



IGNORANTIA NOCET

Noqturina[®] (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 28.02.2018 r.

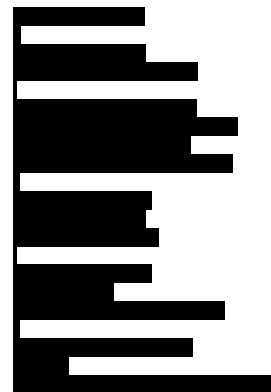
Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl



W dniu 28 lutego 2018 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4330.1.2018.AKJ.JW.AW.3 z dnia 02.02.2018 r. Pierwotnie analiza została zakończona 18.12.2017 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Konsensus podczas selekcji badań; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Charakterystyka badań włączonych i ocena ich jakości; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Przegląd systematyczny	16
3.1. Źródła danych	16
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	17
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	17
3.3.1. Strategia wyszukiwania	17
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	18
3.3.3. Badania włączone	19
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	22
3.4.1. Strategia wyszukiwania	22
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
3.4.3. Badania włączone	25
3.5. Ocena jakości badań.....	28
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	28
3.7. Włączone badania pierwotne	30
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	30

3.7.2. Punkty końcowe	35
3.7.3. Ocena w skali GRADE	46
3.7.4. Ocena homogeniczności	46
3.7.1. Ekstrakcja danych	52
3.7.2. Ocena jakości informacji	53
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	58
3.9. Ocena skuteczności DDAVP względem BSC	62
3.9.1. Ocena liczby nocnych mikcji.....	62
3.9.2. Odpowiedź na leczenie	69
3.9.3. Czas nieprzerwanego pierwszego snu	75
3.9.4. Ocena diurezy	78
3.9.5. Jakość życia.....	84
3.9.6. Jakość snu	88
3.9.7. WPAI.....	92
3.10. Ocena bezpieczeństwa DDAVP względem BSC	96
3.10.1. Zgony	96
3.10.2. Zdarzenia niepożądane ogółem	98
3.10.3. Zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją MedDRA	102
3.10.4. Hiponatremia.....	108
3.11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	116
3.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	116

3.12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	116
3.12.2. Plan Zarządzania Ryzykiem	119
3.12.3. Publiczne Sprawozdanie Oceniające	122
3.12.4. PRAC 2017	123
3.12.5. FDA 2015.....	123
3.12.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	126
4. Podsumowanie i wnioski końcowe	129
5. Ograniczenia.....	133
6. Dyskusja	133
7. Załączniki	138
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	138
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	143
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	143
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	145
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR2).....	150
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	154
7.6.1. Badanie CS29/CS31	154
7.6.2. Badanie CS36.....	157
7.6.3. Badanie CS40.....	160
7.6.4. Badanie CS41	163
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	167

7.8. Wyniki metaanaliz zaprezentowane za pomocą wykresów typu drzewkowego	171
7.8.1. Ocena liczby nocnych mikcji.....	171
7.8.2. Odpowiedź na leczenie	173
7.8.3. Czas nieprzerwanego pierwszego snu	176
7.8.4. Ocena diurezy.....	178
7.8.5. Jakość życia.....	180
7.8.6. Jakość snu	181
7.8.7. WPAI.....	182
7.8.8. Częstość występowania zgonów	184
7.8.9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	185
7.8.10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją MedDRA.....	189
7.8.11. Hiponatremia.....	195
7.9. Skale oceny jakości badań.....	199
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	205
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	206
8. Spis tabel	208
9. Spis rysunków	212
10. Bibliografia.....	221

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis 2</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz, wersja 2
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – indeks masy ciała
BOO	ang. <i>bladder outlet obstruction</i> – przeszkoda podpęcherzowa
BPH	ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i> – łagodny rozrost gruczołu krokowego
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DDAVP	deamino-D-argininowazopresyna, desmopresyna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FUSP	ang. <i>First Undisturbed Sleep Period</i> - czas nieprzerwanego pierwszego snu
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – grupa chorych poddanych ostatniej obserwacji
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NPI	ang. <i>Nocturnal Polyuria Index</i> – wskaźnik diurezy nocnej
N-QoL	ang. <i>Nocturia Quality of Life Questionnaire</i> – swoisty dla nokturii kwestionariusz jakości życia
OAB	ang. <i>overactive bladder</i> – pęcherz nadreaktywny
ODT	ang. <i>orally disintegrating tablets</i> – tabletki rozpadające się w jamie ustnej
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport o bezpieczeństwie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> - Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> – kwestionariusz jakości snu Pittsburgh
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SIADH	ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion</i> – zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WPAI	ang. <i>work productivity and activity impairment</i> – kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją*

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań), w ramach analizy klinicznej dla leku Noqturina® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem wykonano porównawczą analizę skuteczności

i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z BSC.

METODYKA

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

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne (*Sakalis 2017, Cornu 2012, Ebell 2014* i), jednak bazy informacji medycznej zostały w nich zamknięte ponad rok temu dlatego przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych. Dodatkowo do analizy włączono przegląd systematyczny *Han 2017*, który został wskazany przez analityków AOTMiT jako spełniający kryteria włączenia (opublikowany jednak po zamknięciu baz w niniejszej analizie). Przeszukanie baz informacji medycznej zostało w nim zamknięte ponad pół roku temu dlatego wyszukiwanie badań pierwotnych pozostaje zasadne.

Włączono następujące badania randomizowane (RCT) porównujące DDAVP względem BSC (PLC):

- ⊗ CS29 (publikacje: *Weiss 2012, FDA 2015, Juul 2016b, Juul 2011*, przedłużenie CS29/CS31 (publikacja *Juul 2013*);
- ⊗ CS36 (publikacja *Yamaguchi 2013*);
- ⊗ CS40 (publikacje: *Sand 2013 i FDA 2015*, abstrakty konferencyjne *Holm-Larsen 2015, Holm-Larsen 2014 i Holm-Larsen 2013*);
- ⊗ CS41 (publikacje: *Weiss 2013 i FDA 2015*, abstrakty konferencyjne *Holm-Larsen 2015, Holm-Larsen 2014 i Holm-Larsen 2013*).

Homogeniczność powyższych badań została oceniona jako wysoka, co upoważniało do wykonania metaanaliz.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 6 dokumentów: ChPL Noqturina[®], wpis w bazie ADRReports, *PRAC 2017*¹, *FDA 2015*, Plan zarządzania ryzykiem i Publiczne Sprawozdanie Oceniające. Ponadto, do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania DDAVP uwzględniono okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRRER / PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*).

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Ze względu na konstrukcję odnalezionych badań klinicznych **wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie DDAVP względem BSC będzie oparte w głównej mierze o wyniki badań CS40 i CS41, a najważniejszymi punktami końcowymi w tych badaniach jak i dla niniejszej analizy są ocena liczby nocnych mikcji oraz odpowiedź na leczenie.**

Analiza danych z odnalezionych badań klinicznych wskazuje na wysoką skuteczność DDAVP. Ponieważ zarówno wśród kobiet (CS40) jak i mężczyzn (CS41) uzyskane różnice między badanymi grupami dla najważniejszych punktów końcowych były istotne statystycznie.

- ⊗ DDAVP **istotnie statystycznie** zredukowała średnią liczbę nocnych mikcji u kobiet (p-wartość = 0,028) i u mężczyzn (p-wartość = 0,0003);

¹ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

tym samym działanie DDAVP skutkuje redukcją liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa) u istotnie statystycznie większego odsetka chorych względem BSC (p-wartość = 0,037 u kobiet oraz p-wartość = 0,0019 u mężczyzn) – uzyskane różnice w skuteczności między analizowanymi grupami można więc uznać za **istotne klinicznie**;

- ⊗ odsetek chorych, u których obserwowano odpowiedź na leczenie (redukcja liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ - którą uznano za minimalną **istotną klinicznie** różnicę) również różnił się **istotnie statystycznie** między badanymi grupami na korzyść DDAVP (p-wartość = 0,006 dla kobiet i p-wartość = 0,0009 dla mężczyzn).
Metaanalizy danych dla redukcji liczby nocnych mikcji wykazały wysoką skuteczność DDAVP także w zakresie redukcji o $\geq 50\%$, $\geq 66\%$, $\geq 75\%$.

Istotna statystycznie jak i klinicznie redukcja liczby nocnych mikcji wpływa korzystnie na inne parametry oceny skuteczności:

- ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu został **istotnie statystycznie** wydłużony zarówno u kobiet jak i u mężczyzn uzyskane różnice (odpowiednio p-wartość = 0,003 i p-wartość = 0,006) można uznać także za **istotną klinicznie** poprawę;
- ⊗ udowodniono także **istotną statystycznie** poprawę względem BSC w odniesieniu do objętości diurezy nocnej (p-wartość = 0,003 dla kobiet i p-wartość = 0,009 dla mężczyzn), uzyskane różnice można uznać także za **istotne klinicznie**;
- ⊗ korzyści płynące ze stosowania DDAVP zostały potwierdzone analizą jakości życia – różnice między grupami uzyskane podczas oceny w kwestionariuszu N-QoL są **istotne zarówno statystycznie jak i klinicznie** (w ocenie ogółem, p-wartość dla kobiet wyniosła 0,02 a dla mężczyzn 0,039);
Analiza z uwzględnieniem podgrup chorych, u których po 3 miesiącach terapii liczba nocnych mikcji została zredukowana do mniej niż 2 (nokturia stała się nieuciążliwa) wykazała, że wśród chorych (zarówno mężczyzn jak i kobiet) przyjmujących DDAVP, u których nokturia stała się nieuciążliwa osiągnięto **statystycznie istotnie lepszą jakość życia** w porównaniu z osobami, u których nokturia nadal była uciążliwa (p-wartość < 0,0001).
- ⊗ podczas analizy jakości snu wykazano, że stosowanie DDAVP zamiast BSC wiąże się z **istotną statystycznie** poprawą w zakresie wypoczęcia po nocy (p-wartość dla kobiet wyniosła 0,04 a dla mężczyzn 0,011).

Ponadto, analiza w podgrupach chorych, u których po 3 miesiącach stosowania DDAVP nokturia stała się nieuciążliwa udowodniono, że u chorych (mężczyzn i kobiet) z nokturią nieuciążliwą jakość snu była **statystycznie istotnie** wyższa w porównaniu do chorych z nokturią uciążliwą.

- ⊕ wykazano, że stosowanie DDAVP skutecznie i korzystnie wpływa na wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności (WPAI), różnicę **istotną statystycznie** zaobserwowano w grupie kobiet. Dodatkowo, w analizie w podgrupach chorych, u których po terapii DDAVP nokturia stała się nieuciążliwa wykazano, iż u mężczyzn i kobiet, u których liczba nocnych mikcji została zredukowana do <2 ograniczenia w zakresie wykonywania codziennych czynności zostały **istotnie statystycznie** zredukowane.

Ponadto, ocena długoterminowych danych z badania CS29/CS31 potwierdza utrzymujące się korzyści ze stosowania DDAVP. Redukcja liczby nocnych mikcji w czasie 12 miesięcy utrzymywała się na satysfakcjonującym poziomie zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Po tym samym czasie odpowiedź na leczenie obserwowana była nadal u wysokiego odsetka chorych. Ponadto, czas nieprzerwanego pierwszego snu nadal był stosunkowo długi.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania dla desmopresyny jest hiponatremia. Jednak przy zachowaniu ostrożności i stosowaniu się ściśle do zaleceń zawartych w ChPL Noqturina® ryzyko wystąpienia tego zdarzenia pozostaje niskie. Za klinicznie istotną uznaje się hiponatremię definiowaną jako stężenie Na w surowicy poniżej 130 mmol/l (czyli hiponatremię od umiarkowanej do ciężkiej). W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między DDAVP a BSC w tym zakresie. Jedynie w przypadku kobiet stosujących DDAVP umiarkowana hiponatremia występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC. Jest to jednak zjawisko spodziewane, ponieważ u kobiet istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, co może być związane z większą wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi.

Długookresowa analiza częstości występowania tego zdarzenia (badanie CS20/CS31) wykazała, że w czasie 36 miesięcy odsetek chorych, u których występowała istotna klinicznie hiponatremia pozostał niski.

Należy podkreślić, że sama desmopresyna nie powoduje hiponatremii, może być ona jednak wywołana przyjmowaniem przez chorego płynów w ilości przekraczającej ich usuwanie w trakcie procesu odwrotnego do diurezy wywołanego przez desmopresynę.

Wartym uwagi jest fakt, że spośród 845 zgłoszonych po wprowadzeniu leku na rynek przypadków hiponatremii, 55% dotyczyło postaci donosowych, 15% tabletek, 8% liofilizatu doustnego, a pozostała część desmopresyny w innych postaciach.

Za korzystnym profilem bezpieczeństwa DDAVP przemawia także fakt, iż w czasie 3 miesięcy nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o możliwym lub prawdopodobnym związku z leczeniem. Różnic istotnych statystycznie nie odnotowano także w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie DDAVP w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [12] celem analizy klinicznej dla leku Noqturina[®] (desmopresyna) stosowanego w leczeniu dorosłych z nokturią spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
-

- ⊗ metodyki badań;

- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

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

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [4], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

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

przeszukiwania bazy The Cochrane Library uwzględniano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL).

Podczas przeszukiwania baz zastosowano deskryptory służące doprecyzowaniu uzyskiwanych trafień. W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych i nazw handlowych produktów leczniczych zawierających desmopresynę. Z kolei w bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

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

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

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

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

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne³ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

³ przeglądy spełniające kryteria Cook [3]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań wtórnych – etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne oraz baza CRD		
Populacja	Dorośli chorzy z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, niewydolność nerek, zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny.
Interwencja	Desmopresyna w postaci doustnego liofilizatu (tabletek rozpadających się w jamie ustnej – ODT, ang. <i>orally disintegrating tablets</i>), w dawce 25 µg (dla kobiet) lub 50 µg (dla mężczyzn) stosowana raz na dobę podjęzykowo na 1 godz. przed snem (zgodnie z ChPL Noqturina®). Komentarz: Dopuszcza się włączenie do analizy publikacji dotyczących standardowych tabletek ze względu na udowodnioną porównywalną biodostępność względem liofilizatu: 25 µg liofilizatu = 42 µg tabl. 50 µg liofilizatu = 83 µg tabl. [4].	Inna niż wymieniona, np. desmopresyna w innej dawce lub innej postaci.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library) odnaleziono 660 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

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

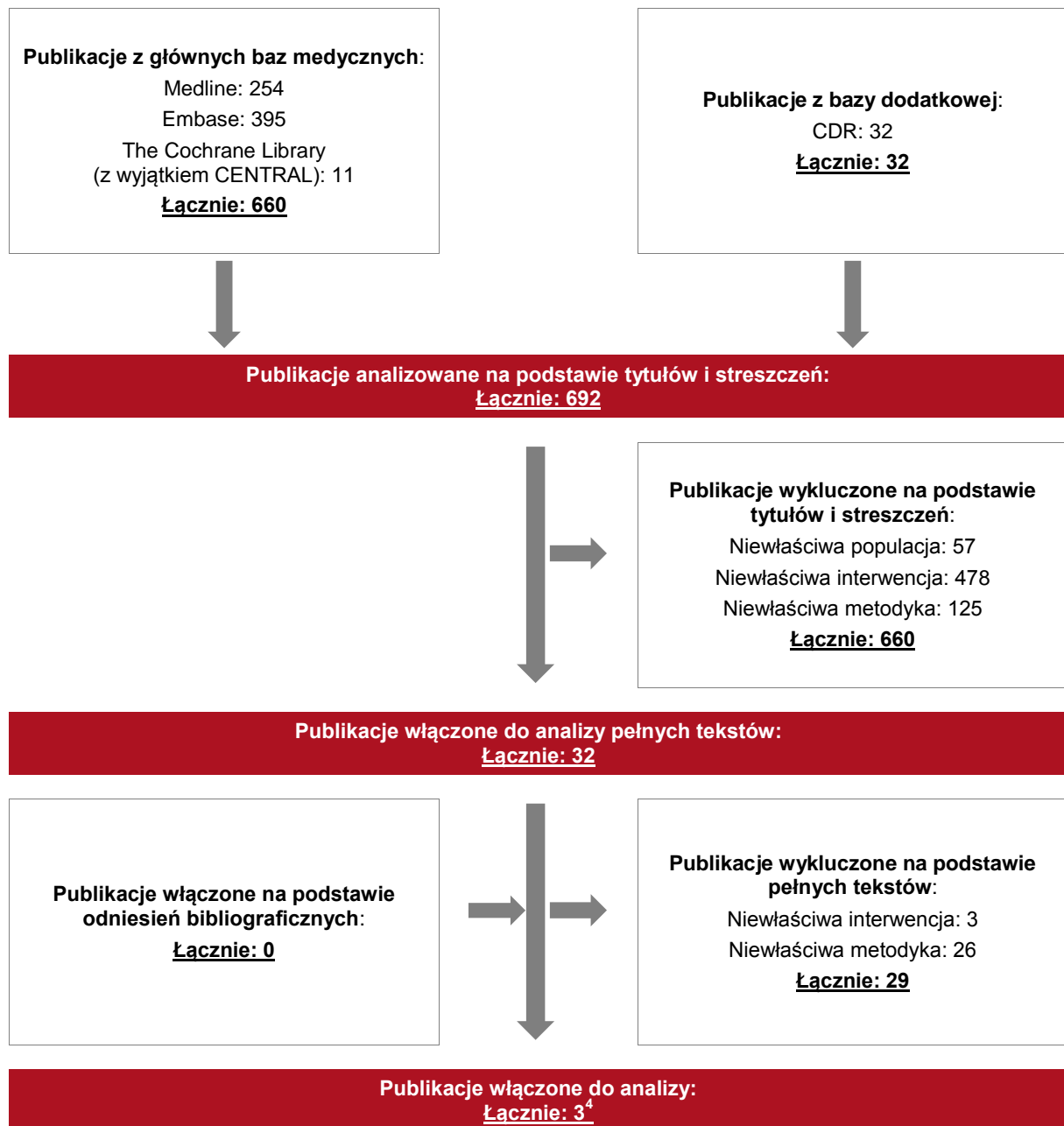
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Sakalis 2017* [18], *Ebell 2014* [16], *Cornu 2012* [15]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Dodatkowo do analizy włączono przegląd systematyczny *Han 2017* [17], który został wskazany przez analityków AOTMiT jako spełniający kryteria włączenia (opublikowany jednak po zamknięciu baz w niniejszej analizie).

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.4. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej

analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukanie baz wykonano stosunkowo dawno (ponad pół roku temu w najnowszym z analizowanych przeglądów) więc przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji w tym posterów z ostatnich konferencji naukowych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [11] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

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



⁴ po uwzględnieniu przeglądu systematycznego Han 2017 wskazanego przez analityków AOTMiT do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne

3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych z nokturią spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem. Zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku (nazwa substancji czynnej i handlowa) aby zachować wysoką czułość wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych, z których możliwa jest ekstrakcja danych wyłącznie dla opiniowanej technologii (np. badania jednoramienne).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku (Rozdział 7.2). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania

wybranych baz dodatkowych oraz rejestrów przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Rozdział 7.3).

