i międzynarodowych wytycznych i zaleceniach (m. in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczającym się w nocy- wydane w 2012 r. pod patronatem MZ, PTNFD, PTUD).</p>	<p>brak merytorycznych argumentów</p>	<p>Własne doświadczenia i wyniki badań naukowych wskazują na wysoką efektywność wnioskowanej technologii w leczeniu moczenia nocnego spowodowanego poliurią nocną, zwłaszcza przy prawidłowej (fizjologicznej) pojemności pęcherza moczowego w porównaniu z innymi metodami terapeutycznymi. Z tego względu uważam finansowanie jej ze środków publicznych za zasadne.</p>
	<p>Ze względu na koszt leczenia. Do chwili przyznania refundacji wielu rodziców zrezygnowało z leczenia z powodów finansowych. Wielokrotnie pisałam do Gminnych Ośrodków Pomocy Społecznej z prośbą o pomoc finansową w zakupie leku.</p>	<p>-</p>	<p>Z jednej strony ilość dzieci, które mogą liczyć na pomoc, z drugiej strony nie jest to jakaś „niebotyczna” liczba pacjentów w stosunku do liczby mieszkańców naszego kraju aby państwa nie było stać na pokrycie kosztów refundacji.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.02.2017, znak PLR.4601.42.2017.JM (data wpływu do AOTMiT 21.02.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068494;
- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068548;
- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068579.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją: Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością 30%.

Problem zdrowotny

Moczenie nocne jest to bezwiedne oddawanie moczu w nocy, zdarzające się u dziecka, które opanowało już trening czystości lub ukończyło 5 lat. Występuje u 16% dzieci do 5 r.ż., u 11 % dzieci do 7 r.ż., u 2–3 % nastolatków i u 1 % dorosłych. Ze statystyki wynika, że liczba moczących się maleje z wiekiem i to stało się przyczyną oczekiwania na samoistne ustąpienie moczenia nocnego, bez wdrażania jakiegokolwiek postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Stanowisko takie okazało się niesłuszne, kiedy stwierdzono, że wprawdzie ogólna liczba moczących się dzieci zmniejsza się z wiekiem, ale liczba moczących się intensywnie pozostaje niemal niezmieniona.

Monosymptomatyczne moczenie nocne (MMN), zwane dawniej pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, określa stan, w którym moczeniu nocnemu nie towarzyszą żadne inne objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Ten rodzaj moczenia należy podejrzewać u dziecka, które nigdy nie było suche w nocy lub ma wszystkie noce mokre, przez co najmniej 6 miesięcy.

W patogenezie MMN wyróżnia się trzy podstawowe stany: poliuria nocna, nocna nadczynność wypieracza oraz podwyższony próg pobudliwości. Istotną rolę w etiologii poliurii nocnej pełni niedobór wazopresyny. Wiadomo, że w warunkach prawidłowych, w godzinach nocnych wzrasta wydzielanie wazopresyny, czego następstwem jest spadek produkcji moczu. Zaburzenie tego fizjologicznego cyklu prowadzi do poliurii nocnej. Stan ten należy odróżnić od poliurii występującej w cukrzycy lub w chorobie nerek. Znacznie częściej poliuria nocna jest następstwem wypijania zbyt dużych ilości płynów w godzinach wieczornych.

Nocna nadczynność wypieracza, to niepohamowane skurcze pęcherza występujące w ciągu nocy. Ich przyczyna nie została dotąd poznana. Wiadomo jednak, że przy każdym skurczu wzrasta ciśnienie śródpecherzowe, które podczas silnego skurczu może pokonać zwieracz i spowodować gwałtowne opróżnienie pęcherza.

Podwyższony próg pobudliwości sprawia, że mózg nie rozpoznaje zbyt słabego sygnału z wypełnionego pęcherza. Wielu rodziców zwraca uwagę na głęboki sen moczącego się dziecka i trudności z jego wybudzeniem. Podczas głębokiego snu czucie wypełnienia pęcherza jest obniżone, a gromadząca się duża ilość moczu może doprowadzić do bezwiednego opróżnienia pęcherza.

Podstawową formą terapii jest modyfikacja zachowań i nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. Należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż płynów dotyczącą zarówno ilości, jak i pory przyjmowanych płynów.

