



Rekomendacja nr 28/2017

z dnia 12 maja 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Minirin Melt
(desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt
(desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl.; Minirin
Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl.,
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.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Minirin Melt.

Podstawowym problemem decyzyjnym w analizowanym wniosku refundacyjnym jest zmiana czasu do włączenia desmopresyny w terapii pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 r.ż. Obecnie preparat Minirin Melt refundowany jest po nieskuteczności 3 miesięcznej terapii motywująco-wspomagającej. Zgodnie z wnioskiem zmiana polega na skróceniu okresu trwania terapii do 1 miesiąca.

Analiza kliniczna przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że terapia motywująco-wspomagająca przynosi pożądane efekty w pierwszych tygodniach stosowania (do 1 miesiąca). Zgodnie z danymi w badaniach, między 1. a 3. miesiącem nie odnotowuje się zmian w uzyskanych efektach leczenia.



Niemniej jednak analiza charakteryzowała się ograniczeniami, z czego głównym jest brak badań, które porównywały skuteczność desmopresyny włączonej do terapii po 3 miesiącach terapii behawioralnej vs. desmopresyna włączona do terapii po 1 miesiącu terapii behawioralnej. Ponadto badania charakteryzowały się ograniczeniami wiarygodności związanymi z brakiem zaślepienia, niepełnym opisem randomizacji, czy też niską liczebnością pacjentów.

W zakresie oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która wykazała brak dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem desmopresyny po terapii behawioralnej trwającej miesiąc.

Natomiast w zakresie analizy wpływu na budżet wykazano zmianę wydatków płatnika publicznego o 414,6 tys. PLN i 24,4 tys. PLN w kolejnych latach finansowania. Zgodnie z analiza zmiana ta związana jest jednak z przesunięciem czasu rozpoczęcia terapii, nie zaś wzrostem liczebności populacji docelowej.

Prezes Agencji pragnie także podkreślić, że w ramach analiz dołączonych do wniosku nie uwzględniono alarmu wybudzeniowego jako komparatora dla desmopresyny. Podejście to nie znajduje uzasadnienia biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, które wskazują, że desmopresyna i alarm wybudzeniowy są technologiami o porównywalnej skuteczności. Jednocześnie odnaleziony przegląd systematyczny wskazuje, że terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje w dłuższej perspektywie wyższą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny.

Biorąc pod uwagę, że alarm wybudzeniowy nie jest obecnie technologią refundowaną stosowanie jej może być utrudnione dla części pacjentów. Niemniej jednak Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność rozważenia stosowania alarmu wybudzeniowego jako alternatywy dla desmopresyny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068494, cena zbytu netto [REDACTED],
- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068548, cena zbytu netto [REDACTED],
- Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., kod EAN 5909990068579, cena zbytu netto [REDACTED],

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.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z odpłatnością 30% w ramach istniejącej grupy limitowej (78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny). Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

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 moczujących 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 moczujących się dzieci zmniejsza się z wiekiem, ale liczba moczujących się intensywnie pozostaje niemal niezmienną.

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 International Children's Continence Society (ICCS) prawdziwie monosymptomatyczne moczenie nocne występuje u mniej niż połowy dzieci z moczeniem nocnym.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami w leczeniu MMN wykorzystuje się terapię motywująco-wspomagającą (jako pierwszą linię terapii), desmopresynę oraz alarm wybudzeniowy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 17), obecnie w leczeniu MMN refundowana jest desmopresyna w przypadku pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

W ramach analiz wnioskodawca uznał jako komparator 3 miesięczną terapię wspomagającą, a następnie użycie desmopresyny. Podejście to zgodne jest z wytycznymi klinicznymi. Niemniej jednak w opinii Agencji komparatorem dla desmopresyny jest także alarm wybudzeniowy. W warunkach polskich jest to technologia nier refundowana, jednak według rekomendacji klinicznych (CPS 2016, NICE 2010, ICCS 2010) stanowi najskuteczniejszą technologię alternatywną, Alarm wybudzeniowy ma inny mechanizm działania, ale jego celem jest wyleczenie moczenia nocnego poprzez świadome oddawanie moczu w nocy i kształtowanie odpowiednich nawyków. Według wskazanych powyżej wytycznych, alarm ma podobną skuteczność co desmopresyna, ale charakteryzuje się mniejszym odsetkiem nawrotów w dłuższej perspektywie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat MINIRIN Melt zawiera desmopresynę, strukturalny analog naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płąt przysadki mózgowej o działaniu przeciwdiuretycznym.