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy części, pierwszą dotyczącą przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora oraz ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa jedynie ocenianej interwencji), drugą dotyczącą przeszukania baz dodatkowych (EMA i FDA) i rejestrów w celu odnalezienia danych uzupełniających informacje pochodzące w publikacji pełnotekstowych włączonych w bazach głównych, trzecią dotyczącą przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, niewydolność nerek, zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny.
Interwencja	Desmopresyna w postaci doustnego liofilizatu (tabletek rozpadających się w jamie ustnej – ODT), w dawce 25 µg (dla kobiet) lub 50 µg (dla mężczyzn) stosowana raz na dobę podjęzykowo na 1 godz. przed snem (zgodnie z ChPL Noqturina®). Komentarz: Włączano także publikacje, w których co najmniej 75% chorych w grupie przyjmowało opisaną wyżej interwencję. Dopuszcza się włączanie do analizy publikacji dotyczących standardowych tabletek ze względu na udowodnioną porównywalną biodostępność względem liofilizatu: 25 µg liofilizatu = 42 µg tabl. 50 µg liofilizatu = 83 µg tabl. [4].	Inna niż wymieniona, np. desmopresyna w innej dawce lub w innej postaci. Publikacje, w których mniej niż 75% chorych w grupie przyjmowało opisaną interwencję lub brak informacji o tym jaki odsetek przyjmował interwencję spełniającą kryteria włączenia.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	BSC definiowane jako terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. W badaniach klinicznych może być określony jako placebo .	Inne niż wymienione.
	Brak dla badań jednoramiennych.	
	Dowolny dla badań z grupą kontrolną, w których możliwe jest przedstawienie pojedynczego ramienia dla chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana liczby nocnych mikcji; ⊗ odpowiedź na leczenie, definiowana jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji; ⊗ czas nieprzerwanego snu / czas do wystąpienia pierwszej nocnej mikcji; ⊗ średnia objętość nocnej lub całkowitej diurezy lub wskaźnik diurezy nocnej; ⊗ jakość życia oceniana za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL (ang. <i>Nocturia Quality of Life Questionnaire</i>); ⊗ jakość snu; ⊗ ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. <i>work productivity and activity impairment</i>); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną bezpośrednio porównujące interwencję z wybranym komparatorem (ocena skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny względem wybranego komparatora).	Opracowania wtórne, opisy przypadków. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Badania eksperymentalne lub obserwacyjne jednoramiennie oceniające opiniowaną interwencję, także jednoramiennie przedłużenia badań z grupą kontrolną oraz pojedyncze ramiona z badań, w których grupa kontrolna jest inna niż wskazany komparator (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania przeprowadzone na co najmniej 10 chorych przyjmujących oceniany lek.	
	Publikacje pełnotekstowe w językach polskim lub angielskim.	
	Materiały nieopublikowane w pełnym tekście, jeśli stanowią uzupełnienie włączonych badań pełnotekstowych (dodatkowe punkty końcowe, uzupełnienie danych dla włączonych punktów końcowych lub dłuższy okres obserwacji).	
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Interwencja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Komparator	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badań włączonych do analizy (<u>dodatkowe punkty końcowe, uzupełnienie danych dla włączonych punktów końcowych lub dłuższy okres obserwacji</u>).	Nie zgodne z założeniami.
Metodyka	Publikacje do badań już włączonych do analizy.	Inne niż wymienione.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Interwencja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library) odnaleziono 752 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 106 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 263 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 3 publikacje;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 dokumentów (publikacji lub abstraktów konferencyjnych).

Włączono następujące badania randomizowane (RCT) porównujące DDAVP względem BSC (PLC):

- ⊕ CS29 (publikacje: Weiss 2012 [27], FDA 2015 [29]), Juul 2016b [22], Juul 2011 [24], przedłużenie CS29/CS31 (publikacja Juul 2013 [23]);
- ⊕ CS36 (publikacja Yamaguchi 2013 [28]);

- ⊗ CS40 (publikacja *Sand 2013* [25], *FDA 2015* [29], abstrakty konferencyjne *Holm-Larsen 2015* [19], *Holm-Larsen 2014* [20] i *Holm-Larsen 2013* [21]);
- ⊗ CS41 (publikacja *Weiss 2013* [26], *FDA 2015* [29], abstrakty konferencyjne *Holm-Larsen 2015* [19], *Holm-Larsen 2014* [20] i *Holm-Larsen 2013* [21]).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 6 dokumentów:

- ⊗ ChPL Noqturina[®] [30];
- ⊗ Plan zarządzania ryzykiem [32];
- ⊗ Publiczne Sprawozdanie Oceniające [35];
- ⊗ *PRAC*⁵ 2017 [33];
- ⊗ *FDA 2015* [29];
- ⊗ wpis w bazie ADRReports [31].

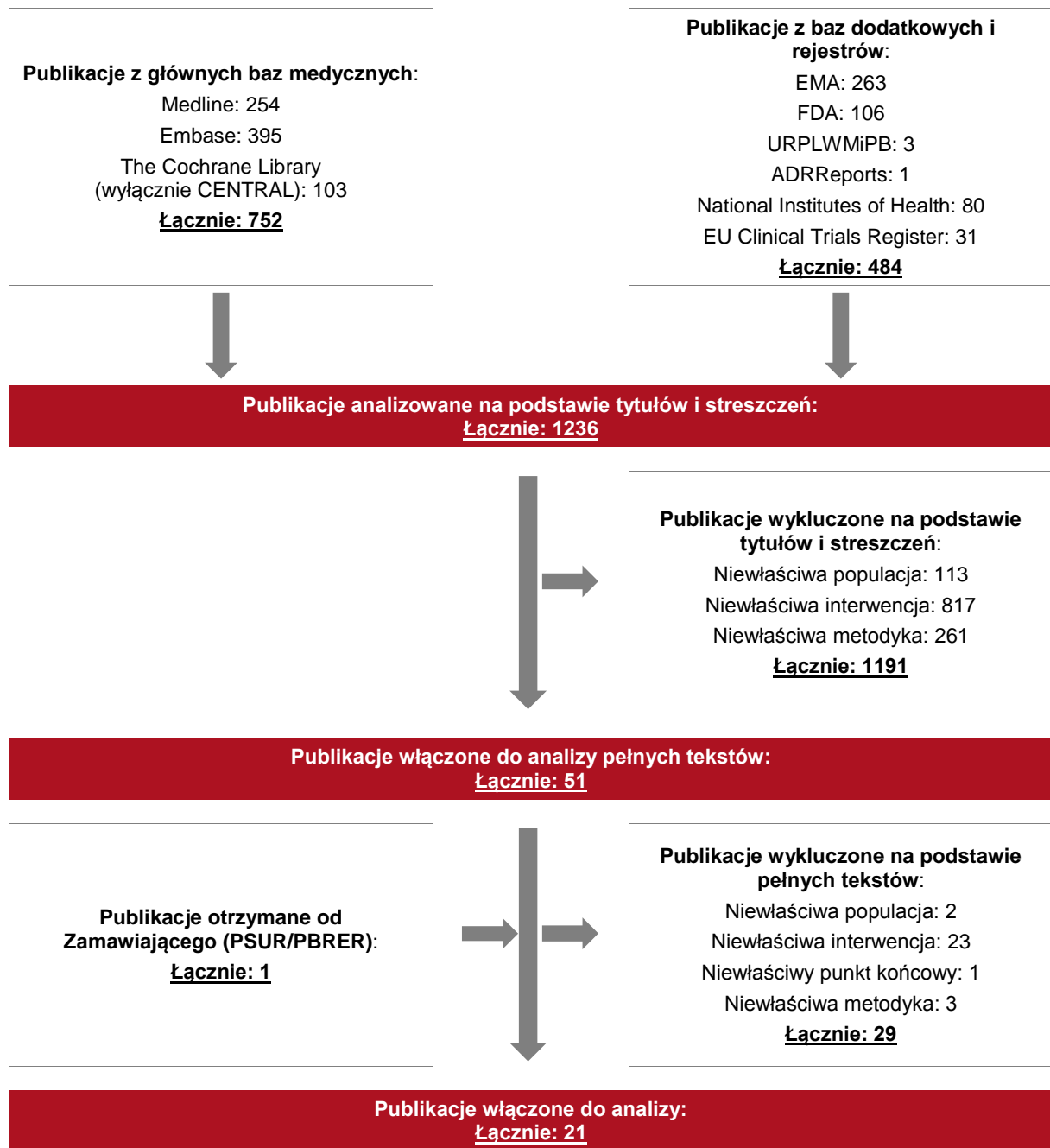
Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER / PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report*) [34], który posłużył do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania DDAVP.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 12 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 7 zakończonych (nieopublikowanych), 4 badania trwające, w fazie rekrutacji chorych oraz 1 badanie wstrzymane. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

⁵ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

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



3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [3]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis 2* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz, wersja 2) [13]. W załączniku 7.5 i 7.8 przedstawiono opis obydwu narzędzi (Tabela 42 i Tabela 43).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [8], w załączniku 7.8 przedstawiono wzór tej skali (Tabela 44).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [8]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 46).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [6] (Tabela 45 w załączniku 7.8).

3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy. Dodatkowo włączono 1 przegląd systematyczny opublikowany po zamknięciu baz danych.

Wszystkie przeglądy systematyczne oceniono za pomocą kryteriów Cook, gdzie przegląd *Cornu 2012* otrzymał 4, a *Sakalis 2017*, *Ebell 2014* i *Han 2017* – 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów. Wedle klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT, każdy z przeglądów jest podtypem IA (czyli w ramach przeglądu wykonano metaanalizę danych). Jakość przeglądów *Cornu 2012*, *Sakalis 2017* i *Ebell 2014* oceniono według skali AMSTAR2 jako bardzo niską, natomiast *Han 2017* – wysoką.

W najnowszym z przeglądów (*Han 2017*) analizowano dane pochodzące z wielu baz informacji medycznej przeszukanych ostatni raz w sierpniu 2017 r., natomiast w przeglądzie

Sakalis 2017 – Embase, Medline i The Cochrane Library (przeszukane we wrześniu 2016 r.). Publikacja *Ebell 2014* powstała na podstawie danych odnalezionych w bazie PubMed. Bazę przeszukano w kwietniu 2013 roku. Ponowne przeszukanie odbyło się w listopadzie 2013 roku, lecz nie odnaleziono dodatkowych badań. Z kolei autorzy przeglądu *Cornu 2012* przeszukali następujące bazy: The Cochrane Library, PubMed / Medline, Embase, Scopus i Web of Science. Do analizy włączono publikacje pochodzące z okresu od roku 2000 do kwietnia 2012 roku.

Przegląd *Han 2017* wykonano, aby poddać ocenie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania desmopresyny w porównaniu do innych opcji terapeutycznych w leczeniu nokturii u mężczyzn. Celem przeglądu *Sakalis 2017* była ocena i porównanie dostępnych opcji terapeutycznych

w leczeniu chorych z nokturią w odniesieniu do nasilenia objawów i jakości życia. Z kolei przegląd *Cornu 2012* miał na celu ogólny przegląd literatury dotyczącej definicji, etiologii i konsekwencji nokturii oraz ocenę danych potwierdzających celowość prowadzenia zachowawczej i interwencyjnej terapii. Natomiast w publikacji *Ebell 2014* celem było wykonanie systematycznego przeglądu badań dotyczących leczenia desmopresyną dorosłych chorych na nokturię bez chorób współistniejących ze szczególnym uwzględnieniem korzyści i wad tej terapii.

Do przeglądu *Han 2017* włączono 14 publikacji, z których 3 spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy (*Yamaguchi 2013*, *Weiss 2013* oraz *Weiss 2012*). Z kolei do przeglądu systematycznego *Sakalis 2017* włączono 44 publikacje (3 z nich spełniały kryteria również do niniejszej analizy: *Yamaguchi 2013*, *Weiss 2013* i *Weiss 2012*). Łącznie do przeglądu systematycznego *Cornu 2012* włączono 277 pełnotekstowych publikacji. W rozdziale dotyczącym desmopresyny uwzględniono 18 publikacji, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie publikacja *Weiss 2012*. W przypadku przeglądu *Ebell 2014* łącznie do analizy włączono 10 publikacji, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają publikacje: *Yamaguchi 2013*, *Weiss 2013*, *Weiss 2012* oraz *Sand 2013*.

W każdym z przeglądów zwrócono uwagę na efektywność desmopresyny zależną od płci (w przeglądzie *Sakalis 2017* i *Han 2017* analizie poddano wyłącznie mężczyzn). Wyszczególniono zdarzenia niepożądane, a za najważniejsze z nich uznano hiponatremię. Ponadto, metaanalizy wykonane przez autorów publikacji *Han 2017*, *Sakalis 2017* i *Cornu 2012* potwierdzają wyższość (ang. *superiority*) desmopresyny nad placebo, a w przeglądzie *Ebell 2014* poruszono problem związany z dawkowaniem desmopresyny i występowaniem chorób współistniejących.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4.

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono cztery badania randomizowane (CS29/CS31, CS36, CS40 i CS41), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo DDAVP względem PLC. Każde z badań było podwójnie zaślepienie. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*), a poziom istotności statystycznej we wszystkich badaniach był mniejszy bądź równy 0,05. Należy podkreślić, że w przypadku badania CS41 punkty końcowe analizowano w sposób hierarchiczny, czyli szansa na popełnienie błędu I rodzaju wynosiła $\leq 0,05$ jeśli przed analizą różnicy między grupami DDAVP 50 μg a PLC, wykazano istotną statystycznie różnicę między DDAVP 75 μg a PLC podczas analizy danych wzdluznych: zmiany średniej liczby nocnych mikcji oraz odpowiedzi na leczenie.

Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT odnoszących się do terapii, co oznacza poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT). Wiarygodność wszystkich publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (w badaniach nie przedstawiono opisu metody randomizacji).

Okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił odpowiednio: w badaniach CS29 i CS36 cztery tygodnie, natomiast w badaniach CS40 i CS41 – trzy miesiące. Po zakończeniu fazy zaślepienia w badaniu CS29 badanie zostało przedłużone do 36 miesięcy (CS29/CS31), gdzie przyjmowanie PLC oraz DDAVP w najniższej dawce nie było kontynuowane.

Z kolei w badaniu CS36, w pierwszym etapie ustalono dawkowanie, a następnie po fazie wypłukania (ang. *washout*) przystąpiono do drugiego etapu badania – oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa desmopresyny.

W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na nokturie, zdefiniowaną jako co najmniej dwukrotne, nocne oddawanie moczu każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego (odnotowane przez chorego). W badaniu CS40 uczestniczyły

jedynie kobiety, w badaniu CS41 jedynie mężczyźni, natomiast w pozostałych badaniach – chorzy obu płci.

Liczebność populacji wynosiła łącznie w badaniu CS29/CS31 757 chorych, w badaniu CS36 112 chorych, w badaniu CS40 261 chorych, a w badaniu CS41 – 385 chorych.

W badaniach włączonych do analizy chorzy w grupie badanej otrzymywali DDAVP w dawkach: 25 µg (CS40), 50 µg lub 75 µg (CS41), 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg (CS29/CS31 i CS36) raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem. W grupie kontrolnej chorzy stosowali PLC, raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem. Zgodnie z protokołem w analizie uwzględniono jednak jedynie wyniki dla chorych stosujących badany lek w dawkach 25 µg (w przypadku kobiet) i 50 µg (w przypadku mężczyzn) oraz placebo.

Wszyscy chorzy stosowali ponadto BSC – zarówno osoby przyjmujące DDAVP jak i PLC, jednak dla uproszczenia w analizie przyjęto, że porównywane będą grupy DDAVP i BSC. W ramach BSC chorzy stosowali terapię behawioralną oraz niezbędną farmakoterapię. Terapia behawioralna polegała na modyfikacji zachowań i codziennych przyzwyczajzeń. W każdym z badań chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle, by zaspokoić pragnienie i opróżniania pęcherza przed snem. Szczególnie zalecono, aby nie spożywać w godzinach wieczornych napojów o działaniu moczopędnym (zawierających kofeinę lub alkohol).

W badaniach CS40 i CS29/CS31 dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, natomiast w badaniach CS41 i CS29/CS31 dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące.

W badaniu CS40 chore przyjmowały m.in. środki modyfikujące stężenie lipidów, witaminy oraz leki przeciwzapalne, przeciwbólowe i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych, a w badaniu CS41 chorzy przyjmowali m.in. środki modyfikujące stężenie lipidów, witaminy, leki działające na układ renina-angiotensyna, przeciwzakrzepowe, urologiczne (w tym np. spazmolityki, preparaty stosowane w zaburzeniach erekcji i leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego), przeciwzapalne i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych.

Każde z badań sponsorowane było przez Ferring Pharmaceuticals. Badania CS29/CS31, CS40 i CS41 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, a badanie CS36 w Japonii w odpowiednio: 78, 39, 50 i 39 ośrodkach.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (Rozdział 7.6).

Tabela 3.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DDAVP)	Komparator (PLC)
CS29/31 (publikacja Weiss 2012)	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; Superiority	Jadad: 4/5	Cztery tygodnie Przedłużenie do 36 miesięcy	Dorośli chorzy na nokturie, doświadczający średnio ≥ 2 mikcji każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego.	<p><u>Uwzględniono w analizie:</u></p> <p>Grupa badana: DDAVP 25 μg: N=152 DDAVP 50 μg: N=148</p> <p>Grupa kontrolna: PLC N=156</p> <p><u>Nieuwzględniono w analizie:</u></p> <p>DDAVP 10 μg: N=155 DDAVP 100 μg: N=146</p>	<p>DDAVP w dawce 10 μg, 25 μg, 50 μg lub 100 μg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem. W analizie uwzględniono jedynie dawki 25 μg (kobiety) i 50 μg (mężczyźni)</p>	<p>PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p>
						<p>Leczenie dodatkowe:</p> <p>Dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące.</p> <p>Chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie i opróżniania pęcherza przed snem. Szczególnie zalecono, aby nie spożywać w godzinach wieczornych napojów o działaniu moczopędnym (zawierających kofeinę lub alkohol).</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DDAVP)	Komparator (PLC)
CS36 (publikacja Yamaguchi 2013)	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; Superiority	Jadad: 4/5	28 dni	Chorzy na nokturie w podeszłym wieku, doświadczający średnio ≥ 2 mikcji każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego.	<p><u>Uwzględniono w analizie:</u></p> <p>Grupa badana: DDAVP 25 μg: N=22 DDAVP 50 μg: N=21</p> <p>Grupa kontrolna: PLC N=23</p> <p><u>Niewzględniono w analizie:</u></p> <p>DDAVP 10 μg: N=23 DDAVP 100 μg: N=23</p>	<p>DDAVP w dawce 10 μg, 25 μg, 50 μg lub 100 μg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p>	<p>PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p>
CS40 (publikacja Sand 2013)	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; Superiority	Jadad: 4/5	3 miesiące	Dorosłe kobiety chore na nokturie, doświadczające średnio ≥ 2 mikcji każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego.	<p>Grupa badana: DDAVP 25 μg N=133</p> <p>Grupa kontrolna: PLC N=128</p>	<p>DDAVP w dawce 25 μg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p>	<p>PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p>
						<p>Leczenie dodatkowe:</p> <p>Chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie i opróżnienia pęcherza przed snem. Szczególnie zalecono, aby nie spożywać w godzinach wieczornych napojów o działaniu moczopędnym (zawierających kofeinę lub alkohol).</p>	<p>Leczenie dodatkowe:</p> <p>Dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące.</p> <p>Chore zostały zobligowane do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie (z wyłączeniem napojów moczopędnych, takich jak kawa i inne napoje z kofeiną, herbata oraz alkohol) i opróżnienia pęcherza przed snem.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (DDAVP)	Komparator (PLC)
						Ponadto, chore przyjmowały m.in. środki modyfikujące stężenie lipidów, witaminy oraz leki przeciwzapalne, przeciwbólowe i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych.	
CS41 (publikacja Weiss 2013)	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; Superiority	Jadad: 4/5	3 miesiące	Dorośli mężczyźni chorzy na nokturie, doświadczający średnio ≥ 2 mikcji każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego.	<p><u>Uwzględniono w analizie:</u> Grupa badana: DDAVP 50 μg: N=119 Grupa kontrolna: PLC N=142</p> <p><u>Nieuwzględniono w analizie:</u> DDAVP 75 μg: N=124</p>	<p>DDAVP w dawce 50 μg lub 75 μg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p>	<p>PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Leczenie dodatkowe: Dozwolone było przyjmowanie alfa-antagonistów i/lub leków antymuskarynowych, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące. Chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie (z wyłączeniem napojów moczopędnych, takich jak kawa i inne napoje z kofeiną, herbata oraz alkohol) i opróżniania pęcherza przed snem. Ponadto, chorzy przyjmowali m.in. środki modyfikujące stężenie lipidów, witaminy, leki działające na układ renina-angiotensyna, przeciwzakrzepowe, urologiczne (w tym np. spazmolytyki, preparaty stosowane w zaburzeniach erekcji i leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego), przeciwzapalne i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych.</p>

3.7.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa określone w protokole do przeglądu systematycznego.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających włączenie do analizy, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie. Punkty końcowe które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy zostały przedstawione w Załączniku (Rozdział 7.6).

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ocena liczby nocnych mikcji;
- ⊗ odpowiedź na leczenie – redukcja średniej liczby nocnych mikcji;
- ⊗ czas nieprzerwanego nocnego snu;
- ⊗ ocena diurezy;
- ⊗ ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza N-QoL;
- ⊗ ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia nieporządane – autorzy publikacji nie wskazali by którekolwiek ze zdarzeń miało definitywny związek z leczeniem w związku z tym żadnego ze zdarzeń nie określono jako działanie niepożądane).

W badaniach *CS40* oraz *CS41* jako pierwszorzędowe określono punkty końcowe dotyczące oceny liczby nocnych mikcji oraz odpowiedź na leczenie. Punkty te oceniono jako najbardziej istotne również dla niniejszej analizy.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Założenie to przyjęto arbitralnie w oparciu o doświadczenia analityków. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, a przyjętą wartość graniczną 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 4) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 5).