Inną nefarmakologiczną metodą leczenia moczenia nocnego jest alarm nocny. Ma on zastosowanie u dzieci z moczeniem nocnym i podwyższonym progiem pobudliwości. Budzi on dziecko natychmiast po tym jak pierwsze krople moczu pojawiają się na specjalnej wkładce lub na majteczkach połączonych z czujnikami. W ten sposób mózg zaczyna rozpoznawać słaby dotąd sygnał z wypełnionego pęcherza poprzez silny bodziec dźwiękowy. Z czasem szlak sygnału pęcherz-mózg wzmacnia się na tyle, że już bez alarmu mózg rozpoznaje sygnał z pęcherza i przerywa sen dziecka. Dziecko budzi się, kiedy ma wypełniony pęcherz i idzie oddać mocz. Terapia trwa minimum 10–12 tygodni i daje pozytywny efekt w 70% przypadków. Jest to terapia przeznaczona dla dobrze zmotywowanej i współpracującej rodziny.

W przeglądzie systematycznym literatury Perrin 2015, którego celem było porównanie skuteczności alarmu wybudzeniowego z leczeniem farmakologicznym (desmopresyna) u pacjentów z monosymptomatycznym

moczeniem nocnym wykazano, że w dłuższej perspektywie terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje wyższą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny. Jednakże stosowanie alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta oraz wymaga większego wsparcia ze strony lekarza.

W leczeniu MMN spowodowanego poliurią nocną z niedoboru wazopresyny, lekiem z wyboru jest desmopresyna (syntetyczny analog wazopresyny). W trakcie stosowania desmopresyny ustąpienie moczenia lub wyraźną poprawę obserwuje się u około 70% leczonych dzieci. U 20–30% pacjentów uzyskuje się trwałe wyleczenie.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla desmopresyny stosowanej po 1-miesięcznej terapii wspomagającej i motywującej jest desmopresyna po 3-miesięcznej terapii.

Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi, leczenie pacjentów z moczeniem nocnym należy zawsze rozpocząć od stosowania terapii motywująco-wspomagającej, trwającej przez cały okres leczenia i mającej na celu zmianę nieprawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu, polegającej także na udzielaniu informacji rodzicom i dzieciom, wspieraniu i wzmacnianiu motywacji dziecka. W przypadku niepowodzenia tego rodzaju terapii, zaleca się rozpoczęcie stosowania farmakoterapii (desmopresyna) lub alarmu wybudzeniowego.

W opinii Agencji właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest także alarm wybudzeniowy. Jest to technologia nier refundowana, jednakże rekomendowana w leczeniu pierwotnego moczenia nocnego.

W zaleceniach opublikowanych przez NICE, podkreślano, że alarm wybudzeniowy i desmopresyna są równie skuteczne w leczeniu pierwszej linii (po niepowodzeniu terapii behawioralnej), jednakże alarm wybudzeniowy charakteryzuje się niższym odsetkiem nawrotów. Rekomendowany jest również schemat, w którym po desmopresynie stosuje się po niepowodzeniu alarmu wybudzeniowego.

Zalecenia odnośnie czasu stosowania terapii wspomagająco motywującej odnaleziono w polskich wytycznych PTUD/PTND 2012, które ocenę skuteczności stosowania reżimu płynowego zalecają po 1 miesiącu, a także w w wytycznych AAFP 2008, które za skuteczność terapii behawioralnej uznają brak moczenia utrzymującego się przez 14 kolejnych nocy w przez okres 16 tygodni.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Założeniem analizy klinicznej była ocena zasadności skrócenia czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 do 1 miesiąca, poprzedzającego podanie desmopresyny. Nie odnaleziono badań, które byłyby ukierunkowane tylko i wyłącznie na zbadanie różnic w skuteczności postępowania behawioralnego w różnych okresach czasu poprzedzających podanie desmopresyny. Dane na podstawie których w niniejszej analizie wnioskowano o racjonalności skrócenia w/w terapii pochodzą z pojedynczych ramion randomizowanych badań oraz 1 badania jednoramiennego, stąd też jakość wyników wg klasyfikacji GRADE oceniono na odpowiednio niską i bardzo niską. Nie mniej jednak, były to jedyne badania, dla których punkty końcowe (w grupach poddanych terapii behawioralnej) oceniano w okresach czasu zbieżnych bądź zbliżonych do czasu stanowiącego problem decyzyjny. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 4 badania pierwotne, w tym 3 badania z randomizacją, na podstawie których możliwe było porównanie skuteczności terapii behawioralnej w różnych okresach czasu:

- randomizowane badania kliniczne:
 - *EIBaz 2015* – postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - *De Oliveira 2013* - postępowanie wspomagające i motywujące vs przezskórna elektrostymulacja nerwów + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - *Kahan 1998* - postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
- eksperymentalne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej:
 - *Erol 2016* - postępowanie wspomagające i motywujące.