Lej jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- moczówki prostej ośrodkowej.
- pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.
- objawowym nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).

Wnioskowane wskazanie tożsame jest z drugim wyżej wymienionym wskazaniem rejestracyjnym.

Podkreślenia wymaga fakt, że obecnie desmopresyna finansowana jest ze środków publicznych w omawianym wskazaniu po nieskuteczności wcześniejszej 3 miesięcznej terapii motywująco-wspomagającej. Różnica pomiędzy technologią refundowaną i wnioskowaną polega na skróceniu

okresu pierwszej linii leczenia (terapii wspomagającej) do 1 miesiąca i następnie podania desmopresyny.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna oparta została o porównanie skuteczności terapii behawioralnej w różnych okresach czasu. Do analizy włączono dowody naukowe w postaci:

- 3 randomizowanych badań klinicznych (ang. randomized controlled trial, RCT):
 - *EIBaz 2015* – porównujące postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - *De Oliveira 2013* - porównujące postępowanie wspomagające i motywujące vs przezskórna elektrostymulacja nerwów + postępowanie wspomagające i motywujące;
 - *Kahan 1998* - porównujące postępowanie wspomagające i motywujące vs desmopresyna vs desmopresyna + postępowanie wspomagające i motywujące;
- 1 eksperymentalnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej:
 - *Erol 2016* - oceniające skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego.

Liczba pacjentów w badaniach wynosiła od 18 do 75 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 6 do 18 miesięcy.

Badania RCT 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). Wiarygodność metodologiczną badań oceniono w skali Jadad odpowiednio na 1,2,4 pkt na 5 możliwych. 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).

Ze względu na nieuwzględnienie w ramach analizy wnioskodawcy jako komparatora alarmu wybudzeniowego przeprowadzono dodatkowe wyszukanie, w ramach którego odnaleziono przegląd systematyczny Perrin 2015, którego celem było porównanie skuteczności alarmu wybudzeniowego u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w porównaniu do desmopresyny. Do przeglądu literatury włączono 8 RCT, ze względu na wysoką heterogeniczność włączanych badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe.

Skuteczność kliniczna

1-miesięczne postępowanie wspomagające i motywujące vs 3-miesięczne postępowanie wspomagające i motywujące

Z wymienionych powyżej publikacji do oceny skuteczności klinicznej wykorzystano wyłącznie dane dotyczące porównania długości czasu postępowania wspomagającego i motywującego (1 miesiąc vs 3 miesiące).

W badaniach RCT pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła liczba mokrych nocy. Wyniki wszystkich 3 badań wskazują, że u pacjentów 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.

Wyniki 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.).

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* 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.

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).

W publikacji badania *Erol 2016* nie podano informacji na temat istotności statystycznej dla przedstawionych wyników. 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).

Desmopresyna vs. alarm wybudzeniowy

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.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

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

desmopresyna po udokumentowaniu 3-mies. nieskuteczności postępowania motywującego i wspomagającego).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Minirin Melt 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 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.

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wnioskowanie w ramach analizy klinicznej oparte zostało o porównanie skuteczności postępowania wspomagającego i motywującego w różnych okresach czasu. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny po udokumentowaniu nieskuteczności 1-mies. postępowania wspomagającego i motywującego względem kontynuowania tego postępowania przez kolejne 2 mies. (łącznie 3 mies.), a następnie zastosowanie desmopresyny. Tym samym nie możliwe jest odniesienie się do oceny efektywności klinicznej proponowanego procesu terapeutycznego jako całości.
- W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie uwzględnił alarmu wybudzeniowego jako komparatora dla desmopresyny, który zgodnie z wytycznymi stanowi terapię o tym samym poziomie skuteczności. Jednocześnie w ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono przegląd systematyczny Perrin 2015. 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.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania włączone do analizy stanowiły badania niskiej jakości. Wyniki badań De Oliveira 2013 i Elbaz 2015 i (dla 4 tyg. i 12 tyg.) zostały odczytane z wykresu, przez co mogą być mniej dokładne. Ponadto w badaniach tych brak było zaślepienia oraz nie wskazano pełnego opisu randomizacji.
- Badania włączone do przeglądu różniły się znacznie pod względem okresu obserwacji. Zidentyfikowano także różnice w definicji pierwotnego moczenia nocnego jako kryterium włączenia do badań: w ElBaz 2015 pierwotne moczenie nocne 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 (ElBaz 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;
- W badaniu Kahan 1998 włączano dzieci starsze, tj. od 8 r.ż., natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy dzieci powyżej 6 r.ż.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

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, przy użyciu analizy minimalizacji kosztów w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta. W analizie uwzględniono koszt desmopresyny.