Tabela 4.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy		CS29/CS31	CS36	CS40	CS41
Skuteczność					
Ocena liczby nocnych mikcji	Liczba nocnych mikcji	Oceniano w czasie 1 i 12 miesięcy.	Oceniano w czasie 1 miesiąca.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	Nokturia nieuciążliwa	x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
Odpowiedź na leczenie – redukcja średniej liczby nocnych mikcji	o $\geq 33\%$	Oceniano w czasie 1 i 12 miesięcy.	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	o $\geq 50\%$	Oceniano w czasie 12 miesięcy	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	o $\geq 66\%$	x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	o $\geq 75\%$	x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	o 100%	x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
Czas nieprzerwanego pierwszego snu		Oceniano w czasie 1 i 12 miesięcy.	Oceniano w czasie 1 miesiąca.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
Ocena diurezy	Objętość diurezy nocnej	Oceniano w czasie 1 miesiąca.	Oceniano w czasie 1 miesiąca.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	Objętość diurezy całkowitej	Oceniano w czasie 1 miesiąca	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy	Oceniano w czasie 3 miesięcy
	Wskaźnik diurezy nocnej (NPI)	x	Oceniano w czasie 1 miesiąca	x	x
Ocena jakości życia za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL		x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy	Oceniano w czasie 3 miesięcy
Jakość snu		x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy	Oceniano w czasie 3 miesięcy

Punkt końcowy		CS29/CS31	CS36	CS40	CS41
Ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI		x	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy	Oceniano w czasie 3 miesięcy
Bezpieczeństwo					
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	Oceniano w czasie 1 miesiąca.	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy.	Oceniano w czasie 3 miesięcy.
	Hiponatremia	Oceniano w czasie 1, 3 i 36 miesięcy	x	Oceniano w czasie 3 miesięcy	Oceniano w czasie 3 miesięcy

x- nie oceniano lub nie przedstawiono wystarczających danych by włączyć do analizy

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań CS29/CS31, CS36, CS40 oraz CS41

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Ocena liczby nocnych mikcji	CS29/CS31	Oceniano zmianę średniej liczby nocnych mikcji względem wartości początkowych. Nokturie nieuciążliwą definiowano jako liczbę nocnych mikcji <2.	Im większe obniżenie średniej liczby nocnych mikcji, tym skuteczniejsze leczenie. Im większy odsetek chorych z liczbą nocnych mikcji <2 tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Liczba nocnych mikcji u chorych na nokturie jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych, w związku z czym jest on istotny klinicznie.</p> <p>Przyjąć można również, że minimalną istotną klinicznie różnicą jest zmniejszenie średniej liczby nocnych mikcji do dwóch lub mniej.</p> <p>W protokołach badań CS40 i CS41 wstępnie porównano wyniki kwestionariusza N-QoL, WPAI i jakości snu w grupach chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, bez względu na przydział do grup. Zdefiniowano dwa typy odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ całkowity spadek liczby nocnych mikcji o ≥ 2 w ciągu trzech miesięcy od początku badania (w porównaniu do spadku o <2 mikcje); ⊗ całkowity wzrost czasu nieprzerwanego snu o ≥ 2 godziny w ciągu trzech miesięcy od początku badania (w porównaniu do wzrostu o <2 godziny). <p>Bez względu na definicję odpowiedzi klinicznej, jest ona silnie związana z klinicznie istotną poprawą jakości snu i</p>
	CS36			
	CS40			
	CS41			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				życia, mierzonych za pomocą kwestionariusza N-QoL i WPAI [29].
Odpowiedź na leczenie	CS29/CS31	Odsetek chorych, u których zaobserwowano co najmniej 33% (lub 50% lub 66% lub 75% lub 100%) redukcję średniej liczby nocnych mikcji względem wartości początkowych. Ocena na podstawie 3 kolejnych dni z dzienniczka mikcji.	Im większa liczba chorych, u których zaobserwowano redukcję średniej liczby nocnych mikcji, tym skuteczniejsze jest leczenie.	Redukcja średniej liczby nocnych mikcji u chorych na nokturie jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych, w związku z czym jest on istotny klinicznie. Minimalna istotna klinicznie zmiana to redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$.
	CS36			
	CS40			
	CS41			
Czas nieprzerwanego nocnego snu	CS29/CS31	Czas, który upływa od momentu udania się do łóżka na nocny wypoczynek w celu snu do pierwszej mikcji lub do obudzenia się rano jeśli nie wystąpił epizod nocnej mikcji. Ocena na podstawie 3 kolejnych dni z dzienniczka mikcji.	Im dłuższy czas do pierwszej nocnej mikcji, tym skuteczniejsze leczenie.	Średni czas do pierwszej nocnej mikcji jest klinicznie istotnym parametrem. W badaniu CS29 średni czas do pierwszej mikcji w porównaniu z placebo wzrósł o 83 i 85 minut. Wyniki tego badania uznano za istotne klinicznie.
	CS36			
	CS40			
	CS41			
Ocena diurezy	CS29/CS31	Objętość diurezy nocnej definiowano jako objętość moczu oddanego nocą, włącznie z pierwszą	Mniejsza objętość diurezy nocnej oznacza	Ocena diurezy jest klinicznie istotnym

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CS36	poranną mikcją. Normą jest >20-33% całkowitej, dwudziestoczerogodzinnej objętości diurezy [4].	lepszą odpowiedź na leczenie.	punktem końcowym. Za klinicznie istotną różnicę można uznać zmniejszenie średniej objętości nocnego moczu do <33% objętości moczu oddanego w ciągu doby [24].
	CS40	Objętość diurezy całkowitej definiowano jako objętość moczu oddanego w ciągu doby.		
	CS41	Ocena na podstawie 3 kolejnych dni z dzienniczka mikcji. NPI definiowano jako stosunek diurezy nocnej do diurezy całkowitej, wyrażony w %.		
Ocena jakości życia za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL	CS40	<p>N-QoL (ang. <i>Nocturia Quality of Life Questionnaire</i>) służy do oceny jakości życia chorych na nokturie. Oprócz ogólnej oceny jakości życia, ocenie poddano inne konsekwencje nocnego wstawiania, takie jak: obawy związane z nokturią, jakość snu oraz energię w ciągu dnia. Chorzy oceniali 13 stwierdzeń zawartych w kwestionariuszu w skali od 1 (bardzo źle) do 4 (bardzo dobrze). Uzyskane dane poddaje się transformacji wedle standardowej skali (do 100).</p> <p>Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ utrudnienia koncentracji w ciągu dnia; ⊕ ogólnego uczucia braku energii w ciągu dziennej aktywności; ⊕ konieczności drzemki w ciągu dnia; 	Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza jest klinicznie istotna. Klinicznie istotna jest różnica wynosząca w przybliżeniu pięć punktów w ciągu trzymiesięcznego leczenia. Całkowity wynik N-QoL ma związek z jakością snu i liczbą nocnych mikcji. Dla kobiet charakterystyczna była największa różnica w domenie związanej z obawami, a dla mężczyzn – związana ze snem i energią w ciągu dnia [29].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CS41	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmniejszenia wydajności pracy; ⊗ ograniczenia udziału w aktywnościach sprawiających przyjemność; ⊗ zachowania ostrożności co do pory i ilości spożywanych płynów; ⊗ utrudnienia wysypiania się w nocy; ⊗ obaw przed przeszkadzaniem innym z powodu konieczności wstawania w nocy; ⊗ obaw przed koniecznością wstawania w nocy (by oddać mocz); ⊗ obaw przed nasileniem się objawów; ⊗ obaw przed brakiem skutecznego leczenia choroby; ⊗ ocena, jak kłopotliwa była była konieczność wstawania w nocy, aby oddać mocz; ⊗ ogólnej oceny jakości życia. 		
Jakość snu	CS40	Dokonanie samodzielnej oceny jakości snu polegało na ocenie w skali od 1 do 10 (gdzie 1 – bardzo źle, a 10 – bardzo dobrze) samopoczucia w momencie wypełniania kwestionariusza, wypoczęcia oraz jakości snu ostatniej nocy.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość snu.	Samodzielna ocena jakości snu jest istotnym klinicznie punktem końcowym, gdzie minimalną istotną różnicą jest 5 punktów [29].
	CS41	<p>Kwestionariusz (dzienniczek mikcji) zawierał trzy pytania dotyczące porannego samopoczucia chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Jak się teraz czujesz? ⊗ Jak wypoczęty się czujesz? ⊗ Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy? 		
Ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI	CS41	WPAI (ang. <i>work productivity and activity impairment</i>) to kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej. W ramach badania oceniano 4 obszary związane z życiem zawodowym: absenteizm (ang. <i>absenteeism</i>) definiowany jakoprocent	Niższy wynik oznacza wyższą wydajność zawodową i aktywność życiową.	Wynik oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej u chorych na nokturię za pomocą kwestionariusza WPAI jest klinicznie istotny, co udowodniono w wielu badaniach w populacjach chorych na

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CS41	<p>utraczonego czasu pracy, prezenteizm (ang. <i>presenteism</i>) definiowany jako procent czasu bezproduktywnie spędzonego w pracy, pogorszenie wydajności oraz spadek aktywności życiowej. Jest to proste narzędzie zawierające 7 pytań dotyczących czasu pracy utraconego w związku z daną chorobą, chorobą jej towarzyszącą lub z innych powodów, godzin pracy o obniżonej produktywności i efektu na czynności niezwiązane z życiem zawodowym.</p>		różne schorzenia [10].
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	CS29/CS31	<p>Bezpieczeństwo było monitorowane podczas każdej wizyty poprzez obserwację i ocenę zdarzeńniepożądanych. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji organów i narządów MedDRA oraz zaproponowanej terminologii. Skategoryzowane zostały wedle nasilenia (ang. <i>seriousness</i>), stopnia nasilenia (ang. <i>severity</i>) oraz prawdopodobieństwa związku z badanym lekiem – kryteria zostały zdefiniowane przez badacza.</p> <p>Wedle klasyfikacji MedDRA częstości zgłaszania działań niepożądanych określa się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1000), bardzo rzadko ($< 10\ 000$).</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im niższe stężenie sodu we krwi, tym mniejsze bezpieczeństwo stosowania danego leku. Stężenie Na powinno znajdować się w granicach normy.</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa jest istotna klinicznie.</p> <p>Hiponatremia uznana jest za klinicznie istotne zdarzenie pożądanego. Za minimalne istotne klinicznie stężenie przyjąć można stężenie sodu w surowicy, którego osiągnięcie zobowiązuje do kontaktu z badaczem, czyli 130 mmol/l. Jest to wartość wskazująca na wystąpienie umiarkowanej hiponatremii [29].</p>
	CS40	<p>W publikacjach przedstawiono TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CS41	<p>trakcie się nasiliły.</p> <p>Według Cochrane Handbook [8] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</p> <p>zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [2]) oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</p> <p>definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. <p>Najcięższym zdarzenie mniepożądany desmopresyny jest hiponatremia, w związku z czym stężenie sodu w surowicy krwi badane było podczas badania przesiewowego i w czasie każdej wizyty. W przypadku wartości równej bądź niższej 130 mmol/l, chorzy byli proszeni o jak najszybszy kontakt z badaczem w celu dalszej diagnostyki. Chorzy, u których stężenie sodu w surowicy wynosiło 125mmol/l lub mniej, natychmiast zostawali wykluczeni z badania.</p> <p>Ryzyko wystąpienia hiponatremii ściśle wiąże się z dawkowaniem oraz płcią. Zalecana, bezpieczna i skuteczna, dawka dla kobiet wynosi 25 µg, a dla mężczyzn od 50 µg do 100 µg [29].</p> <p>Na podstawie stężenia sodu w surowicy krwi</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przyjmuje się następujący podział hiponatremii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ normalny poziom sodu >135 mmol/l; ⊗ łagodna – stężenie sodu w surowicy w granicach 130 mmol/l – 134 mmol/l; ⊗ umiarkowana – stężenie sodu w surowicy <130 mmol/l; ⊗ ciężka, stężenie sodu w surowicy <125 mmol/l. <p>Dodatkowo wykonywanymi badaniami bezpieczeństwa były standardowe badania krwi i moczu, ocena parametrów życiowych oraz badanie fizykalne.</p>		

3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania DDAVP względem BSC oceniono według zaleceń GRADE [8].

Wszystkie włączone do analizy badania są randomizowane i podwójnie zaślepiene. Nie zaobserwowano ograniczeń w metodyce badań, kod randomizacji w przypadku każdego z nich został ukryty. Nie odnotowano błędów w rekrutacji chorych do badań ani wysokiej utraty chorych. Wyniki były analizowane prawidłowo i w związku z tym jakość danych z poszczególnych badań oceniono jako wysoką.

Włączone badania cechują się wysoką homogenicznością (pod względem populacji, interwencji, komparatora oraz metodyki) w związku z tym jakość danych pochodzących z wykonanych metaanaliz oceniono także jako wysoką. W niektórych przypadkach podczas wykonywania metaanaliz odnotowywano jednak heterogeniczność wyników (wartość statystyki $I^2 > 50\%$), przyczyna tej heterogeniczności nie jest znana. Stosowano w takich przypadkach obliczenia metodą efektów losowych, a jakość danych uznano za średnią.

Kryteria włączenia do analizy zakładały uwzględnienie wyłącznie najważniejszych w opisywanym problemie zdrowotnym punktów końcowych, w związku z tym waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna. Analizowane punkty końcowe mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej.

3.7.4. Ocena homogeniczności

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie, na podstawie którego porównano badania pod względem metodyki, populacji, interwencji, komparatora oraz punktów końcowych.

Kwalifikację punktów końcowych do metaanaliz dokonano w wyniku oceny długości okresów obserwacji oraz rodzaju zebranych danych (dychotomiczne lub ciągłe).

Metaanalizowano wyniki badań niezależnie od dawki ponieważ różnice w dawkach dla kobiet i mężczyzn są zamierzone (zgodnie z ChPL Noqturina[®]).

Homogeniczność włączonych do analizy badań oceniono jako wysoką. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników.

Metaanalizy punktów końcowych zgodnych pod względem okresów obserwacji oraz rodzaju zebranych danych (dychotomiczne lub ciągłe) zostaną wykonane w dalszej części analizy.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań włączonych do analizy

Cecha		Porównywane badania										Homogeniczność	
		CS29			CS36			CS40		CS41			
		DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	BSC	DDAVP 50	BSC		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	152	148	156	22	21	23	133	128	119	142	Nie oceniano	
	Mężczyźni, n (%)	87 (57,2)	77 (52,0)	90 (57,7)	11 (50,0)	10 (47,6)	11 (47,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	119 (100,0)	142 (100,0)		
	Kobiety, n (%)	65 (42,8)	71 (48,0)	66 (42,3)	11 (50,0)	11 (52,4)	12 (52,2)	133 (100,0)	128 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Wiek	średnia (SD) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	59,5 (14,3)	60,1 (14,1)	60,8 (13,2)	60,8 (14,2)	WYSOKA
		<65 lat	b/d	b/d	b/d	10 (45,5)	10 (47,6)	12 (52,2)	71 (53,4)	65 (50,8)	62 (52,1)	74 (52,1)	
		≥65 lat	b/d	b/d	b/d	12 (54,5)	11 (52,4)	11 (47,8)	62 (46,6)	63 (49,2)	57 (47,9)	68 (47,9)	
		Liczba nocnych mikcji, średnia (SD)	3,35 (1,32)	3,39 (1,07)	3,27 (1,16)	2,45 (0,45)	2,29 (0,44)	2,16 (0,26)	2,84 (0,9)	2,88 (0,8)	2,88 (0,86)	2,90 (0,81)	WYSOKA
		Czas do pierwszej nocnej mikcji, średnia (SD) [minuty]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	147 (57)	143 (58)	146 (53)	147 (58)	WYSOKA
		Objętość moczu oddanego w ciągu nocy, średnia (SD) [ml]	b/d	b/d	b/d	613 (182)	636 (212)	635 (211)	627 (328)	607 (338)	607 (325)	620 (313)	WYSOKA
	Liczba chorych z nocną poliurią, n (%)	139 (91,4)	135 (91,2)	142 (91,0)	b/d	b/d	b/d	117 (88,0)	114 (89,1)	100 (84,0)	127 (89,4)	WYSOKA	

Cecha		Porównywane badania										Homogeniczność
		CS29			CS36			CS40		CS41		
		DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	BSC	DDAVP 50	BSC	
Interwencja i komparator		DDAVP 25 µg u kobiet	DDAVP 50 µg u męż- czyzn	BSC	DDAVP 25 µg u kobiet	DDAVP 50 µg u męż- czyzn	BSC	DDAVP 25 µg	BSC	DDAVP 50 µg	BSC	WYSOKA
Wspólne punkty końcowe	Liczba nocnych mikcji	zmiana w czasie 1 miesiąca zmiana w czasie 12 miesięcy			zmiana w czasie 1 miesiąca			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA (pomiędzy CS29 i CS36 w czasie 1 miesiąca oraz pomiędzy CS40 i CS41)
	Nokturia nieuciążliwa	x			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA
	Odpowiedź na leczenie ≥33%	odsetek po 1 miesiącu odsetek po 12 miesiącach			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA (pomiędzy CS40 i CS41)
	Odpowiedź na leczenie ≥50%	odsetek po 12 miesiącach			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA (pomiędzy CS40 i CS41)
	Odpowiedź na leczenie ≥66%	x			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA
	Odpowiedź na leczenie ≥75%	x			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA
	Odpowiedź na leczenie 100%	x			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA

Cecha		Porównywane badania										Homogeniczność
		CS29			CS36			CS40		CS41		
		DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	BSC	DDAVP 50	BSC	
	Czas nieprzerwanego snu	zmiana w czasie 1 miesiąca zmiana w czasie 12 miesięcy			zmiana w czasie 1 miesiąca			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA (pomiędzy CS29 i CS36 w czasie 1 miesiąca oraz pomiędzy CS40 i CS41)
	Objętość diurezy nocnej	zmiana w czasie 1 miesiąca			zmiana w czasie 1 miesiąca			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA (pomiędzy CS29 i CS36 oraz pomiędzy CS40 i CS41)
	Objętość diurezy całkowitej	zmiana w czasie 1 miesiąca			x			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA (pomiędzy CS40 i CS41)
	Wskaźnik diurezy nocnej	x			zmiana w czasie 1 miesiąca			x		x		n/d
	Jakość życia	x			x			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA
	Jakość snu	x			x			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA
	WPAI	x			x			zmiana w czasie 3 miesięcy		zmiana w czasie 3 miesięcy		WYSOKA
	Profil bezpieczeństwa	odsetek po 1 miesiącu			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA (pomiędzy CS40 i CS41)

Cecha		Porównywane badania										Homogeniczność
		CS29			CS36			CS40		CS41		
		DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	DDAVP 50	BSC	DDAVP 25	BSC	DDAVP 50	BSC	
	Ocena hiponatremii	odsetek po 1 miesiącu odsetek po 3 miesiącach odsetek po 36 miesiącach zmiana w czasie 1 miesiąca			x			odsetek po 3 miesiącach		odsetek po 3 miesiącach		WYSOKA (pomiędzy CS29, CS40 i CS41 w czasie 3 miesięcy)
Metodyka badania	Randomizacja	TAK (brak stratyfikacji względem płci)			TAK (stratyfikacji m.in. względem płci)			TAK		TAK		ŚREDNIA
	Zaślepienie	podwójne			podwójne			podwójne		podwójne		WYSOKA
	Liczba ośrodków	78			36			39		50		WYSOKA
	Ocena w skali Jadad	4/5			3/5			4/5		4/5		WYSOKA

x – nie oceniano lub nie podano wystarczających danych by możliwa była ocena

3.7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (████████) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [4] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10).