Wyniki badań wskazują, że znaczną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach terapii i nie ulegała ona większym wahaniom w kolejnych tygodniach leczenia. W badaniu *Erol 2016* odsetek chorych, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny wynosił ~40% zarówno w 1. jak i 3.

miesiącu. W badaniu *EIBaz 2015* znaczną redukcję średniej liczby mokrych nocy odnotowano już po 2 tygodniach postępowania wspomagającego i motywującego (wartość ta pozostała na podobnym poziomie w 8. tyg., tj. odpowiednio 4,17 vs 4,2 / 2 tyg.). W badaniu *Kahan 1998* istotną statystycznie redukcję średniej l. mokrych nocy raportowano po 3 tyg. trwania badania i wynik ten utrzymywał się na zbliżonym poziomie w kolejnych tygodniach (3,5; 3,3; 3,0 w kolejno 3., 10. i 16. tyg.). Dane z badania *De Oliveira 2013* wskazują, że odpowiedź na terapię behawioralną uzyskaną w 1. oraz w 3. miesiącu nie ulega zmianie, największa redukcja mokrych nocy następuje w ciągu pierwszych 30 dni terapii.

Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych pozwalających na porównanie profilu bezpieczeństwa badanej interwencji względem komparatora (DDAVP po udokumentowaniu 1-mies. nieskuteczności postępowania motywującego i wspomagającego vs DDAVP po udokumentowaniu 3-mies. nieskuteczności postępowania motywującego i wspomagającego). W opinii autorów analizy wnioskodawcy na podstawie włączonych badań nie wydaje się, aby długość trwania uprzednio stosowanej terapii behawioralnej miała wpływ na profil bezpieczeństwa desmopresyny. Biorąc pod uwagę powyższe przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa DDAVP na podstawie aktualnych komunikatów i dokumentów wydanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie desmopresyny stosowanej po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego (terapia behawioralna) z desmopresyną stosowaną po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie [REDAKTOWANO]

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów wnioskodawcy oparto na założeniu, że skuteczność desmopresyny i leczenia behawioralnego w obu porównywanych schematach leczenia jest taka sama, w ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji wyników zdrowotnych. Na wynik analizy mają wpływ jedynie koszty desmopresyny w porównywanych schematach.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie u chorych desmopresyny po 1-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego nie generuje dodatkowych kosztów leczenia chorego w obu rozważanych w analizie perspektyw oraz dotyczy wariantu z i bez uwzględnienia RSS.

Koszt desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego wynosi [REDAKTOWANO] w perspektywie płatnika publicznego i [REDAKTOWANO] w perspektywie wspólnej. Koszt desmopresyny stosowanej po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego jest identyczny. W związku z tym inkrementalny koszt stosowania porównywanych terapii wynosi 0 PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności został przyjęty analogicznie jak dla poziomu odpłatności refundowanego już preparatu

Minirin Melt w grupie limitowej 78.2, „Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny”.

Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym została obliczona w oparciu o liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym (przy uwzględnieniu przesunięcia momentu rozpoczęcia terapii). W związku z wydaniem decyzji nastąpi jednak przesunięcie w czasie momentu rozpoczęcia przez chorych terapii.

Podstawowym założeniem analizy wpływu na budżet jest przyjęcie braku różnic w skuteczności klinicznej między terapią behawioralną, poprzedzającą rozpoczęcie terapii desmopresyną, stosowaną 3 miesiące a terapią behawioralną stosowaną 1 miesiąc. Powyższe założenie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych.

Przeprowadzona AWB wnioskodawcy wykazała, dodatkowe koszty bez względu na przyjętą perspektywę. Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Minirin Melt, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 414,6 tys. zł [redacted] w I roku;
- 24,4 tys. zł [redacted] w II roku.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nie uwzględnienie dodatkowego komparatora jakim jest alarm wybudzeniowy. Z uwagi na brak finansowania alarmu wybudzeniowego ze środków publicznych, koszt technologii należałoby rozpatrywać jedynie z perspektywy pacjenta. Patrz uwagi w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 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

Uwagi dodatkowe

W ramach dodatkowej analizy skuteczności desmopresyny zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym opracowaniu wyników przeglądu systematycznego literatury Perrin 2015, którego celem było porównanie skuteczności alarmu wybudzeniowego u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w porównaniu ze desmopresyną.

