



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 200/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548	pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494	
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579	

Uzasadnienie

Desmopresyna jest obecnie refundowana w/w wskazaniu i populacji. Wniosek dotyczy oceny zasadności skrócenia czasu terapii wspomagającej i motywującej przed rozpoczęciem terapii desmopresyną, z obecnie wymaganych 3 miesięcy do 1 miesiąca, u chorych z populacji docelowej.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenie pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, (monosymptomatycznym moczeniem nocnym – MMN) należy zawsze rozpocząć od stosowania terapii motywująco - wspomagającej, trwającej przez cały okres leczenia. Większość wytycznych, podkreślając bazową rolę terapii



behawioralnej, nie wskazuje jak długo powinna być ona stosowana samodzielnie. W większości wytycznych nie podano także wieku dziecka, od którego należy rozpocząć leczenie farmakologiczne. Wytyczne, w których można znaleźć taką informację, wymieniają różne grupy wiekowe (w wytycznych polskich uwzględniono dzieci od 5 lat, wytyczne europejskie wskazują na brak konieczność podawania leków u młodszych dzieci – poniżej 5. roku życia, w wytycznych amerykańskich znajduje się wskazówka, by leczenie farmakologiczne rozpoczynać dopiero w wieku 7 lat).

Należy podkreślić, że moczenie nocne definiowane jest jako stałe (co najmniej 3 razy w tygodniu) lub okresowe, mimowolne i bezwiedne oddawanie moczu w czasie snu przez dziecko będące w wieku, w którym samodzielna kontrola nad tym procesem powinna być już wykształcona (około 5 lat).

W przypadku niepowodzenia terapii behawioralnej zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii (desmopresyną) lub zastosowanie alarmu wybudzeniowego (technologia ta nie jest refundowana w Polsce).

Zalecenia NICE wskazały, że alarm wybudzeniowy i desmopresyna są równie skuteczne w leczeniu MMN i powinny być oferowane w oparciu o preferencje rodziny.

W przeglądzie systematycznym literatury Perrin 2015 (opartym na wynikach 8 randomizowanych badań klinicznych) wykazano, że w dłuższej perspektywie czasowej terapia z zastosowaniem alarmu wybudzeniowego wykazuje większą skuteczność i niższy wskaźnik nawrotów choroby w porównaniu z terapią z zastosowaniem desmopresyny. Stosowanie alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta.

W leczeniu MMN, spowodowanego poliurią nocną z niedoboru wazopresyny, lekiem z wyboru jest desmopresyna - jej syntetyczny analog. W trakcie stosowania desmopresyny ustąpienie moczenia lub wyraźną poprawę uzyskuje się u około 70% leczonych dzieci. U 20-30% osiąga się trwałe wyleczenie. Desmopresynę zaleca się w przypadku oczekiwania uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego oraz w sytuacjach specjalnych (np. gdy dziecko spędza noc poza domem).

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

Polscy eksperci w oparciu o własne doświadczenia wyrazili zdanie, że dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji.

Dostępne badania dotyczą populacji dzieci powyżej 6. roku życia.

Nie odnaleziono badań, które byłyby ukierunkowane wyłącznie na zbadanie różnic w skuteczności postępowania behawioralnego w różnych okresach czasu poprzedzających podanie desmopresyny. Dane na podstawie których wnioskowano o zasadności skrócenia w/w terapii pochodzą z pojedynczych ramion randomizowanych badań oraz 1 badania jednoramiennego. Były to badania niskiej jakości. Najważniejszym ich ograniczeniem był wybiórczy lub całkowity brak informacji na temat istotności statystycznej różnic uzyskanych w tych badaniach.

Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania pierwotne, w tym 3 badania z randomizacją (ElBaz 2015, De Oliveira 2013, Kahan 1998). Wyniki badań wskazują, że znaczną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach terapii i nie ulegała ona istotnym zmianom w kolejnych tygodniach leczenia (największa redukcja mokrych nocy następuje w ciągu pierwszych 30 dni terapii).

Skrócenie czasu leczenia poprzez skrócenie etapu terapii behawioralnej jest korzystne. Dłużej utrzymujące się moczenie nocne może wpływać na stan psychiczny dziecka, pogłębienie stanu chorobowego, prowadząc do problemów społecznych, obniżenia poczucia własnej wartości i wycofania się z relacji z rówieśnikami.

Zastosowanie u chorych desmopresyny po 1 miesięcznym okresie postępowania wspomagającego, względem desmopresyny podawanej po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego, nie generuje dodatkowych kosztów leczenia. Liczebność populacji chorych nie zmieni się w porównaniu z populacją leczoną na dotychczasowych zasadach, ale nastąpi przesunięcie w czasie rozpoczęcia podawania desmopresyny, co wpłynie na liczbę chorych poddanych farmakoterapii w danym przedziale czasowym.

Desmopresyna (produkt leczniczy Minirin Melt) jest finansowany w większości krajów UE i EFTA (25 na 31 wskazanych).

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny w omawianym wskazaniu (SMC 2008, SMC 2007, CED 2008). W żadnej z nich nie określono wymaganego czasu wyłącznego stosowania postępowania wspomagającego i motywującego, poprzedzającego farmakoterapię.

Rada zwraca uwagę, że refundacja alarmu wybudzeniowego może być tańszą technologią o porównywalnym efekcie terapeutycznym.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.534.2017.1.ISO z dnia 03.07.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068548	pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068494	
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 szt., kod EAN: 5909990068579	

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 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.)