Poniżej zebrano szczegóły dotyczące ekstrakcji danych z badań:

- ⊗ przedstawiano dane dla najdłuższego okresu obserwacji;
- ⊗ różnice między grupami (w tym ocenę istotności statystycznej) przedstawiano zgodnie z obliczeniami autorów publikacji; obliczenia własne przeprowadzano w sytuacji, gdy autorzy publikacji nie wykonali obliczeń lub gdy możliwe było wykonanie metaanaliz;
- ⊗ w sytuacjach kiedy podana była wartość początkowa, końcowa i zmiana – przedstawiana będzie tylko zmiana;
- ⊗ nie przedstawiano danych niepewnych – np. z mało czytelnego wykresu albo kiedy miary rozrzutu nie były określone;
- ⊗ w przypadku rozbieżności między danymi jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej (względem posterów konferencyjnych, analiz *post hoc* i dokumentów pochodzących z baz dodatkowych);
- ⊗ dane z dokumentów pochodzących z baz dodatkowych ekstrahowano, gdy:
 - ⊗ punkty końcowe włączone do analizy przedstawione były w dłuższym okresie obserwacji i możliwe było określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami;

- ⊛ dotyczyły punktów końcowych nie opublikowanych we włączonych badaniach, ale spełniających kryteria włączenia do analizy;
- ⊛ zawierały obliczone przez autorów publikacji różnice między grupami dla punktów końcowych włączonych do analizy LUB zawierały dane dla poszczególnych grup w badaniu, gdy w publikacji włączonej do analizy przedstawiono obliczone różnice między grupami;
- ⊛ zdarzenia niepożądane nieopublikowane w badaniach włączonych występujące u co najmniej 5% (po zaokrągleniu do całości) chorych w którejkolwiek z grup lub u co najmniej 2% (po zaokrągleniu do całości) chorych w którejkolwiek z grup w przypadku zdarzeń możliwe lub prawdopodobnie związanych z leczeniem; w związku z tym, że badania CS40 i CS41 uwzględniały jako jedyne oddzielnie kobiety i mężczyzn (w pozostałych badaniach rekrutowano chorych obydwu płci) i były one metaanalizowane – założenie dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawionych dla $\geq 5\%$ oraz $\geq 2\%$ traktowano łącznie dla tych badań, tzn. że ekstrahowano dane dotyczące danego zdarzenia niepożądanego jeśli wystąpiło u podanego odsetka chorych w co najmniej jednej z grup w obydwu tych badaniach;
- ⊛ w celu zachowania przejrzystości analizy z dokumentów pochodzących z baz dodatkowych nie ekstrahowano danych dla podgrup chorych (nie sumowano także danych dla podgrup w celu uzyskania danych dla całej grupy) oraz obliczeń z wykorzystaniem innych metod statystycznych niż przedstawione w głównych publikacjach.

3.7.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do analizy przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8.

Poniżej oceniono ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, to jest nieprzypadkowych, powtarzających się wpływów (zafałszowań, ang. *bias*), które powodują zniekształcenie wyników badania i podważają jego rzetelność.

Celem badań CS29/31 oraz CS36 była m.in. ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DDAVP w różnych dawkach względem BSC. Wyniki tych badań wskazywały, że mogą istnieć różnice w działaniu DDAVP w różnych dawkach u kobiet i u mężczyzn, w związku z czym zostały zaprojektowane badania CS40 i CS41, w których poddano ocenie odpowiednio kobiety i mężczyzn. Ze względu na konstrukcję tych badań, pytanie badawcze jakie zostało postawione w badaniach CS40 i CS41 jest spójne z celem niniejszej analizy. Natomiast

z badań CS29/31 oraz CS36 do analizy wykorzystano tylko niektóre dane – takie które umożliwiały ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa DDAVP w dawkach 25 µg u kobiet oraz 50 µg u mężczyzn.

Ryzyko wystąpienia błędu selekcji we wszystkich badaniach nie było możliwe do określenia ze względu na to, że w publikacjach nie wskazano metody randomizacji. We wszystkich badaniach kod randomizacji został jednak utajniony, ryzyko wystąpienia błędu może być więc określone jako niskie. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji we wszystkich badaniach określono jako niskie. Z kolei w przypadku ryzyka błędu związanego z oceną punktów końcowych w badaniach CS40 i CS41 nie było ono możliwe do określenia ponieważ nie podano informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. W pozostałych badaniach ryzyko to określono jako niskie. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wykluczeniem było znacznie wyższe w badaniach CS29/31 i CS36 niż w CS40 i CS41 ze względu na nierównomierną utratę chorych pomiędzy grupami oraz ze względu na fakt, że niektóre utraty mogły mieć związek z ocenianymi punktami końcowymi. Ponadto, oceniono, że błąd związany z raportowaniem ma niskie ryzyko wystąpienia we wszystkich włączonych do analizy badaniach. Nie zidentyfikowano innych czynników, które mogłyby zwiększać ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w odnalezionych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędów systematycznego badań włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów
	CS29/31		CS36		CS40		CS41	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)								
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody 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	Brak opisu metody przydziału do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Tak	Niskie ryzyko błędów	Tak	Niskie ryzyko błędów	Tak	Niskie ryzyko błędów	Tak	Niskie ryzyko błędów
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)								
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem metody zaślepienia. Zaślepienie dotyczyło wszystkich punktów końcowych	Niskie ryzyko błędów	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem metody zaślepienia. Zaślepienie dotyczyło wszystkich punktów końcowych	Niskie ryzyko błędów	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem metody zaślepienia. Zaślepienie dotyczyło wszystkich punktów końcowych	Niskie ryzyko błędów	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem metody zaślepienia. Zaślepienie dotyczyło wszystkich punktów końcowych	Niskie ryzyko błędów

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	CS29/31		CS36		CS40		CS41	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)								
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze oceniający wyniki zostali zaślepieni.	Niskie ryzyko błędu	Badacze oceniający wyniki zostali zaślepieni.	Niskie ryzyko błędu	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)								
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona w sposób wyczerpujący. Była niewielka, ale nierównomierna między grupami. Powody utraty mogły mieć związek z ocenianymi punktami końcowymi (np. zbyt niski poziom Na w surowicy krwi).	Wysokie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona w sposób wyczerpujący. Była niewielka, ale nierównomierna między grupami. Powody utraty mogły mieć związek z ocenianymi punktami końcowymi (np. mniejszej niż 12 ml/kg/min produkcji moczu w ciągu ≤2 godz przed przyjęciem badanego leku).	Wysokie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona w sposób wyczerpujący. Była niewielka, równomierna między grupami a powody utraty nie miały związku z ocenianymi punktami końcowymi.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona w sposób wyczerpujący. Była niewielka, równomierna między grupami a powody utraty nie miały związku z ocenianymi punktami końcowymi.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	CS29/31		CS36		CS40		CS41	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)								
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji względem wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W związku z wysoką homogenicznością odnalezionych badań zdecydowano o przeprowadzeniu metaanaliz danych dla spójnych punktów końcowych. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Wykonano także analizy wrażliwości (np. z uwzględnieniem wyłącznie kobiet, wyłącznie mężczyzn lub danych tylko z poszczególnych badań). Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

W przypadku braku danych dla poszczególnych grup w badaniu oraz przy dostępności do danych dla różnic między grupami (MD lub OR), metaanalizy wykonywano metodą odwrotnej wariancji. W tym celu przedział ufności transformowano na błąd standardowy z uwzględnieniem rozkładu cechy dla poszczególnych punktów końcowych. Przedziały ufności podane w materiałach źródłowych mogą nieznacznie różnić się od przedziałów ufności podanych ostatecznie na wykresach drzewkowych (ang. *forest plot*) co wynika z zaokrągleń podczas przeliczania CI na SE a następnie SE na CI.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Dane dychotomiczne

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę na korzyść interwencji badanej. Przykładowo dla punktu końcowego – odpowiedź na leczenie parametr OR wyniósł 1,77 (95% CI: 1,03; 3,03) i oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych DDAVP jest 1,77 razy większa niż w grupie BSC. Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,12 (95% CI: 0,01; 0,23), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 12% większe w grupie leczonej DDAVP niż w grupie BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść DDAVP. Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 9 (95% CI: 5; 100), co oznacza, że należy poddać 9 chorych leczeniu DDAVP zamiast zastosować leczenie wspomagające, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie w czasie 3 miesięcy. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania umiarkowanej hiponatremii w czasie 3 miesięcy parametr OR wyniósł 6,83 (95% CI: 1,53; 30,45), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej DDAVP jest 6,83 razy większa niż w grupie BSC. Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,03 (95% CI: 0,01; 0,06), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było o 3% wyższe w grupie leczonej DDAVP niż w grupie BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta

jest istotna statystycznie. Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 33 (95% CI: 16; 100), co oznacza, że należy poddać 33 chorych leczeniu DDAVP zamiast BSC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek umiarkowanej hiponatremii w czasie 3 miesięcy.

Dane ciągłe

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo, dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (gdzie pożądana był redukcja średniej) w badaniu CS40 różnica średnich między grupami wyniosła -0,22 (95% CI: -0,42; -0,02)

w czasie 3 miesięcy, co oznacza, że średnia liczba nocnych mikcji była niższa w grupie otrzymującej DDAVP o 0,22 mikcji/noc. Granice przedziału ufności świadczą o statystycznie istotnej różnicy na korzyść DDAVP.

Z kolei dla średniej zmiany czasu nieprzerwanego pierwszego snu (gdzie oczekiwanym zjawiskiem jest zwiększenie średniej) w badaniu CS40 wartość parametru MD wyniosła 49,03 (95% CI: 16,35; 81,70) w czasie 3 miesięcy. Wynik ten świadczy o tym, że czas nieprzerwanego pierwszego snu po zastosowaniu DDAVP wydłuży się średnio o ponad 49 minut. Przedział ufności świadczy o tym, że różnica jest statystycznie istotna na korzyść DDAVP.

3.9. Ocena skuteczności DDAVP względem BSC

Skuteczność DDAVP (25 µg dla kobiet i 50 µg dla mężczyzn) została oceniona względem BSC (w badaniach PLC) na podstawie 4 badań randomizowanych (CS40, CS41, CS36 oraz CS29 wraz z przedłużeniem CS29/31).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ ocena liczby nocnych mikcji;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu;
- ⊗ ocena diurezy;
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ jakość snu;
- ⊗ WPAI.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że badanie CS41 zostało zaprojektowane tak, by w sposób hierarchiczny ocenić pierwszorzędowe punkty końcowe. Szansa na popełnienie błędu I rodzaju wynosiła $\leq 0,05$ jeśli przed analizą różnicy między grupami **DDAVP 50 µg a BSC**, wykazano istotną statystycznie różnicę między **DDAVP 75 µg a BSC** w analizie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z uwzględnieniem danych wzdluznych: zmiany średniej liczby nocnych mikcji **ORAZ** odpowiedzi na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$). W obydwu punktach końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę DDAVP 75 µg nad BSC, w związku z czym przystąpiono do analizy różnic między grupami przyjmującymi DDAVP 50 µg i BSC uwzględniając poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

Porównanie DDAVP 75 µg względem BSC nie zostało przedstawione w niniejszej analizie ponieważ desmopresyna w takiej dawce nie była przedmiotem analizy (nie spełniała kryteriów włączenia do analizy).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Ocena liczby nocnych mikcji

Desmopresyna skutecznie redukuje liczbę nocnych mikcji zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W przypadku większości analiz obserwowano statystycznie istotną różnicę między DDAVP a BSC.

W grupie BSC efekt terapeutyczny jest zauważalny, co jest spodziewanym zjawiskiem w grupach chorych z problemami urologicznymi takimi jak np. OAB czy BPH. Wśród tych chorych w badaniach klinicznych uzyskiwano podobne efekty w grupach BSC, są one dobrze znane, szeroko opisane w literaturze i mogą wynikać z wielu dobrze poznanych czynników takich jak:

- ⊗ brak wstępnego okresu badania tzw. *run in period*;
- ⊗ regresja w kierunku wartości średniej, która może skutkować błędną interpretacją wyników;
- ⊗ rozbudowana metoda pomiaru jak np. dzienniczek mikcji, który zwiększa *compliance* oraz fakt, że chory samodzielnie ocenia efekt terapeutyczny;
- ⊗ modyfikacja zachowań (np. sumienne przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania płynów, zwłaszcza na początku badania);
- ⊗ oczekiwania dotyczące pozytywnego efektu terapeutycznego.

We wszystkich odnalezionych badaniach klinicznych uzyskano zbliżone wyniki, a wyniki uzyskane w metaanalizach danych są spójne z wynikami w poszczególnych badaniach, co zwiększa wiarygodność wnioskowania na ich podstawie. Warto także nadmienić, że zaobserwowane różnice widoczne były także po wydzieleniu chorych ze względu na wiek (<65 r.ż. i ≥65 r.ż.).

W badaniach CS40 i CS41 desmopresyna zredukowała liczbę nocnych mikcji o średnio 0,22 (u kobiet) i 0,37 (u mężczyzn), jednakże w przypadku bezwzględnego efektu terapeutycznego (jak np. zmiana względem wartości początkowych) widoczna jest redukcja o 40-60%, którą można przełożyć na redukcję do mniej niż 2 mikcji w ciągu nocy, co jest uważane za redukcję istotną klinicznie. Ponadto, redukcję liczby nocnych mikcji do mniej niż 2 należy traktować jako cel terapeutyczny dla DDAVP, ponieważ liczba nocnych mikcji zredukowana do mniej niż 2 oznacza, że nokturia nie jest już uciążliwa. W badaniach CS40 i CS41 odnotowano istotną statystycznie przewagę DDAVP nad BSC w odniesieniu do odsetka chorych, u których nokturia przestała być uciążliwa. Taka redukcja jest silnie skorelowana z poprawą jakości życia chorych, poprawą jakości snu oraz wzrostem

wydajności zawodowej i aktywności życiowej, co zostało przedstawione w podrozdziale poniżej (Rozdział 3.9.5).

Ponadto, analiza danych długookresowych wykazała, że redukcja liczby nocnych mikcji może się zwiększać przy długotrwałym stosowaniu DDAVP (na podstawie danych z badania CS29).

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższych tabelach (Tabela 9, Tabela 10 i Tabela 11).

Tabela 9.
Liczba nocnych mikcji

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS***	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Liczba nocnych mikcji										
CS40 (Sand 2013)	kobiety	I-rzędowy punkt końcowy Liczba nocnych mikcji – ZMIANA*	3 miesiące	-1,46 (b/d)	133	-1,24 (b/d)	128	-0,22 (-0,42; -0,02)***	TAK p=0,028 ^{###, @}	
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			-1,25 (b/d)	119	-0,88 (b/d)	142	-0,37 (-0,57; -0,17)***	TAK p=0,0003 ^{#, ##}	
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	252	b/d	270	-0,29 (-0,43; -0,16)	TAK	
CS40 (Sand 2013)	kobiety	II-rzędowy punkt końcowy Liczba nocnych mikcji – ZMIANA**		1 miesiąc	-1,59 (b/d)	132	-1,29 (b/d)	128	-0,30 (-0,54; -0,07)***	TAK p=0,010
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni				-1,29 (b/d)	119	-1,00 (b/d)	142	-0,29 (-0,52; -0,06)***	TAK p=0,013
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni				b/d	251	b/d	270	-0,29 (-0,46; -0,13)	TAK
CS29 (Weiss 2012)	kobiety	Liczba nocnych mikcji – ZMIANA	1 miesiąc		-1,22 (1,06)	65	-0,88 (1,01)	66	-0,34 (-0,69; 0,01)	NIE
CS29 (FDA 2015 ^{@@})									-0,40 (-0,731; -0,063)***	TAK p=0,0200
CS29 (Weiss 2012)	mężczyźni				-1,13 (1,3)	77	-0,84 (1,09)	90	-0,29 (-0,66; 0,08)	NIE
CS29 (FDA 2015 ^{@@})				-0,15 (-0,483; 0,184)***					NIE p=0,3778	
CS36 (Yamaguchi 2013)	kobiety			-1,81 (0,73)	9	-1,12 (0,50)	11	-0,69 (-1,25; -0,13)	TAK p=0,021	

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	mężczyźni			-1,43 (0,47)	10	-0,17 (1,09)	11	-1,26 (-1,97; -0,55)	TAK p=0,003
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	161	b/d	178	-0,55 (-0,90; -0,19)	TAK
	kobiety			b/d	74	b/d	77	-0,44 (-0,74; -0,14)	TAK
	mężczyźni			b/d	87	b/d	101	-0,73 (-1,67; 0,22)	NIE
METAANALIZA (CS29)	kobiety i mężczyźni			b/d	142	b/d	156	-0,32 (-0,57; -0,06)	TAK
METAANALIZA (CS36)	kobiety i mężczyźni			b/d	19	b/d	22	-0,91 (-1,35; -0,47)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna									

*jednozmiennowa analiza wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowana względem: **1)** wieku [<65 lat, ≥65 lat], **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania i **3)** wizyty. Zastosowano analizę danych wzdluznych z uwzględnieniem 4 wizyt [1. tydzień, 1., 2. i 3. miesiąc]

jednozmiennowa analiza wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowana względem: **1) wieku [<65 lat, ≥65 lat] i **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania. Odczyt danych wyłącznie w 3. miesiącu badania

***przedstawione w publikacji

w publikacji podano też p<0,0001 dla analizy bez uwzględnienia danych wzdluznych

różnica między terapiami w populacji ITT była zbliżona do różnicy między terapiami wśród osób <65 r.ż. jak i ≥65 r.ż. – p=0,57 dla analizy interakcji

w publikacji podano też p<0,01 dla analizy bez uwzględnienia danych wzdluznych

@ różnica między terapiami w populacji ITT była zbliżona do różnicy między terapiami wśród osób <65 r.ż. jak i ≥65 r.ż. – p=0,25 dla analizy interakcji

@@ analiza oparta na modelu liniowym dostosowanym względem wieku, obecności/braku nocnej poliurii i liczby nocnych mikcji na początku badania

Tabela 10.
Redukcja liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa)

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)**	IS**
				n (%)	N	n (%)	N		
Nokturia nieuciążliwa (<2 nocne mikcje)									
CS40 (Holm-Larsen 2015)	kobiety	Nokturia nieuciążliwa (<2 nocne mikcje)*	3 miesiące	b/d	b/d	b/d	b/d	1,59 (1,02; 2,48)***	TAK p=0,037
CS41 (Holm-Larsen 2015)	mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	1,88 (1,25; 2,86)***	TAK p=0,0019
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	1,74 (1,28; 2,36)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

*analiza z zastosowaniem ogólnych równań estymacyjnych, przy wykorzystaniu danych wzdłużnych

**przedstawione w publikacji

***odczytane z wykresu

Tabela 11.
Liczba nocnych mikcji – długookresowa analiza danych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP	
				Średnia (SD)	N
Liczba nocnych mikcji					
CS29/CS31 (Juul 2013)	kobiety	Liczba nocnych mikcji – ZMIANA	ok 12 miesięcy	-1,7 (1,13)	40
	mężczyźni			-1,7 (1,58)	48
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna					

3.9.2. Odpowiedź na leczenie

Odnalezione dane pozwalają wnioskować, że zastosowanie desmopresyny umożliwia redukcję liczby nocnych mikcji o co najmniej 33%. Istotnie statystycznie różnice względem BSC uzyskano także podczas analizy prawdopodobieństwa wystąpienia redukcji liczby nocnych mikcji o co najmniej 50%. Jednak tylko w przypadku mężczyzn różnica między DDAVP a BSC była znamienna statystycznie w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 66\%$, $\geq 75\%$ i 100% .

Według autorów odnalezionych publikacji zaobserwowane różnice widoczne były także po wydzieleniu chorych ze względu na wiek (<65 r.ż. i ≥ 65 r.ż.).

Obliczenia własne analityków oraz przeprowadzone metaanalizy danych dla częstości występowania redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności DDAVP. Siła interwencji może zostać uznana za dużą. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że różnica istotna statystycznie nie jest obserwowana w krótszym okresie obserwacji (1 miesiąc), co może mieć związek ze znacznym początkowym efektem terapeutycznym w grupie BSC, co zostało opisane w powyższym podrozdziale. Metaanalizy danych dla redukcji liczby nocnych mikcji wykazały wysoką skuteczność DDAVP także w zakresie redukcji o $\geq 50\%$, $\geq 66\%$, $\geq 75\%$.

Dodatkowo, na podstawie analizy danych długookresowych pochodzących z badania CS29 można wnioskować, że przy długotrwałym stosowaniu DDAVP wzrasta prawdopodobieństwo uzyskania redukcji liczby nocnych mikcji.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 12, Tabela 13 i Tabela 14).