W siedmiu włączonych do przeglądu badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami po zaprzestaniu terapii. Cztery badania wskazały na istotnie statystycznie wyższy odsetek nawrotów choroby u pacjentów leczonych desmopresyną w porównaniu ze stosowaniem alarmu. Dwa badania wykazały wyższy odsetek pacjentów rezygnujących ze stosowania terapii w grupie alarmu w porównaniu z grupą desmopresyny.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje w dłuższej perspektywie wyższą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny. Jednakże stosowanie alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta oraz wymaga większego wsparcia ze strony lekarza.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
De Oliveira 2013	De Oliveira L. F., de Oliveira D.M., Ilidia L. i in., <i>Transcutaneous Parasacral Electrical Neural Stimulation in Children with Primary Monosymptomatic Enuresis: A Prospective Randomized Clinical Trial</i> , The Journal of Urology 2013, 190: 1359-1363
EIBaz 2015	Elbaz F., Zahra S., Khairy M., <i>Assessment of the efficacy of desmopressin in treatment of Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Egyptian children</i> , The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2015, 16 (3): 257-262
Erol 2016	Erol M., Ozkuvanci U., Yigit O. i in., <i>Motivation Therapy in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis</i> , Med Bull Haseki 2016, 54: 7-12
Ferrara 2008	Ferrara P., i wsp. <i>Homotoxicological remedies versus desmopressin versus placebo in the treatment of enuresis: a randomised, double-blind, controlled trial</i> . <i>Pediatr Nephrol</i> 2008; 23: 269-274
Kahan 1998	Kahan E., Morei D., Amir J., Zelcer C., <i>A controlled trial of desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis</i> , <i>Medicine</i> 1998, 77: 384-388
Skoog 1997	Skoog S.J., i wsp. <i>Oral desmopressin: A randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis</i> . <i>The Journal of Urology</i> 1997; 158: 1035-1040
rekommendacje kliniczne i refundacyjne	
AAFP 2008	Ramakrishnan K, Evaluation and Treatment of Enuresis, <i>Am Fam Physician</i> . 2008;78(4):489-496,498.
CED 2008	Committee to Evaluate Drugs. DESMOPRESSIN oral disintegrating tablet (DDAVP Melt®), 60mcg, 120mcg. Recommendations and Reasons. May 2008.
CPS 2016	Feldman M, Management of primary nocturnal enuresis, <i>Paediatr Child Health</i> 2005;10(10):611-4.
ESPU 2013	S. Tekgül, H. Riedmiller, H.S. Dogan, Guidelines on Paediatric Urology, <i>Paediatric Urology - update</i> march 2013.
ESPU 2015	S. Tekgül, H.S. Dogan, E. Erdem, Guidelines on Paediatric Urology, <i>Paediatric Urology – limited update</i> march 2015.
ICSS 2010	Neveus T, Eggert P, Evans J, Evaluation of and Treatment for Monosymptomatic Enuresis: A Standardization Document From the International Children's Continence Society. DOI:10.1016/j.juro.2009.10.043, Vol. 183, 441-447, February 2010.
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence, Bedwetting in under 19s. Clinical guideline CG 111. October 2010.
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence, A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 111 'The management of bedwetting in children and young people' (2010). July 2012.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Bedwetting in children and young people overview. April 2017.
PSNZ 2005	Paediatric Society of New Zealand, Best practice evidence based guideline, nocturnal enuresis" bedwetting", 2005.
PTND/PTUD 2012/2016	Baka-Ostrowska M, Apoznański W, Tkaczyk M, Maternik M, Wytczne postepowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczającym się w nocy, Warszawa 2012.
SMC 2006	Scottish Medicines Consortium, desmopressin 120 mcg oral lyophilisate (DesmoMelt®). Product Update (No. 282/06). 9 June 2006.
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, desmopressin 240 mcg oral lyophilisate (DesmoMelt®). Product Update (No. 357/07). 9 March 2007.
Pozostałe publikacje	
ChPL Minirin Melt	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (dostęp: 21.04.2017)
Perrin 2015	Perrin, N., L. Sayer, and A. White. 2015. The efficacy of alarm therapy versus desmopressin therapy in the treatment of primary mono-symptomatic nocturnal enuresis: a systematic review. <i>Prim. Health Care Res. Dev.</i> 16:21-31.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.