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. Tym samym wnioskowane w analizie ceny odpowiadają jednocześnie cenom progowym.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono alarmu wybudzeniowego jako technologii alternatywnej dla desmopresyny. Podejście to w ocenie Agencji jest nieuzasadnione, co potwierdzają aktualne wytyczne polskiej praktyki klinicznej, które po nieskuteczności terapii motywująco-wspomagającej rekomendują terapię farmakologiczną lub stosowanie alarmu wybudzeniowego.
- 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.
- 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-motywującej. Podejście to nie zostało uzasadnione. Ponadto nie przeprowadzono przeglądu użyteczności stanu zdrowia, a efekty stanu zdrowia nie zostały wyrażone w QALY.

- Analizę kosztów sprowadzono jedynie do porównania kosztu leków w schematach po 1- i 3-mies. terapii behawioralnej (przyjęto założenie, że postępowanie wspomagająco-motywuujące nie generuje kosztów/koszty są nieróżniące w porównywanych schematach). Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na brak dowodów dotyczących wpływu długości terapii behawioralnej na skuteczność desmopresyny i odsetek nawrotów choroby po zakończeniu terapii desmopresyną, założenie dot. braku różniących kosztów porównywanych schematów po zakończonej terapii desmopresyną związane jest z niepewnością.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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 zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Oszacowana urzędowa ceny zbytu (bez RSS) dla preparatu Minirin Melt wynosi:

- Minirin Melt 60 mcg, 30 tabl., [REDACTED],
- Minirin Melt 120 mcg, 30 tabl., [REDACTED],
- Minirin Melt 240 mcg, 30 tabl., [REDACTED],

Wskazane ceny odpowiadają cenie wnioskowanej powiększonej o marżę i aktualnej cenie desmopresyny z obwieszczenia MZ.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Minirin Melt po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

wynosi 7 596 i 6 939 pacjentów w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono koszt desmopresyny. W wariantach skrajnych uwzględniono liczebność populacji na poziomie 6960 i 6044 osób w wariantcie minimalnym oraz 7668 i 7096 osób w wariantcie maksymalnym.

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

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - 414,6 tys. PLN () w I roku;
 - 24,4 tys. PLN () w II roku.
- z perspektywy wspólnej:
 - 597,4 tys. PLN () w I roku;
 - 35,2 tys. PLN () w II roku.

Należy mieć na uwadze, że zmiana wydatków płatnika publicznego wynikają z przesunięcia czasowego rozpoczęcia terapii, nie zaś ze wzrostu liczebności populacji docelowej.

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

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

Ograniczenia analizy

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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne:

- Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej powołana przez Ministerstwo Zdrowia - PTUD/PTND 2012 Canadian Paediatric Society – CPS 2016,
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2010/2012/2016,
- European Society for Paediatric Urology/European Association of Urology - ESPU/EAU 2015,
- American Academy of Family Physicians - AAFP 2008,
- Paediatric Society of New Zealand - PSNZ 2005,
- International Children's Continence Society- ICCS 2010.

Zgodnie z 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 wytycznych AAFP 2008, które za skuteczność terapii behawioralnej uznają brak moczenia utrzymującego się przez 14 kolejnych nocy w przez okres 16 tygodni.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Scottish Medicines Consortium 2006 i 2007, Committee to Evaluate Drugs 2008). Należy podkreślić, iż w żadnej z odnalezionych rekomendacji finansowych nie określa się czasu wyłącznego stosowania postępowania wspomagającego i motywującego przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Minirin Melt jest finansowany 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym we wszystkich o PKB zbliżonym do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, jednakże w Finlandii, Francji, Litwie poziom refundacji wynosi od 42% do 80%. W 5 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.02.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4601.42.2017.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068494, 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., 45/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068548, 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, 46/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068579, 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068494, 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068548, 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
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068579, 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
4. Raport nr OT.4350.7.2017, „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”. Data ukończenia: kwiecień 2017 r.