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)***	IS***
				Prawdopodobieństwo (szansa)	N	Prawdopodobieństwo (szansa)	N		
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥33%)									
CS40 (Sand 2013)	kobiety	I-rzędowy punkt końcowy	3 miesiące	0,76 (3,23)	133	0,64 (1,75)	128	1,85 (1,19; 2,86)	TAK p=0,006###, @
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni	Odpowiedź na leczenie*		0,67 (2,01)	119	0,50 (1,02)	142	1,98 (1,32; 2,96)	TAK p=0,0009#. ##
CS40 (Sand 2013)	kobiety	II-rzędowy punkt końcowy		0,79 (3,84)	132	0,69 (2,22)	128	1,73 (0,98; 3,05)	NIE p=0,059
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni	Odpowiedź na leczenie**		0,66 (1,98)	119	0,54 (1,15)	142	1,72 (1,03; 2,87)	TAK p=0,039
CS29 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie@@	1 miesiąc	0,62 (b/d)	65	0,42 (b/d)	66	2,34 (1,154; 4,848)	TAK p=0,0197
	mężczyźni			0,48 (b/d)	77	0,50 (b/d)	90	0,90 (0,484; 1,668)	NIE p=0,7375
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥50%)									
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie*	3 miesiące	0,59 (1,45)	133	0,48 (0,91)	128	1,60 (1,06; 2,41)	TAK p=0,0244
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			0,48 (0,92)	119	0,34 (0,51)	142	1,82 (1,21; 2,75)	TAK p=0,0041
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥66%)									
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie*	3 miesiące	0,36 (0,56)	133	0,29 (0,42)	128	1,35 (0,87; 2,09)	NIE p=0,1775

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)***	IS***
				Prawdopodobieństwo (szansa)	N	Prawdopodobieństwo (szansa)	N		
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			0,24 (0,31)	119	0,15 (0,17)	142	1,83 (1,12; 2,98)	TAK p=0,0151
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥75%)									
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie*	3 miesiące	0,24 (0,31)	133	0,19 (0,24)	128	1,28 (0,79; 2,07)	NIE p=0,3204
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			0,15 (0,17)	119	0,07 (0,08)	142	2,11 (1,12; 3,96)	TAK p=0,0206
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o 100%)									
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie*	3 miesiące	0,07 (0,07)	133	0,05 (0,05)	128	1,38 (0,69; 2,77)	NIE p=0,3654
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			0,04 (0,05)	119	0,01 (0,01)	142	4,00 (1,42; 11,26)	TAK p=0,0086
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

*regresja logistyczna z zastosowaniem ogólnych równań estymacyjnych dostosowana względem: **1)** wieku [<65 lat, ≥65 lat], **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania i **3)** wizyty. Zastosowano analizę danych wzdluznych z uwzględnieniem 4 wizyt [1. tydzień, 1., 2. i 3. miesiąc]

regresja logistyczna dostosowana względem: **1) wieku [<65 lat, ≥65 lat] i **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania. Odczyt danych wyłącznie w 3. miesiącu badania

***przedstawione w publikacji

#w publikacji podano też p=0,035 dla analizy bez uwzględnienia danych wzdluznych

##różnica między terapiami w populacji ITT była zbliżona do różnicy między terapiami wśród osób <65 r.ż. jak i ≥65 r.ż. – p=0,87 dla analizy interakcji

###w publikacji podano też p=0,12 dla analizy bez uwzględnienia danych wzdluznych

@różnica między terapiami w populacji ITT była zbliżona do różnicy między terapiami wśród osób <65 r.ż. jak i ≥65 r.ż. – p=0,60 dla analizy interakcji

@@analiza oparta na regresji logistycznej dostosowanej względem wieku, obecności/braku nocnej poliurii i liczby nocnych mikcji na początku badania

Tabela 13.
Odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$)											
CS40 (Sand 2013)	kobiety	I-rzędowy punkt końcowy Odpowiedź na leczenie	3 miesiące	101 (75,9)	133	82 (64,1)	128	1,77 (1,03; 3,03)	0,12 (0,01; 0,23)	9 (5; 100)	TAK
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			80 (67,2)	119	71 (50,0)	142	2,05 (1,24; 3,40)	0,17 (0,05; 0,29)	6 (4; 20)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			181 (71,8)	252	153 (56,7)	270	1,91 (1,33; 2,77)	0,15 (0,06; 0,23)	7 (5; 17)	TAK
CS40 (Sand 2013)	kobiety	II-rzędowy punkt końcowy Odpowiedź na leczenie	3 miesiące	104 (78,8)	132	88 (68,8)	128	1,69 (0,96; 2,96)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			79 (66,4)	119	77 (54,2)	142	1,67 (1,01; 2,76)	0,12 (0,004; 0,24)	9 (5; 250)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			183 (72,9)	251	165 (61,1)	270	1,68 (1,15; 2,44)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK
CS29 (Weiss 2012)	kobiety	Odpowiedź na leczenie	1 miesiąc	40 (61,5)	65	28 (42,4)	66	2,17 (1,08; 4,37)	0,19 (0,02; 0,36)	6 (3; 50)	TAK
	mężczyźni			37 (48,1)	77	45 (50,0)	90	0,93 (0,50; 1,70)	-0,02 (-0,17; 0,13)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			77 (54,2)	142	73 (46,8)	156	1,39 (0,60; 3,21)	0,08 (-0,12; 0,29)	n/d	NIE
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 50\%$)											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie	3 miesiące	78 (58,6)	133	61 (47,7)	128	1,56 (0,95; 2,54)	0,11 (-0,01; 0,23)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			57 (47,9)	119	48 (33,8)	142	1,80 (1,09; 2,97)	0,14 (0,02; 0,26)	8 (4; 50)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			135 (53,6)	252	109 (40,4)	270	1,67 (1,18; 2,37)	0,13 (0,04; 0,21)	8 (5; 25)	TAK
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥66%)											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie	3 miesiące	48 (36,1)	133	37 (28,9)	128	1,39 (0,83; 2,34)	0,07 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			29 (24,4)	119	21 (14,8)	142	1,86 (0,99; 3,47)	0,10 (-0,0009; 0,19)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			77 (30,6)	252	58 (21,5)	270	1,56 (1,05; 2,33)	0,08 (0,01; 0,16)	13 (7; 100)	TAK
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥75%)											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie	3 miesiące	32 (24,1)	133	24 (18,8)	128	1,37 (0,76; 2,49)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			18 (15,1)	119	10 (7,0)	142	2,35 (1,04; 5,32)	0,08 (0,004; 0,16)	13 (7; 250)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			50 (19,8)	252	34 (12,6)	270	1,66 (1,03; 2,68)	0,07 (0,001; 0,13)	15 (8; 1000)	TAK
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o 100%)											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Odpowiedź na leczenie	3 miesiące	9 (6,8)	133	6 (4,7)	128	1,48 (0,51; 4,27)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			5 (4,2)	119	1 (0,7)	142	6,18 (0,71; 53,69)	0,03 (-0,004; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			14 (5,6)	252	7 (2,6)	270	2,10 (0,83; 5,29)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna											

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie – długookresowa analiza danych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie					
CS29/CS31 (Juul 2013)	kobiety	Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$)	ok 12 miesięcy	35 (87,5)	40
	mężczyźni			30 (62,5)	48
	kobiety	Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 50\%$)		18 (45,0)	40
	mężczyźni			22 (46,0)	48
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna					

3.9.3. Czas nieprzerwanego pierwszego snu

Zastosowanie desmopresyny wiąże się z wydłużeniem czasu nieprzerwanego snu u chorych na nokturię.

Analiza danych z badań CS40 i CS41 wskazuje, że wydłużenie to może być nawet około 40-50 min większe względem chorych niestosujących DDAVP. Dane uzyskane po 1 miesiącu terapii nie są jednoznaczne, co może mieć związek z zauważalnym początkowym efektem terapeutycznym w grupie BSC, którego możliwe przyczyny opisano w powyższym podrozdziale. Należy podkreślić, że wydłużenie czasu nieprzerwanego snu względem wartości początkowych w grupach przyjmujących desmopresynę jest znaczące i wynosi od ponad godziny do ponad 3 godzin. Ponadto, długookresowa analiza danych pochodzących z badania CS29 potwierdza, że efekt terapeutyczny DDAVP utrzymuje się przy długotrwałym stosowaniu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 15 i Tabela 16).

Tabela 15.
Czas nieprzerwanego pierwszego snu (FUSP, ang. *First Undisturbed Sleep Period*)

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
FUSP [min]									
CS40 (Sand 2013)	kobiety	FUSP – ZMIANA*	3 miesiące	154,73 (b/d)	132	105,70 (b/d)	128	49,03 (16,35; 81,70)**	TAK p=0,003**
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			111,8 (b/d)	119	72,9 (b/d)	142	39,0 (11,0; 66,9)**	TAK p=0,006**
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	251	b/d	270	43,24 (22,00; 64,48)	TAK
CS29 (Weiss 2012)	kobiety	FUSP – ZMIANA	1 miesiąc	113 (118)	51	37 (94)	49	76,00 (34,27; 117,73)	TAK p=0,0012**
	mężczyźni			72 (90)	62	40 (86)	77	32,00 (2,49; 61,51)	TAK***/ NIE p=0,07**
CS36 (Yamaguchi 2013)	kobiety			188,52 (89,53)	9	110,58 (90,26)	11	77,94 (-1,22; 157,10)	NIE
	mężczyźni			175,10 (117,83)	10	26,21 (78,91)	11	148,89 (62,24; 235,54)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	132	b/d	148	72,09 (28,78; 115,41)	TAK
	kobiety			b/d	60	b/d	60	76,42 (39,51; 113,34)	TAK
	mężczyźni	b/d	72	b/d	88	83,05 (-30,58; 196,68)	NIE		

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
METAANALIZA (CS29)	kobiety i mężczyźni			b/d	113	b/d	126	51,42 (8,60; 94,25)	TAK
METAANALIZA (CS36)	kobiety i mężczyźni			b/d	19	b/d	22	110,22 (51,77; 168,66)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna									

*jednozmiennowa analiza wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowana względem: **1)** wieku [<65 lat, ≥65 lat] i **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania. Odczyt danych wyłącznie w 3. miesiącu badania

**przedstawione w publikacji

***rozbieżności w ocenie istotności statystycznej pomiędzy analitykami a autorami publikacji mogą wynikać stąd, że w przypadku tego punktu końcowego autorzy publikacji mogli zastosować analizę opartą na modelu liniowym dostosowanym względem wieku, obecności/braku nocnej poliurii i liczby nocnych mikcji na początku badania – w publikacji nie odnaleziono jednak danych na potwierdzenie tego przypuszczenia

Tabela 16.
FUSP – długookresowa analiza danych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP	
				Średnia (SD)	N
FUSP [min]					
CS29/CS31 (Juul 2013)	kobiety	FUSP – ZMIANA	ok 12 miesięcy	152 (119)	38
	mężczyźni			108 (115)	43
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna					

3.9.4. Ocena diurezy

Udowodniono skuteczne działanie desmopresyny w redukcji objętości diurezy nocnej. Odnotowane różnice między DDAVP a BSC wynosiły od około 78 ml w badaniu CS41 do około 221 w badaniu CS29. W każdej z przeprowadzonych metaanaliz danych wykazano istotną statystycznie przewagę DDAVP nad BSC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 17.
Objętość diurezy nocnej

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Objętość diurezy nocnej [ml]									
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Objętość diurezy nocnej – ZMIANA	3 miesiące	-234,6 (b/d)	132	-151,0 (b/d)	128	-83,56 (-138,74; -28,38)*	TAK p=0,003*
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			-208,7 (b/d)	119	-130,9 (b/d)	141	-77,8 (-135,7; -19,9)*	TAK p=0,009*
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	251	b/d	269	-80,82 (-120,76; -40,88)	TAK
CS29 (Weiss 2012)	kobiety		1 miesiąc	-307 (276)	65	-86 (278)	66	-221,00 (-315,87; -126,13)	TAK p<0,0001*
	mężczyźni			-286 (309)	77	-125 (219)	90	-161,00 (-243,53; -78,47)	TAK p=0,0029*
CS36 (Yamaguchi 2013)	kobiety			-351,85 (258,70)	9	-201,97 (165,53)	11	-149,88 (-345,16; 45,40)	NIE
	mężczyźni			-309,33 (214,83)	10	-27,42 (248,42)	11	-281,91 (-480,10; -83,72)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	161	b/d	178	-191,53 (-248,36; -134,70)	TAK
METAANALIZA	kobiety			b/d	74	b/d	77	-207,42 (-292,75; -122,09)	TAK
METAANALIZA	mężczyźni			b/d	87	b/d	101	-178,87 (-255,05; -102,68)	TAK
METAANALIZA (CS29)	kobiety i mężczyźni	b/d		142	b/d	156	-186,85 (-249,11; -124,58)	TAK	

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
METAANALIZA (CS36)	kobiety i mężczyźni			b/d	19	b/d	22	-214,92 (-354,02; -75,82)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

*przedstawione w publikacji

Podstawowym celem stosowania opiniowanej technologii medycznej jest redukcja liczby nocnych mikcji, jednak w celu kompleksowej oceny skuteczności analizie poddano także wpływ DDAVP na objętość diurezy całkowitej.

Stosowanie desmopresyny przez miesiąc wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem objętości diurezy całkowitej (analiza z uwzględnieniem kobiet oraz metaanaliza danych dla kobiet i mężczyzn). Podczas analizy danych z 3-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano większą redukcję objętości diurezy całkowitej w grupie przyjmującej DDAVP, różnica względem BSC nie była jednak istotna statystycznie.

Wskaźnik diurezy nocnej (czyli wielkość diurezy w ciągu nocy względem diurezy całkowitej) po zastosowaniu DDAVP został istotnie statystycznie obniżony względem BSC.

Wykonane obliczenia oraz metaanaliza danych znajdują się w poniższej tabelach.

Tabela 18.
Objętość diurezy całkowitej

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Objętość diurezy całkowitej [ml]									
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Objętość diurezy całkowitej – ZMIANA***	3 miesiące	-254,4 (b/d)	132	-181,5 (b/d)	128	-72,91 (-180,42; 34,60)	NIE p=0,1829
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			-214,7 (b/d)	119	-196,0 (b/d)	141	-18,79 (-127,99; 90,41)	NIE p=0,7353
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	251	b/d	269	-46,28 (-122,89; 30,34)	NIE
CS29 (Weiss 2012)	kobiety	Objętość diurezy całkowitej – ZMIANA	1 miesiąc	-350 (456)	65	-127 (529)	66	-223,00 (-392,05; -53,95)	TAK p=0,019*
	mężczyźni			-290** (571)	77	-176 (335)	90	-114,00 (-259,11; 31,11)	NIE p=0,49*
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	142	b/d	156	-160,24 (-270,35; -50,14)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

*przedstawione w publikacji

**w publikacji podano wartość dodatnią, najprawdopodobniej jest to błąd

***analiza grupy chorych poddanych ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*), zmiana względem wartości początkowych dostosowana względem wieku (<65 r.ż i ≥65 r.ż) i 24-godzinnej diurezy na początku badania

Tabela 19.
Wskaźnik diurezy nocnej (NPI, ang. *Nocturnal Polyuria Index*)

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
NPI [%]									
CS36 (Yamaguchi 2013)	kobiety	NPI – ZMIANA	1 miesiąc	-14,81 (7,58)	9	-7,06 (6,70)	11	-7,75 (-14,09; -1,41)	TAK
	mężczyźni			-13,88 (10,08)	10	-2,39 (6,22)	11	-11,49 (-18,74; -4,24)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	19	b/d	22	-9,37 (-14,14; -4,60)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

3.9.5. Jakość życia

Jak wspomniano wyżej, obserwowany w badaniach klinicznych efekt BSC jest zauważalny. Pomimo tego efektu odnotowano istotną statystycznie i klinicznie różnicę pomiędzy DDAVP i BSC. Stosowanie desmopresyny wiąże się więc ze znaczącą poprawą jakości życia u chorych na nokturie.

Przedstawiono także analizę jakości życia z uwzględnieniem podgrup chorych, u których po 3 miesiącach terapii liczba nocnych mikcji została zredukowana do mniej niż 2 (nokturia stała się nieuciążliwa). Analiza w zakresie domeny związanej z obawami i domeny związanej ze snem i energią w ciągu dnia wykazała, że wśród chorych (zarówno mężczyzn jak i kobiet) przyjmujących DDAVP, u których nokturia stała się nieuciążliwa osiągnięto statystycznie istotnie lepszą jakość życia w porównaniu z osobami, u których nokturia nadal była uciążliwa (p-wartość <0,0001).

Poniżej w tabeli oraz na rysunkach znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 20.
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL[#]

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)**	IS**
				Średnia %	N***	Średnia %	N***		
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL [pkt]									
CS40 (Sand 2013, Holm-Larsen 2014)	kobiety	Ogółem (pytania 1-11) - ZMIANA*	3 miesiące	27,2	133	21,9	128	5,34 (0,76; 9,92)	TAK p=0,02
CS41 (Weiss 2013, Holm-Larsen 2014)	mężczyźni			18,4	103	13,9	127	4,49 (0,24; 8,74)	TAK p=0,039
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	236	b/d	255	4,88 (1,76; 8,00)	TAK
CS40 (Sand 2013, FDA 2015)	kobiety	Domena związana ze snem i energią w ciągu dnia (pytania 1-7) - ZMIANA*		27,53	133	22,63	128	4,90 (0,06; 9,75)	TAK p=0,05
CS41 (Weiss 2013, FDA 2015)	mężczyźni			18,67	103	12,56	127	6,11 (1,42; 10,80)	TAK p=0,011
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	236	b/d	255	5,52 (2,16; 8,89)	TAK
CS40 (Sand 2013, FDA 2015)	kobiety	Domena związana z obawami (pytania 8-11) - ZMIANA*		26,96	133	21,27	128	5,69 (0,72; 10,65)	TAK p=0,03
CS41 (Weiss 2013, FDA 2015)	mężczyźni			18,13	103	15,2	127	2,92 (-1,58; 7,42)	NIE p=0,20
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	236	b/d	255	4,17 (0,84; 7,51)	TAK

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)**	IS**
				Średnia %	N***	Średnia %	N***		
CS40 (Sand 2013, FDA 2015)	kobiety	Domena związana z oceną ogólną (pytania 12-13) - ZMIANA*		13,47	133	12,21	128	1,26 (-2,97; 5,49)	NIE p=0,56
CS41 (Weiss 2013, FDA 2015)	mężczyźni			10,70	103	3,49	127	7,21 (3,42; 11,00)	TAK p=0,0002
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	236	b/d	255	4,31 (-1,51; 10,14)	NIE
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna									

*jednozmiennowa analiza wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowana względem: **1)** wieku [<65 lat, ≥65 lat] i **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania. Odczyt danych wyłącznie w 3. miesiącu badania

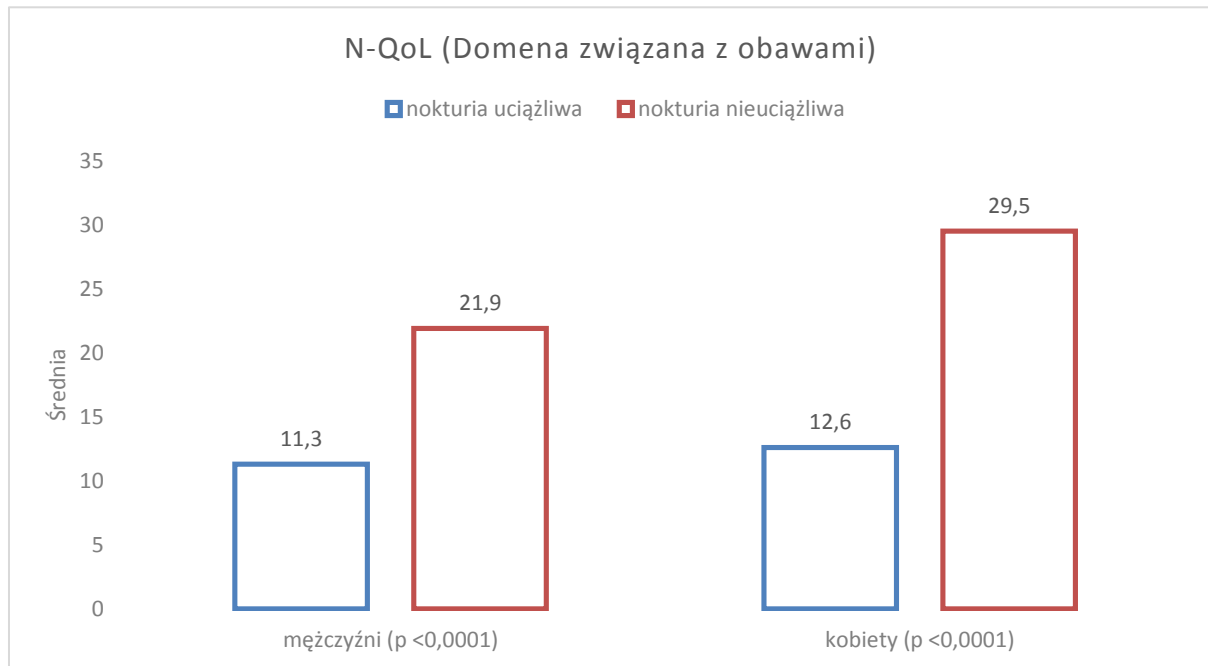
**przedstawione w publikacji

***liczba chorych, którzy uzupełnili kwestionariusz

#analiza *post-hoc*

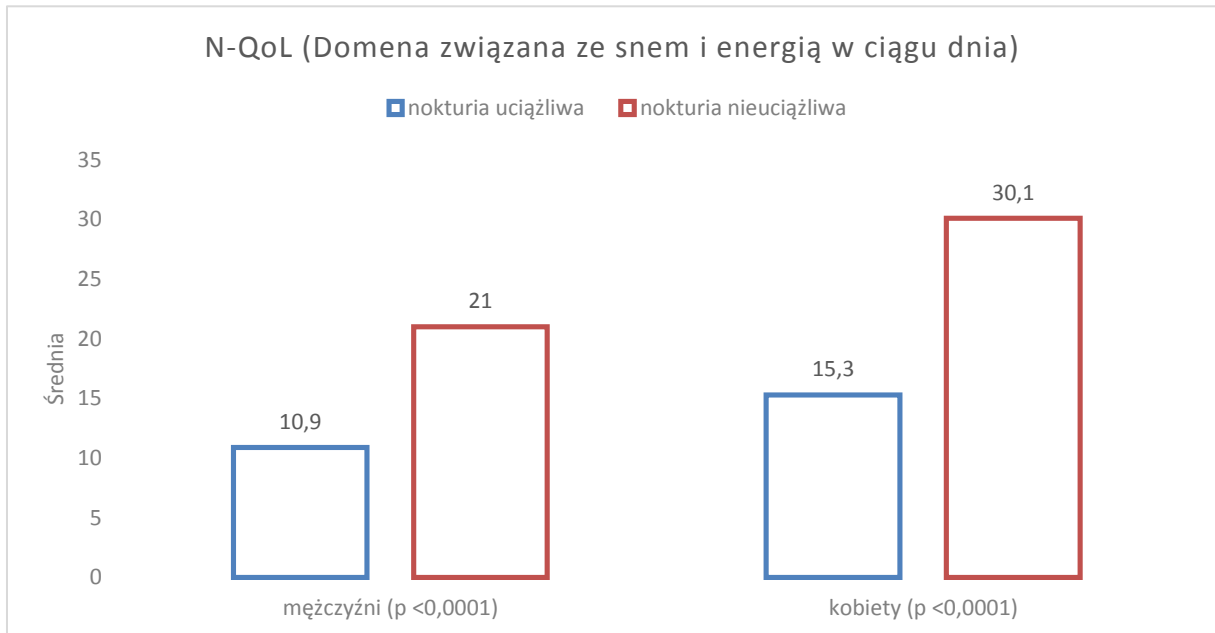
Rysunek 3.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL (Domena związana z obawami) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny *Holm-Larsen 2015*)



Rysunek 4.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL (Domena związana ze snem i energią w ciągu dnia) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny Holm-Larsen 2015)



3.9.6. Jakość snu

Terapia z wykorzystaniem desmopresyny znacząco wpływa na jakość snu chorych. W większości analiz odnotowano istotną statystycznie i klinicznie różnicę między DDAVP a BSC, pomimo wyraźnego efektu w grupie BSC.

Poniżej przedstawiono także analizę w podgrupach chorych, u których po 3 miesiącach stosowania DDAVP nokturia stała się nieuciążliwa (liczba nocnych mikcji <2). Udowodniono, że u chorych (mężczyzn i kobiet) z nokturią nieuciążliwą jakość snu była statystycznie istotnie wyższa w porównaniu do chorych z nokturią uciążliwą.

Poniższa tabela i rysunki zawierają szczegółowe dane.

Tabela 21.
Jakość snu[#]

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)**	IS**
				Średnia	N***	Średnia	N***		
Jakość snu [pkt w skali VAS]									
CS40 (Sand 2013, Holm-Larsen 2013)	kobiety	Odpowiedź na pytanie: „Jak się teraz czujesz?” – ZMIANA*	3 miesiące	b/d	133	b/d	128	0,43 (-0,01; 0,87)	NIE p=0,06
CS41 (Weiss 2013, Holm-Larsen 2013)	mężczyźni			b/d	102	b/d	125	0,43 (0,05; 0,82)	TAK p=0,027
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	235	b/d	253	0,43 (0,14; 0,72)	TAK
CS40 (Sand 2013, Holm-Larsen 2013)	kobiety	Odpowiedź na pytanie: „Jak wypoczęty się czujesz?” – ZMIANA*		1,7	133	2,2	128	0,46 (0,02; 0,90)	TAK p=0,04
CS41 (Weiss 2013, Holm-Larsen 2013)	mężczyźni			0,85	102	1,34	125	0,49 (0,11; 0,87)	TAK p=0,011
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	235	b/d	253	0,48 (0,20; 0,76)	TAK
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Odpowiedź na pytanie: „Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?” – ZMIANA*		1,8	133	2,3	128	0,53 (0,06; 1,00)	TAK p=0,03
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			1,3	102	1,7	125	0,36 (-0,03; 0,75)	NIE p=0,068
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	235	b/d	253	0,43 (0,13; 0,73)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

*jednozmiennowa analiza wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowana względem: **1)** wieku [<65 lat, ≥ 65 lat] i **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania. Odczyt danych wyłącznie w 3. miesiącu badania. Średnia z 3 kolejnych porannych pomiarów

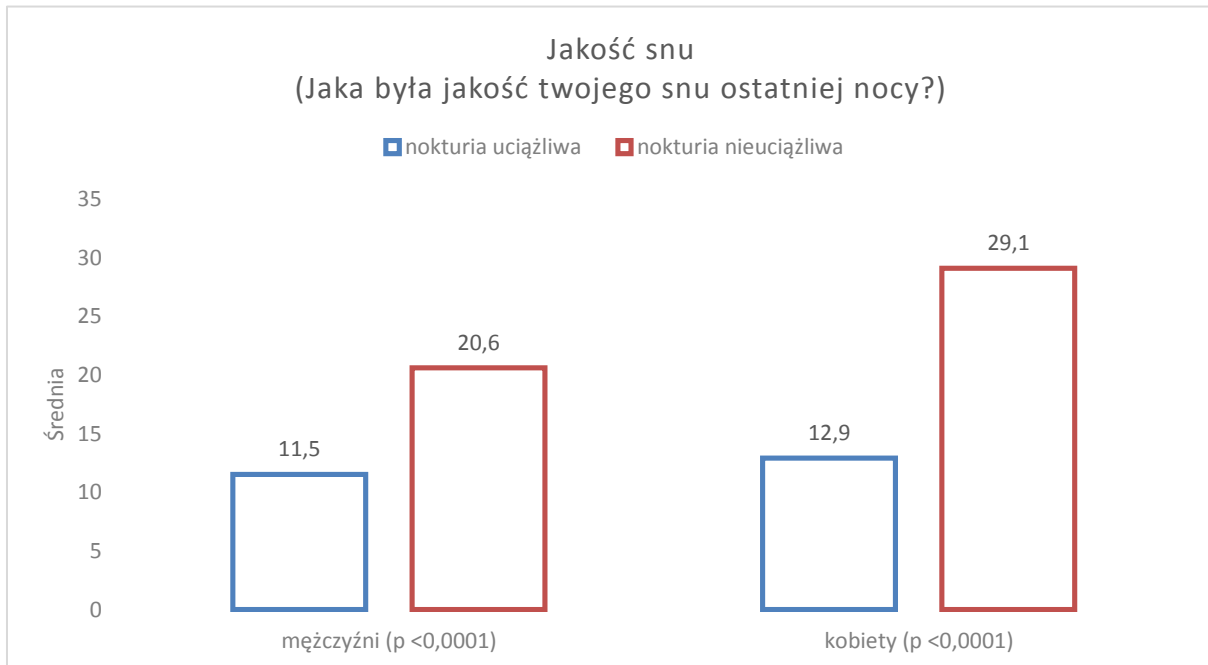
**przedstawione w publikacji

***liczba chorych, którzy uzupełnili kwestionariusz

#analiza *post-hoc*

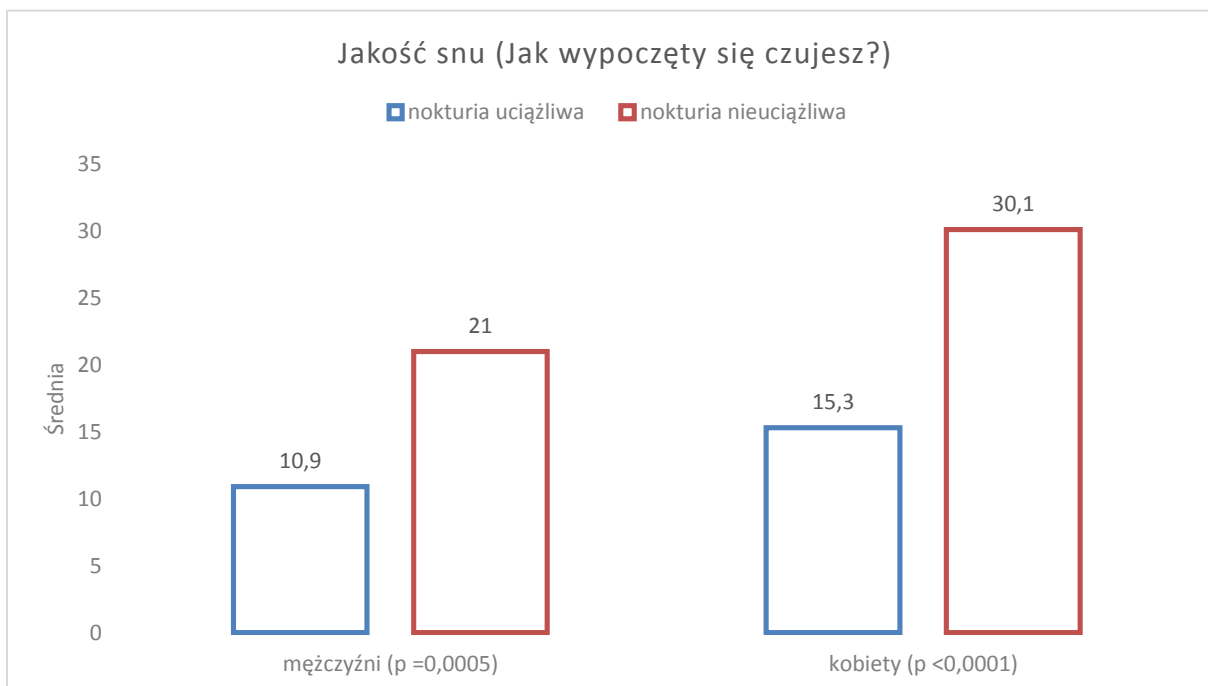
Rysunek 5.

Jakość snu (Odpowiedź na pytanie: Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny Holm-Larsen 2015)



Rysunek 6.

Jakość snu (Odpowiedź na pytanie: Jak wypoczęty się czujesz?) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny Holm-Larsen 2015)



3.9.7. WPAI

W badaniach CS40 i CS41 ocenie poddano pogorszenie wydajności zawodowej i aktywności życiowej, a do tego celu wykorzystano kwestionariusz WPAI. Należy nadmienić, że odsetek chorych pracujących był niski – tylko około 30% chorych była aktywna zawodowo, co może wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników.

W przypadku wskaźnika absenteizmu, prezenteizmu i pogorszenia wydajności pracy, gdzie wyższa średnia wartość świadczy o pogorszeniu parametru, wyniki nie są jednoznaczne, jednak nie wskazują na istotną statystycznie różnicę między analizowanymi grupami.

Z kolei podczas analizy wskaźnika ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności zaobserwowano, że desmopresyna skutecznie i korzystnie wpływa na ten parametr, różnice istotną statystycznie zaobserwowano w grupie kobiet. Dodatkowo, dla tego parametru przedstawiono analizę w podgrupach chorych, u których po terapii DDAVP nokturia stała się nieuciążliwa. Wykazano, iż u mężczyzn i kobiet, u których liczba nocnych mikcji została zredukowana do <2 ograniczenia w zakresie wykonywania codziennych czynności zostały istotnie statystycznie zredukowane.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i na rysunku.

Tabela 22.

Ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI***

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)**	IS**
				Średnia	N	Średnia	N		
Ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI [%]									
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Wskaźnik absenteizmu – ZMIANA*	3 miesiące	b/d	b/d	b/d	b/d	-0,12 (-8,46; 8,23)	NIE p=0,98
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	-0,92 (-3,45; 1,62)	NIE p=0,47
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	-0,85 (-3,27; 1,57)	NIE
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Wskaźnik prezenteizmu – ZMIANA*		b/d	b/d	b/d	b/d	-2,93 (-13,10; 7,24)	NIE p=0,57
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	2,33 (-5,75; 10,40)	NIE p=0,57
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	0,30 (-6,03; 6,62)	NIE
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Wskaźnik pogorszenia wydajności pracy – ZMIANA*		b/d	b/d	b/d	b/d	-3,37 (-14,75; 8,01)	NIE p=0,56
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	2,25 (-6,40; 10,89)	NIE p=0,61
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			b/d	b/d	b/d	b/d	0,20 (-6,69; 7,08)	NIE
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności	b/d	b/d	b/d	b/d	-6,68 (-12,66; -0,70)	TAK p=0,03	
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni		b/d	b/d	b/d	b/d	-3,73 (-9,39; 1,93)	NIE p=0,20	

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)**	IS**
				Średnia	N	Średnia	N		
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni	- ZMIANA*		b/d	b/d	b/d	b/d	-5,13 (-9,24; -1,01)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna									

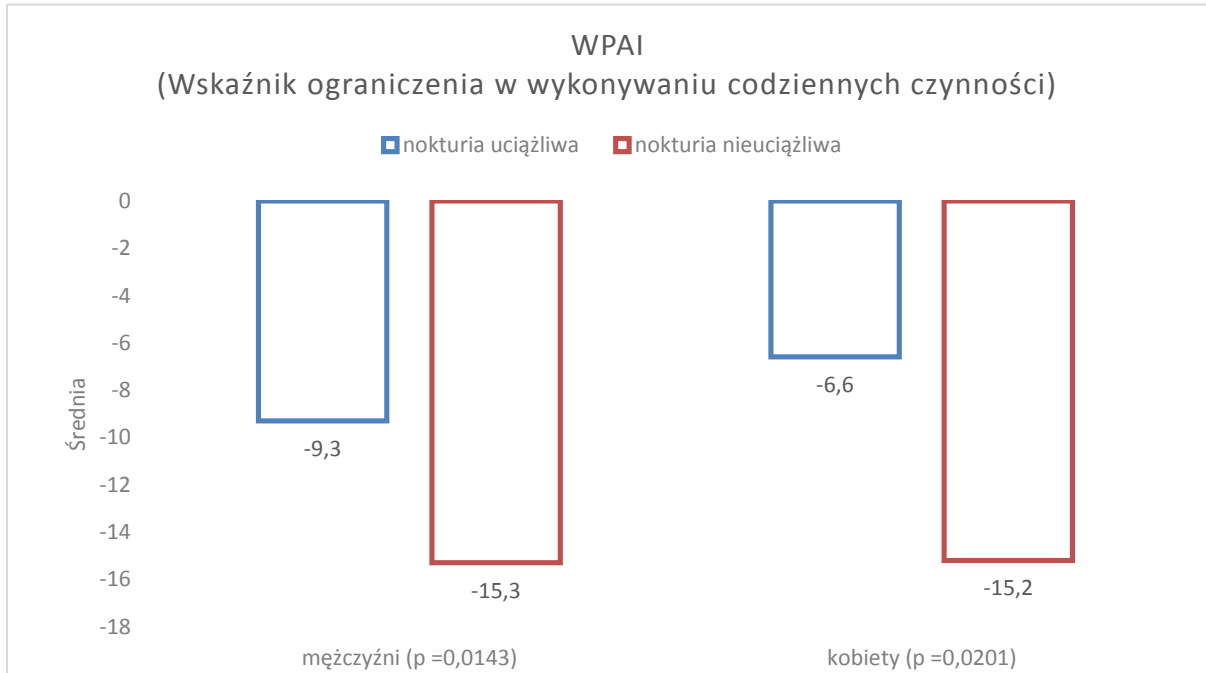
*jednozmiennowa analiza wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowana względem: **1)** wieku [<65 lat, ≥65 lat] i **2)** liczby nocnych mikcji na początku badania. Odczyt danych wyłącznie w 3. miesiącu badania. Średnia z 7 kolejnych pomiarów.

**przedstawione w publikacji

***analiza *post-hoc*

Rysunek 7.

WPAI (Wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny Holm-Larsen 2015)



3.10. Ocena bezpieczeństwa DDAVP względem BSC

Bezpieczeństwo DDAVP (25 µg dla kobiet i 50 µg dla mężczyzn) zostało ocenione względem BSC (w badaniach PLC) na podstawie 3 badań randomizowanych (CS40, CS41 oraz CS29 wraz z przedłużeniem CS29/31).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją MedDRA;
- ⊕ hiponatremia.

Hiponatremia była analizowana w osobnym rozdziale ze względu na fakt, że jest to zdarzenie specjalnego zainteresowania – jedyne wyszczególnione przez agencje ds. leków oraz wskazane ChPL Noqturina[®].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Zgony

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami DDAVP i BSC w odniesieniu do częstości występowania zgonów. Szczegółowe obliczenia oraz wyniki metaanaliz przedstawiono poniżej.

Tabela 23.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zgony										
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Zgony	3 miesiące	0 (0,0)	135	0 (0,0)	126	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			0 (0,0)	119	0 (0,0)	143	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			0 (0,0)	254	0 (0,0)	269	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
CS29 (FDA 2015)	kobiety		1 miesiąc	1 (1,0)	96	0 (0,0)	67	5,46 (0,10; 293,36)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	mężczyźni			2 (1,7)	118	0 (0,0)	93	6,03 (0,37; 98,97)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			3 (1,4)	214	0 (0,0)	160	5,84 (0,59; 57,61)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna										

3.10.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

W czasie 3 miesięcy stosowania DDAVP nie odnotowano statystycznie istotnych różnic względem BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Z kolei w czasie 1 miesiąca częstość występowania tych zdarzeń była znacznie wyższa w grupie otrzymującej DDAVP.

Podczas analizy zdarzeń możliwe lub prawdopodobnie związanych z leczeniem nie zaobserwowano, by DDAVP powodowała zwiększenie częstości występowania tych zdarzeń.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy nie odnotowano niekorzystnego profilu bezpieczeństwa DDAVP (brak różnic istotnych statystycznie względem BSC). Natomiast w czasie 1 miesiąca obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania tych zdarzeń w odniesieniu do BSC.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Ogółem*	3 miesiące	60 (44,4)	135	57 (45,2)	126	0,97 (0,59; 1,58)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			46 (38,7)	119	58 (40,6)	143	0,92 (0,56; 1,52)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			106 (41,7)	254	115 (42,8)	269	0,95 (0,67; 1,34)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
CS29 (FDA 2015)	kobiety		1 miesiąc	79 (82,3)	96	35 (52,2)	67	4,25 (2,09; 8,64)	0,30 (0,16; 0,44)	3 (2; 6)	TAK
	mężczyźni			101 (85,6)	118	46 (49,5)	93	6,07 (3,15; 11,69)	0,36 (0,24; 0,48)	2 (2; 4)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni		180 (84,1)	214	81 (50,6)	160	5,17 (3,20; 8,35)	0,34 (0,24; 0,43)	2 (2; 4)	TAK	
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem**	3 miesiące	26 (19,3)	135	15 (11,9)	126	1,77 (0,89; 3,51)	0,07 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			23 (19,3)	119	22 (15,4)	143	1,32 (0,69; 2,51)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			49 (19,3)	254	37 (13,8)	269	1,51 (0,95; 2,42)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
CS29 (FDA 2015)	kobiety		1 miesiąc	38 (39,6)	96	25 (37,3)	67	1,10 (0,58; 2,09)	0,02 (-0,13; 0,17)	n/d	NIE
	mężczyźni			50 (42,4)	118	27 (29,0)	93	1,80 (1,01; 3,20)	0,13 (0,01; 0,26)	7 (3; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			88 (41,1)	214	52 (32,5)	160	1,45 (0,94; 2,22)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Ciężkie	3 miesiące	0 (0,0)	135	2 (1,6)	126	0,13 (0,01; 2,01)***	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			4 (3,4)	119	1 (0,7)	143	4,94 (0,54; 44,80)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			4 (1,6)	254	3 (1,1)	269	1,13 (0,05; 28,34)	0,00 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
CS29 (FDA 2015)	kobiety		1 miesiąc	8 (8,3)	96	0 (0,0)	67	5,90 (1,40; 24,89)***	0,08 (0,02; 0,14)	12 (7; 50)	TAK
	mężczyźni			17 (14,4)	118	1 (1,1)	93	15,49 (2,02; 118,67)	0,13 (0,07; 0,20)	7 (5; 14)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			25 (11,7)	214	1 (0,6)	160	14,58 (2,77; 76,78)	0,11 (0,07; 0,16)	9 (6; 14)	TAK
CS40 (Sand 2013)	kobiety	O ciężkim nasileniu	3 miesiące	1 (0,7)	135	3 (0,2)	126	0,31 (0,03; 2,98)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni			2 (1,7)	119	2 (1,4)	143	1,21 (0,17; 8,69)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			3 (1,2)	254	5 (1,9)	269	0,64 (0,15; 2,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
CS29 (FDA 2015)	kobiety		1 miesiąc	15 (15,6)	96	0 (0,0)	67	6,41 (2,19; 18,81) ^{***}	0,16 (0,08; 0,23)	6 (4; 12)	TAK
	mężczyźni			21 (17,8)	118	2 (2,2)	93	9,85 (2,25; 43,20)	0,16 (0,08; 0,23)	6 (4; 12)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			36 (16,8)	214	2 (1,3)	160	13,20 (3,58; 48,70)	0,16 (0,10; 0,21)	6 (4; 10)	TAK
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna											

*TEAE występujące u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup

**występujące u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup

***zastosowano metodę Peto, natomiast w metaanalizie Mantel-Haenszel

3.10.3. Zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją MedDRA

Analizując poszczególne zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem hiponatremii, która została przedstawiona w kolejnym podrozdziale), w większości przypadków nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami poddanymi terapii DDAVP i BSC.

Jedynie zakażenie dróg moczowych u mężczyzn obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej DDAVP względem BSC, częstość ta była jednak niewielka – poniżej 5%.

Szczegółowe obliczenia oraz wykonane metaanalizy danych przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją MedDRA

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Ciężkie zapalenie tkanki łącznej	3 miesiące	0 (0,0)	135	1 (0,8)	126	0,13 (0,00; 6,37)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Zakażenie górnych dróg oddechowych		4 (3,0)	135	6 (4,8)	126	0,61 (0,17; 2,22)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			1 (0,8)	119	3 (2,1)	143	0,40 (0,04; 3,85)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			5 (2,0)	254	9 (3,3)	269	0,54 (0,18; 1,66)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Senność możliwie lub prawdopodobnie związana z leczeniem	3 miesiące	1 (0,7)	135	2 (1,6)	126	0,46 (0,04; 5,17)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			0 (0,0)	119	0 (0,0)	143	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			1 (0,4)	254	2 (0,7)	269	n/o	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Ból głowy	3 miesiące	7 (5,2)	135	4 (3,2)	126	1,67 (0,48; 5,84)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			6 (5,0)	119	5 (3,5)	143	1,47 (0,44; 4,93)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			13 (5,1)	254	9 (3,3)	269	1,56 (0,65; 3,73)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Ból głowy możliwe lub prawdopodobnie związany z leczeniem		4 (3,0)	135	3 (2,4)	126	1,25 (0,27; 5,71)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni		4 (3,4)	119	2 (1,4)	143	2,45 (0,44; 13,63)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE	
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni		8 (3,1)	254	5 (1,9)	269	1,69 (0,55; 5,23)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Zaburzenia snu możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem		0 (0,0)	135	0 (0,0)	126	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni		2 (1,7)	119	0 (0,0)	143	9,12 (0,56; 148,27)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni		2 (0,8)	254	0 (0,0)	269	n/o	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem		0 (0,0)	135	0 (0,0)	126	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni		2 (1,7)	119	1 (0,7)	143	2,43 (0,22; 27,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE	
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni		2 (0,8)	254	1 (0,4)	269	n/o	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia serca											
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni	Ciężki ostry zawał mięśnia sercowego	3 miesiące	1 (0,8)	119	0 (0,0)	143	9,04 (0,18; 463,20)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Ciężka zatorowość płucna	3 miesiące	0 (0,0)	135	1 (0,8)	126	0,13 (0,00; 6,37)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Suchość w ustach	3 miesiące	6 (4,4)	135	4 (3,2)	126	1,42 (0,39; 5,15)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			4 (3,0)	119	7 (4,9)	143	0,68 (0,19; 2,37)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			10 (3,9)	254	11 (4,1)	269	0,97 (0,40; 2,33)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Suchość w ustach możliwe lub prawdopodobnie związana z leczeniem		6 (4,4)	135	3 (2,4)	126	1,91 (0,47; 7,79)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			4 (3,0)	119	7 (4,9)	143	0,68 (0,19; 2,37)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			10 (3,9)	254	10 (3,7)	269	1,08 (0,44; 2,65)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Zaparcia możliwe lub prawdopodobnie związana z leczeniem		0 (0,0)	135	0 (0,0)	126	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			1 (0,8)	119	3 (2,1)	143	0,40 (0,04; 3,85)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			1 (0,4)	254	3 (1,1)	269	n/o	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni	Ciężkie zapalenie kości i stawów	3 miesiące	1 (0,8)	119	0 (0,0)	143	9,04 (0,18; 463,20)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Zakażenie dróg moczowych	3 miesiące	5 (3,7)	135	10 (7,9)	126	0,45 (0,15; 1,34)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			5 (4,2)	119	0 (0,0)	143	9,36 (1,59; 55,15)*	0,04 (0,003; 0,08)	25 (12; 333)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			10 (8,4)	254	10 (3,7)	269	1,94 (0,06; 64,54)	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni	Ciężka gorączka	3 miesiące	0 (0,0)	119	1 (0,7)	143	0,16 (0,00; 8,20)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w badaniach diagnostycznych											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Spadek masy ciała o ≥7% względem wartości początkowej	3 miesiące	2 (1,5)	130	1 (0,8)	124	1,92 (0,17; 21,47)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			8 (7,1)	112	3 (2,2)	139	3,49 (0,90; 13,47)	0,05 (-0,004; 0,10)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			10 (4,1)	242	4 (1,5)	263	3,04 (0,94; 9,83)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Wzrost masy ciała o ≥7% względem wartości		2 (1,5)	130	5 (4,0)	124	0,37 (0,07; 1,95)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni	początkowej		4 (3,6)	112	9 (6,5)	139	0,53 (0,16; 1,79)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			6 (2,5)	242	14 (5,3)	263	0,47 (0,18; 1,25)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach											
CS40 (FDA 2015)	kobiety	Błędnie przyjęty lek (możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem)	3 miesiące	3 (2,2)	135	1 (0,8)	126	2,84 (0,29; 27,67)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni			2 (1,7)	119	1 (0,7)	143	2,43 (0,22; 27,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni			5 (2,0)	254	2 (0,7)	269	2,65 (0,51; 13,84)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna											

*zastosowano metodę Peto, natomiast w metaanalizie Mantel-Haenszel

3.10.4. Hiponatremia

Hiponatremia jest jedynym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania dla desmopresyny, dlatego poświęcono mu oddzielny rozdział. Warto zaznaczyć, że sama desmopresyna nie wywołuje hiponatremii, ale zdarzenie to może zostać wywołane kiedy ilość przyjmowanych płynów przekracza ilość płynów oddawanych podczas diurezy, a diureza jest ograniczana przez desmopresynę.

Za istotną klinicznie hiponatremię uważa się stężenie Na we krwi nieprzekraczające 125 mmol/l (ciężka hiponatremia) lub poniżej 130 mmol/l (umiarkowana hiponatremia). Zgodnie z danymi uzyskanymi w badaniach klinicznych DDAVP nie zwiększa istotnie statystycznie częstości występowania ciężkiej hiponatremii w czasie 3 miesięcy. Natomiast w przypadku umiarkowanej hiponatremii obserwowano istotną statystycznie różnicę między DDAVP a BSC w grupie kobiet. Jest to zjawisko spodziewane, ponieważ u kobiet istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, co może być związane z większą wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi.

Z kolei w przypadku hiponatremii łagodnej, która jest zdarzeniem bezobjawowym obserwowano istotną statystycznie większą częstość tego zdarzenia w grupie otrzymującej DDAVP. Należy zauważyć, że wartość parametru NNH jest wysoka, co oznacza, że poddanie znacznej liczby chorych terapii DDAVP w czasie 3 miesięcy może powodować wystąpienie tego zdarzenia niepożądanego u jednej z osób.

Należy podkreślić, że analiza częstości występowania hiponatremii, której związek z leczeniem jest możliwy lub prawdopodobny nie wykazała różnicy istotnej statystycznie pomiędzy DDAVP a BSC.

Analiza częstości występowania hiponatremii w czasie 1 miesiąca stosowania DDAVP nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy DDAVP a BSC, zarówno w przypadku ciężkiej jak i umiarkowanej hiponatremii.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania													
CS40 (Sand 2013)	kobiety	Stężenie Na we krwi [mmol/l]	3 miesiące	≤125 (ciężka hiponatremia istotna klinicznie)	0 (0,0)	135	0 (0,0)	126	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni				2 (1,7)	119	0 (0,0)	143	9,12 (0,56; 148,27) [#]	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
METAANALIZA (CS29, CS40 i CS41 – FDA 2015)	kobiety				0 (0,0)	214	1 (0,5)	191	0,12 (0,00; 6,09) [#]	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	mężczyźni				3 (1,4)	219	0 (0,0)	230	7,84 (0,81; 75,82) [#]	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE	
METAANALIZA (CS 40 i CS41)	kobiety i mężczyźni				2 (0,8)	254	0 (0,0)	269	n/o	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
CS40 (Sand 2013)	kobiety				126-129 (umiarkowana hiponatremia istotna klinicznie)	3* (2,2)	135	0 (0,0)	126	7,02 (0,72; 68,14)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni					0 (0,0)	119	0 (0,0)	143	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
METAANALIZA (CS29, CS40 i CS41 – FDA 2015)	kobiety					7 (3,3)	214	0 (0,0)	191	6,83 (1,53; 30,45)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK
	mężczyźni					1 (0,5)	219	0 (0,0)	230	7,77 (0,15; 392,03)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
METAANALIZA (CS 40 i CS41)	kobiety i mężczyźni					3 (1,2)	254	0 (0,0)	269	n/o	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CS40 (Sand 2013)	kobiety	130-134 (łagodna)	11 (8,1)	135		2 (1,6)	126	5,50 (1,19; 25,33)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK		

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy		OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
CS41 (Weiss 2013)	mężczyźni		hiponatremia)		9 (7,6)	119	2 (1,4)	143	5,77 (1,22; 27,24)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK	
METAANALIZA (CS29, CS40 i CS41 – FDA 2015)	kobiety		17 (7,9)		214	7 (3,7)	191	2,27 (0,92; 5,60)	0,04 (-0,002; 0,09)	n/d	NIE		
	mężczyźni		34 (15,5)		219	7 (3,0)	230	5,85 (2,54; 13,51)	0,12 (0,07; 0,18)	8 (5; 14)	TAK		
METAANALIZA (CS 40 i CS41)	kobiety i mężczyźni		20 (7,9)		254	4 (1,5)	269	5,63 (1,89; 16,72)	0,06 (0,03; 0,10)	16 (10; 33)	TAK		
CS40 (FDA 2015)	kobiety		<135 (hiponatremia) możliwie lub prawdopodobnie związana z leczeniem			2 (1,5)	135	1 (0,8)	126	1,88 (0,17; 20,99)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CS41 (FDA 2015)	mężczyźni					3 (2,5)	119	0 (0,0)	143	9,20 (0,94; 90,03) [#]	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni					5 (2,0)	254	1 (0,4)	269	3,92 (0,65; 23,57)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE
CS29 (Juul 2016b)	kobiety	Ciężka hiponatremia istotna klinicznie (≤125 mmol/l)	<65 r.ż.	1 miesiąc	0 (0,0)	113	0 (0,0)	108	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
			≥65 r.ż.		0 (0,0)	89	1 (1,2)	84	0,13 (0,00; 6,44) [#]	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
		Hiponatremia istotna klinicznie (<130 mmol/l)**	<65 r.ż.		2 (1,8)	113	0 (0,0)	108	7,13 (0,44; 114,84) [#]	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
			≥65 r.ż.		4 (4,5)	89	1 (1,2)	84	3,91 (0,43; 35,68)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE	
	mężczyźni	Ciężka hiponatremia istotna klinicznie (≤125 mmol/l)	<65 r.ż.		0 (0,0)	94	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
			≥65 r.ż.		3 (2,9)	103	0 (0,0)	121	8,97 (0,92; 87,81) [#]	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy		OBS	DDAVP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		Hiponatremia istotna klinicznie (<130 mmol/l)***	<65 r.ż.		0 (0,0)	94	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			≥65 r.ż.		11 (10,7)	103	0 (0,0)	121	9,75 (2,90; 32,79)#	0,11 (0,05; 0,17)	9 (5; 20)	TAK
METAANALIZA	kobiety i mężczyźni	Ciężka hiponatremia istotna klinicznie (≤125 mmol/l)	Bez podziału na wiek		3 (0,8)	399	1 (0,2)	426	1,72 (0,07; 44,29)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Hiponatremia istotna klinicznie (<130 mmol/l)			17 (4,3)	399	1 (0,2)	426	9,85 (2,32; 41,84)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych: wysoka (średnia w przypadku metaanaliz wykonanych metodą efektów losowych); waga punktu końcowego: krytyczna												

*stężenie Na na początku badania u 2 z 3 tych osób wynosiło poniżej 135 mmol/l, stężenie uległo poprawie w ciągu kilku dni bez konieczności przerywania leczenia

**zidentyfikowane czynniki predysponujące do wystąpienia istotnej klinicznie hiponatremii u kobiet to: desmopresyna, stężenie Na przed rozpoczęciem terapii <135 mmol/l, klirens kreatyniny przed rozpoczęciem terapii <60, wiek ≥65 lat, stosowanie leków modyfikujących profil lipidowy, podwyższone stężenie monocytów

***zidentyfikowane czynniki predysponujące do wystąpienia istotnej klinicznie hiponatremii u mężczyzn to: desmopresyna, stężenie Na przed rozpoczęciem terapii <135 mmol/l, stosowanie leków przeciw chorobom kości, klirens kreatyniny przed rozpoczęciem terapii <60, przebyte zapalenie stawów, wiek ≥65 lat

#zastosowano metodę Peto, natomiast w metaanalizie Mantel-Haenszel

Średnie prawdopodobieństwo występowania hiponatremii (Na <130 mmol/l) było znikome we wszystkich podgrupach chorych analizowanych w badaniu CS29 w czasie 1 miesiąca.

Z kolei metaanaliza danych dla zmiany średniego stężenia Na we krwi wykazała, że DDAVP w sposób istotny statystycznie wpływa na obniżenie tego stężenia względem BSC. Należy jednak zauważyć, że znaczne obniżenie może dotyczyć przede wszystkim mężczyzn w starszym wieku (powyżej 50 r.ż. lub powyżej 65 r.ż.). W przypadku innych grup nie wykazano istotnego statystycznie obniżenia stężenia Na we krwi w czasie 1 miesiąca. Dane odczytywano z wykresu, wnioski na ich podstawie należy więc traktować z ostrożnością.

Szczegółowe obliczenia wraz z przeprowadzoną metaanalizą danych znajdują się poniżej w tabeli.

Tabela 27.
Hiponatremia*

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS	
				Średnia** (SD)***	N	Średnia** (SD)***	N			
Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii (Na <130 mmol/l)										
CS29 (Juul 2011)	kobiety	≤50 r.ż.	Hiponatremia (Na <130 mmol/l)	1 miesiąc	0 (0,00)	17	0 (0,00)	21	n/o	b/d
		>50 r.ż.			0,03 (0,00)	50	0,01 (0,07)	45	n/o	b/d
		≤65 r.ż.			0 (0,00)	45	0 (0,00)	45	n/o	b/d
		>65 r.ż.			0,04 (0,05)	22	0,09 (0,09)	21	-0,05 (-0,09; -0,01)	TAK
	mężczyźni	≤50 r.ż.			0 (0,00)	10	0 (0,00)	11	n/o	b/d
		>50 r.ż.			0,04 (0,00)	68	0 (0,00)	81	n/o	b/d
		≤65 r.ż.			0 (0,00)	39	0 (0,00)	39	n/o	b/d
		>65 r.ż.			0,06 (0,06)	39	0 (0,00)	53	n/o	b/d
Stężenie Na we krwi [mmol/l]										
CS29 (Juul 2011)	kobiety	≤50 r.ż.	Stężenie Na we krwi – ZMIANA	1 miesiąc	0,0 (2,06)	17	-0,15 (2,29)	21	0,15 (-1,23; 1,53)	NIE
		>50 r.ż.			-1,1 (2,19)	50	-0,48 (2,15)	45	-0,62 (-1,49; 0,25)	NIE

Badanie (publikacja)	Płeć		Punkt końcowy	OBS	DDAVP		BSC		MD (95% CI)	IS
					Średnia** (SD)***	N	Średnia** (SD)***	N		
		≤65 r.ż.			-0,6 (2,21)	45	0,1 (2,01)	45	-0,70 (-1,57; 0,17)	NIE
		>65 r.ż.			-1,4 (2,35)	22	-1,3 (2,29)	21	-0,10 (-1,49; 1,29)	NIE
	mężczyźni	≤50 r.ż.			-0,8 (1,90)	10	-0,24 (1,33)	11	-0,56 (-1,98; 0,86)	NIE
		>50 r.ż.			-0,89 (2,64)	68	0,31 (1,80)	81	-1,20 (-1,94; -0,46)	TAK
		≤65 r.ż.			-0,25 (1,87)	39	-0,1 (2,06)	39	-0,15 (-1,02; 0,72)	NIE
		>65 r.ż.			-1,5 (3,12)	39	0,5 (1,82)	53	-2,00 (-3,09; -0,91)	TAK
	METAANALIZA	kobiety i mężczyźni				b/d	290	b/d	316	-0,74 (-1,09; -0,39)
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna										

*analiza *post hoc*

**odczytane z wykresu

***przeliczone z SE odczytanego z wykresu

Częstość występowania hiponatremii poddano analizie także w długim okresie obserwacji (36 miesięcy). Nie obserwowano wzrostu częstości tego zdarzenia niepożądanego przy długotrwałym stosowaniu DDAVP.

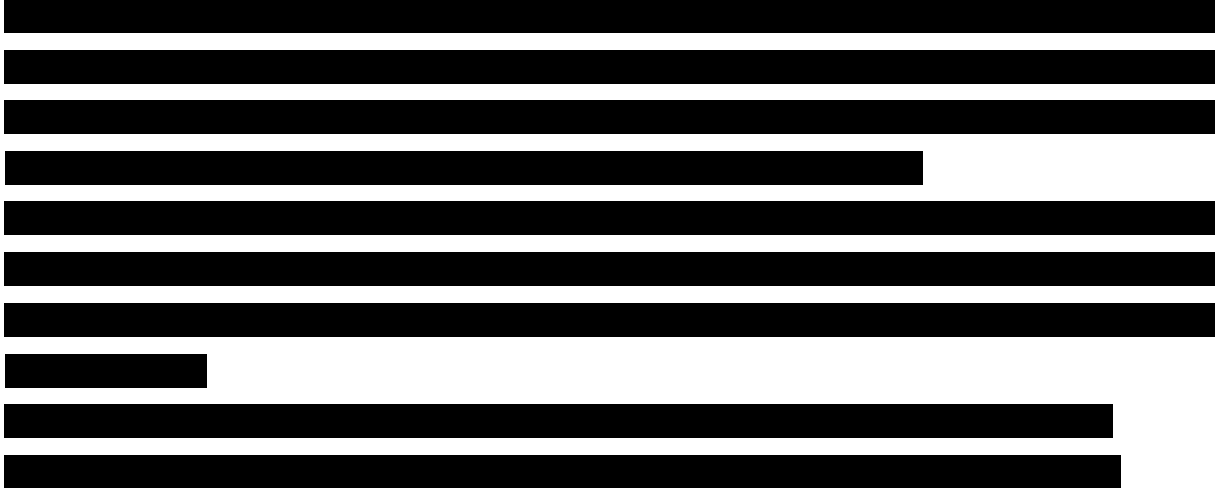
Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Częstość występowania hiponatremii

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	DDAVP			
				n (%)	N*		
Hiponatremia							
CS29/CS31 (FDA 2015)	kobiety	Stężenie Na we krwi [mmol/l]	≤125 (ciężka hiponatremia <u>istotna klinicznie</u>)	36 miesięcy	0 (0,0)	67	
	mężczyźni				1 (1,3)	78	
	kobiety				126-129 (umiarkowana hiponatremia <u>istotna klinicznie</u>)	3 (4,5)	67
	mężczyźni					8 (10,3)	78
	kobiety				130-134 (łagodna hiponatremia)	12 (17,9)	67
	mężczyźni					24 (30,8)	78
	kobiety				≥135 (w granicach normy)	52 (77,6)	67
	mężczyźni					45 (57,7)	78
GRADE: jakość danych: wysoka; waga punktu końcowego: krytyczna							

*chorzy przyjmujący stałą dawkę desmopresyny przez cały okres badania

3.11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka



3.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina®;
- ⊗ Plan zarządzania ryzykiem;
- ⊗ Publiczne Sprawozdanie Oceniające;
- ⊗ PRAC 2017;
- ⊗ FDA 2015;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

3.12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.12.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Chorzy, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zostać poddani badaniu lekarskiemu połączonemu z zebraniem wywiadu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Noqturina*®, ponieważ nocny wielomocz może być objawem choroby sercowo-naczyniowej lub innego stanu związanego z retencją płynów. Jeśli występuje jakiegokolwiek podejrzenie współistnienia takiego stanu, nie zaleca się leczenia desmopresyną. Podaż płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed podaniem do 8 godzin po podaniu

produktu leczniczego. Leczenie bez jednoczesnego ograniczenia podaży płynów może prowadzić do nadmiernej retencji wody w organizmie i (lub) hiponatremii z występowaniem lub bez występowania objawów (ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała, w ciężkich przypadkach drgawki).

U chorych w podeszłym wieku ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hiponatremii. U chorych w wieku 65 lat i starszych należy kontrolować stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym tygodniu leczenia (4-8 dzień po rozpoczęciu leczenia) i ponownie po jednym miesiącu po rozpoczęciu. Przy dawce 50 mikrogramów kobiety są narażone na większe ryzyko wystąpienia hiponatremii niż mężczyźni. Dlatego ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących dawek specyficznych ze względu na płeć. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Noqturina[®], jeśli stężenie sodu w surowicy zmniejsza się poniżej poziomu dolnej granicy normy.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia desmopresyną ilość moczu oddawanego w nocy nie zmniejsza się, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie moczówki prostej pochodzenia nerkowego.

Desmopresynę należy stosować ostrożnie u chorych:

- ⊕ z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami równowagi wodnej i (lub) elektrolitowej. Leczenie desmopresyną należy przerwać i poddać ponownej ocenie w przypadku wystąpienia ostrych chorób z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi (uogólnione zakażenie, choroby przebiegające z gorączką, zapalenie żołądka i jelit);
- ⊕ leczonych lekami powodującymi nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, leki moczopędne, karbamazepina i niektóre leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonylomocznika, zwłaszcza chloropropamid, a także w przypadku równoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz diuretyków tiazydowych lub pętlowych do leczenia nadciśnienia lub innych chorób nie związanych z retencją płynów;
- ⊕ z podejrzeniem ciężkich zaburzeń czynności pęcherza moczowego i przeszkody podpęcherzowej;
- ⊕ na mukowiscydozę, chorobę wieńcową serca, nadciśnienie, przewlekłe choroby nerek i stan przedrzucawkowy;

- ⊗ przyjmujących lit, w razie gdyby podanie desmopresyny w celu leczenia nokturii maskowało wczesny etap moczówki prostej pochodzenia nerkowego wywołanej przez lit.

3.12.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

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

Tabela przedstawia zgłoszenia z badania III fazy i zgłoszenia w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 29.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Noqturina®

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w ustach	Bardzo często
	Nudności	Często
	Biegunka	Często
	Zaparcie	Niezbyt często
	Dyskomfort w jamie brzusznej	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	Niezbyt często

W trakcie badań klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: suchość w ustach (13%), ból głowy (3%), hiponatremia (3%) i zawroty głowy (2%).

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować: ból głowy, nudności, wymioty, zmniejszenie stężenia sodu w surowicy, zwiększenie masy ciała, złe samopoczucie, ból brzucha, kurcze mięśni, zawroty głowy, splątanie, obniżenie poziomu świadomości i (w ciężkich przypadkach) drgawki i śpiączkę. Hiponatremia jest efektem działania przeciwdiuretycznego wynikającym ze zwiększonego wchłaniania zwrotnego wody w kanalikach nerkowych i osmotycznego rozcieńczenia osocza. W badaniach klinicznych, w większości przypadków, w których stwierdzano małe stężenie

sodu, dochodziło do tego w ciągu pierwszych dni leczenia lub w związku ze zwiększeniem dawki. U kobiet istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, co może być związane z większą u kobiet niż u mężczyzn wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi. Ryzyko to jest minimalizowane poprzez zalecenie stosowania mniejszej dawki u kobiet. Ryzyko wystąpienia hiponatremii u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest dodatkowo zmniejszane poprzez kontrolowanie stężenia sodu w surowicy w tej grupie wiekowej.

3.12.2. Plan Zarządzania Ryzykiem

Odnaleziono dokument wydany w 2016 roku podsumowujący działania związane z planem zarządzania ryzykiem dotyczącym desmopresyny występującej pod nazwami handlowymi (Minirin®, Octostim® i Nocurna®). Dane zawarte w VI części RMP (ang. *Risk Management Plan*) pochodzą z okresu do 30 listopada 2015 r.

W jednym z rozdziałów podsumowano korzyści wynikające z leczenia w zarejestrowanych wskazaniach, w tym nokturii związanej z nocną poliurią. Zwrócono uwagę na dane pochodzące z pięciu badań klinicznych (dla desmopresyny w tabletkach: *NOCT-2-A*, *NOCT-3-A*, *NOCT-4*, dla desmopresyny w postaci liofilizatu doustnego: *CS40* i *CS41*).

Podsumowano również informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów firmy Ferring zawierających desmopresynę.

Tabela 30.
Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów firmy Ferring zawierające desmopresynę – istotne zdefiniowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Hiponatremia z powodu retencji wody, co mogłoby także wywołać przedawkowanie	Zmniejszone stężenie sodu we krwi jest częstym działaniem niepożądanym i może wystąpić u około jednej na 100 osób leczonych desmopresyną. Zmniejszone stężenie sodu we krwi może powodować bóle głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, uczucie dyskomfortu, ból brzucha, skurcze mięśni, zawroty głowy, splątanie, zmniejszenie poziomu świadomości, a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączkę. Zwykle objawy te ustępują całkowicie bez leczenia.	Hiponatremii można uniknąć, stosując środki ostrożności wymienione w informacji o leku oraz ograniczając podaż płynów, a także przestrzegając przeciwwskazań dotyczących interakcji z innymi lekami. Minirin® tabletki i Minirin Melt® (nie dotyczy leku Noqturina®). Wskazanie nokturia – pacjenci w podeszłym wieku Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u chorych w wieku powyżej 65 lat. Jeśli lekarz zdecyduje rozpocząć leczenie desmopresyną u tych

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
		chorych, należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i 3 dni po rozpoczęciu leczenia, lub po zwiększeniu dawki, a także w innym czasie podczas leczenia, jeśli lekarz uzna to za konieczne.
Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna	Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne, jeśli nie zastosuje się właściwego leczenia. Wywołany przez leki wstrząs anafilaktyczny lub reakcja anafilaktyczna może wystąpić u chorych w każdym wieku, jednak osoby w średnim i podeszłym wieku są szczególnie podatne, głównie z powodu współistniejących chorób, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby sercowo-naczyniowe.	Ryzyko opisane w ChPL w punkcie 4.3 i 4.8: Stosowanie u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Tabela 31.

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów firmy Ferring zawierające desmopresynę – istotne potencjalne zagrożenia i informacje brakujące

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Istotne potencjalne zagrożenia	
Zakrzepica krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)	Potencjalne ryzyko wystąpienia zakrzepicy krwi wiąże się z działaniem dużych dawek desmopresyny, która może powodować krzepnięcie po uwolnieniu czynników krzepnięcia we krwi chorych z innymi czynnikami ryzyka. Zakrzepica krwi jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym i dane z monitorowania po wprowadzeniu do obrotu wskazują, że mogą wystąpić u około jednej osoby na milion osób leczonych desmopresyną. Objawy zakrzepicy krwi zależą od umiejscowienia i wielkości zakrzepów; mogą obejmować ból, obrzęk lub zaczerwienienie nóg, nagłą duszność, ból w klatce piersiowej, nieregularna czynność serca, i może to być powikłane zapaścią, wstrząsem i zawałem mięśnia sercowego. Do znanych czynników ryzyka należą: zaburzenia krzepnięcia krwi, unieruchomienie, stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, palenie tytoniu a także uraz ścian naczyń krwionośnych.
Brakujące informacje	
Ograniczone dane dotyczące ciąży	Są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania desmopresyny u kobiet w ciąży, głównie u chorych na moczówkę prostą ośrodkową i z zaburzeniami krzepnięcia. Zgodnie z informacją o produkcie należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży i, tak jak ze wszystkimi lekami stosowanymi w ciąży, lekarz powinien w każdym przypadku porównać możliwe korzyści lecznicze i możliwe ryzyko.

Tabela 32.
Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Noqturina[®] – istotne zdefiniowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Hiponatremia u chorych w podeszłym wieku (≥65 lat)	Zmniejszone stężenie sodu w krwi jest częstym działaniem niepożądanym i może wystąpić u około jednej na 100 osób leczonych desmopresyną. Zmniejszone stężenie sodu w krwi może powodować bóle głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, uczucie dyskomfortu, ból brzucha, skurcze mięśni, zawroty głowy, zamęt, splątanie świadomości, a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączkę. Jednak objawy te mogą ustąpić całkowicie bez leczenia.	U chorych w podeszłym wieku stężenie sodu musi być w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym tygodniu (4-8 dni po rozpoczęciu leczenia) i miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Leczenie lekiem Noqturina [®] należy przerwać, jeśli stężenie sodu zmniejsza się do poziomu poniżej dolnej granicy normy.

Tabela 33.
Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Noqturina[®] – istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Istotne potencjalne zagrożenia	
Pogorszenie istniejącej niewydolności serca u chorych z wyrównaną niewydolnością serca (przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca u chorych z wyrównaną niewydolnością serca)	Niewydolność serca jest zaburzeniem, w którym serce przepompowuje krew w stopniu niewystarczającym, prowadząc do zmniejszenia przepływu krwi. Organizm dysponuje wieloma mechanizmami kompensującymi niewydolność serca, jednak mogą one w końcu osłabić siłę mięśnia sercowego, co doprowadza do zalegania krwi w żyłach i płucach. Niewydolność serca jest szeroko rozpowszechnioną chorobą dotyczącą ponad 5,1 miliona ludzi w USA i ponad 23 milionów ludzi na całym świecie. Czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca są nadwaga, cukrzyca, palenie tytoniu, zwiększone ciśnienie krwi, przewlekła choroba płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc). Chorzy z niewydolnością serca gromadzą wodę w tkankach ciała. Chorzy ci mogą wytwarzać zwiększoną ilość moczu w nocy (nocna poliuria), ponieważ w pozycji leżącej nagromadzona woda przenika z powrotem z tkanek obwodowych części ciała (zwłaszcza z kończyn dolnych) do układu krwionośnego. Desmopresyny nie należy stosować w tej grupie chorych z uwagi na ryzyko nasilenia się gromadzenia wody w organizmie i zwiększone ryzyko hiponatremii (hiponatremia opisana jest powyżej).
Brakujące informacje	
Długotrwałe stosowanie u chorych w podeszłym wieku	Około połowa chorych, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z desmopresyną zastosowaną do leczenia nokturii, miała 65 lat lub więcej. Czas trwania leczenia desmopresyną wynosił dla większości chorych uczestniczących w badaniach klinicznych 6 miesięcy lub mniej.

W dalszej części dokumentu przedstawiono plan rozwoju po wprowadzeniu leku do obrotu. Zaproponowano nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa produktu Noqturina[®] po wydaniu

pozwolenia (kategoria 3). Za cel badania postawiono określenie ryzyka hiponatremii oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią, leczonych produktem Noqturina®, i zgromadzenie danych długoterminowych u chorych w podeszłym wieku.

Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa/skuteczności:

- ⊗ hiponatremia u chorych w podeszłym wieku (≥65 lat);
- ⊗ przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca;
- ⊗ przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u chorych z nokturią leczonych produktem Noqturina®;
- ⊗ długotrwałe stosowanie u chorych w podeszłym wieku.

Badanie jest z fazy planowania, a końcowy raport spodziewany jest w roku 2023.

3.12.3. Publiczne Sprawozdanie Oceniające

Kolejnym odnalezionym na stronie internetowej URPLW MiPB dokumentem jest *Publiczne Sprawozdanie Oceniające* (ang. *Public Assessment Report*) wydane w 2015 roku przez Agencję ds. Leków w Szwecji.

W rozdziale dotyczącym planu zarządzania ryzykiem zamieszczono informację, że zgodnie z wymaganiami dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, podmiot odpowiedzialny przedstawił plan zarządzania ryzykiem opisujący działalność w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i interwencje mające na celu identyfikację, charakteryzowanie, zapobieganie lub minimalizację zagrożeń związanych ze stosowaniem desmopresyny pod nazwą handlową Nocdurna®.

Podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Nocdurna®:

- ⊗ hiponatremię u chorych w podeszłym wieku (≥65 lat) opisano jako istotne zidentyfikowane ryzyko;
- ⊗ pogorszenie istniejącej niewydolności serca u chorych z wyrównaną niewydolnością serca określono jako istotne potencjalne zagrożenie;
- ⊗ długotrwałe stosowanie u chorych w podeszłym wieku – brak informacji.

Zaleca się rutynową minimalizację ryzyka bez podejmowania żadnych dodatkowych działań mających na celu jego minimalizację zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny.

Stosunek korzyści do ryzyka uważa się za pozytywny oraz zaleca się zatwierdzić produkt leczniczy Nocturna® w dawkach 25 µg i 50 µg w postaci liofilizatu doustnego.

3.12.4. PRAC 2017

Na stronie EMA odnaleziono ostrzeżenie dotyczące leków zwiększających efekt działania wazopresyny. Przez takie działanie leki, których dotyczy ostrzeżenie powodują redukcję wydzielania wody wolnej od nerkowych elektrolitów i zwiększają ryzyko wystąpienia hiponatremii wymagającej hospitalizacji, po której może być prowadzona niewłaściwie zbalansowana terapia płynami podawanymi dożylnie. Wydane ostrzeżenie dotyczy m.in. analogów wazopresyny takich jak: desmopresyna, oksytocyna, wazopresyna i terlipresyna.

3.12.5. FDA 2015

Odnaleziono dokument informacyjny wydany przez FDA w 2015 roku odnoszący się do leczenia chorych z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem desmopresyną w postaci ODT (ang.: *orally desintegrating tablets* – tabletki rozpadające się w jamie ustnej). Zespół FDA przedstawia szczegóły dotyczące badań klinicznych CS29/CS31, CS40 i CS41 zwracając szczególną uwagę na najczęstsze i najpoważniejsze działanie niepożądane desmopresyny – hiponatremię, definiowaną jako spadek stężenia sodu poniżej 135 mmol/l. W celu zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia, podmiot odpowiedzialny proponuje plan monitorowania stężenia sodu w surowicy. Jego słuszność popierają ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z programu rozwojowego DDAVP w połączeniu z ponad trzydziestoletnim doświadczeniem postmarketingowym.

W dokumencie tym przeanalizowano dane pochodzące ze wspomnianego programu rozwojowego DDAVP oraz dostępne dane postmarketingowe dotyczące desmopresyny we wszystkich dawkach i postaciach zatwierdzonych we wskazaniach urologicznych na całym świecie.

W amerykańskim programie rozwojowym DDAVP udział wzięło 1 445 chorych na nokturię, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w trzeciej fazie badań klinicznych.

Po ukończeniu trzymiesięcznego okresu obserwacji 1 188 (82%) chorych przydzielono proporcjonalnie do dwóch grup stosujących badany lek (77-88%) i placebo (84%).

Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania – hiponatremia

Hiponatremia to jedyne zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania dla DDAVP. Sama desmopresyna nie powoduje hiponatremii, może być ona jednak wywołana przyjmowaniem przez chorego płynów w ilości przekraczającej ich usuwanie w trakcie procesu odwrotnego do diurezy wywołanego przez desmopresynę.

Przyjmuje się następujący podział hiponatremii:

- ⊗ łagodna, zazwyczaj o bezobjawowym przebiegu, kiedy stężenie sodu w surowicy waha się między 130 mmol/l a 134 mmol/l;
- ⊗ umiarkowana, kiedy stężenie sodu w surowicy jest wyższe niż 126 mmol/l, a mniejsze niż 130 mmol/l;
- ⊗ ciężka, kiedy stężenie sodu w surowicy jest niższe bądź równe 125 mmol/l.

Wczesne objawy hiponatremii zazwyczaj nie są specyficzne. Zalicza się do nich ból głowy, nudności, wymioty, stan splątania i dezorientacji. Dalszy postęp hiponatremii może prowadzić do drgawek, śpiączki i zgonu. Występowanie objawów nie zależy jedynie od poziomu sodu w surowicy krwi, ale również od szybkości, z jaką stężenie to spada. Wraz ze wzrostem poziomu sodu, częstość występowania objawów związanych z hiponatremią i stopień ich nasilenia narasta – od senności i męczliwości, poprzez nudności, ból głowy, stan splątania, niepokój, aż do utraty przytomności i śpiączki. W bardzo ciężkich przypadkach, hiponatremia może prowadzić do drgawek, a w skrajnych nawet do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną, stężenie sodu u wszystkich chorych powinno mieścić się w granicach normy, czyli jego wartość powinna przewyższać 135 mmol/l.

Ryzyko wystąpienia hiponatremii minimalizowane jest za pomocą zaproponowanego postmarketingowego planu monitorowania stężenia sodu w surowicy krwi w pierwszym miesiącu stosowania leku. Obejmuje on wszystkich chorych powyżej 65. roku życia lub należących do grupy ryzyka w związku z innymi przyjmowanymi lekami. W celu właściwego przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) dotyczących monitorowania poziomu sodu, w przypadku chorych szczególnie narażonych na wystąpienie hiponatremii, zaleca się wydawanie leku w specjalnych opakowaniach o ograniczonej liczbie dawek.

Planowane jest również badanie epidemiologiczne mające określić demograficzną i medyczną charakterystykę chorych hospitalizowanych z powodu hiponatremii. Ponadto, Ferring zamierza prowadzić wzmożony nadzór wszystkich zgłoszonych po wprowadzeniu desmopresyny na rynek przypadków hiponatremii.

Bezpieczeństwo stosowania desmopresyny jest poparte faktem, iż lek ten zatwierdzony jest na całym świecie od ponad 42 lat oraz w Stanach Zjednoczonych zarejestrowany jest w wyższych dawkach w różnych wskazaniach od ponad 30 lat. W trakcie trwania programu rozwojowego DDAVP nie odnotowano żadnych innych niepokojących danych dotyczących bezpieczeństwa badanego leku.

W żadnym z trzymiesięcznych badań klinicznych trzeciej fazy z użyciem placebo nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Zgodnie z danymi pochodzącymi z długoterminowego przedłużenia badania CS29 (CS29/CS31), czterech chorych doznało działań niepożądanych prowadzących do zgonu. Wszystkie śmiertelne przypadki uznane zostały przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem. Kolejne dwa śmiertelne przypadki, spowodowane działaniami niepożądanymi, odnotowano po zakończeniu badania. Oba zostały uznane przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa desmopresyny w postaci dyspergowalnych w jamie ustnej tabletek po wprowadzeniu na rynek dostępne są w globalnej bazie bezpieczeństwa należącej do firmy Ferring. Odnaleźć w niej można wszystkie przypadki działań niepożądanych desmopresyny we wszystkich postaciach wprowadzonych na rynek przez Ferring, czyli od roku 1972, kiedy firma uzyskała pierwszą zgodę na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego desmopresynę w postaci donosowej, zarejestrowanego we wskazaniu – ośrodkowa moczówka prosta. Spośród 845 zgłoszonych po wprowadzeniu na rynek przypadków hiponatremii, 55% dotyczyło postaci donosowych, 15% tabletek, 8% liofilizatu doustnego, a pozostała część desmopresyny w innych postaciach.

Zaproponowany plan monitorowania stężenia sodu w surowicy krwi zakłada, iż przed rozpoczęciem programu rozwojowego DDAVP, poziom sodu u wszystkich chorych, bez względu na wiek, powinien być wyższy bądź równy 135 mmol/l. Ponadto, zaleca się, aby wykonać pomiar stężenia sodu w surowicy krwi u wszystkich chorych po 65 roku życia i starszych oraz chorych szczególnie narażonej na wystąpienie hiponatremii związanej z innymi przyjmowanymi lekami w pierwszym tygodniu leczenia DDAVP (4-8 dzień), a następnie miesiąc od rozpoczęcia terapii.

Na podstawie danych pochodzących z trzymiesięcznego okresu obserwacji (badania CS40 i CS41) dokonano ogólnej oceny opartej na częstości występowania, stopnia nasilenia, czasu trwania i objawów hiponatremii. Ustalono, że była ona niewielka, głównie o łagodnym przebiegu, przemijająca oraz w większości przypadków bezobjawowa. Zakłada się, że przy stosowaniu niniejszego planu, częstość występowania hiponatremii mogłaby być zredukowana do 2-4% (podobnie jak w przypadku stosowania placebo), a wszystkie ciężkie przypadki zostałyby zidentyfikowane.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- ⊕ stosowanie desmopresyny może prowadzić do wydłużonej retencji płynów i/lub hiponatremii, szczególnie w trakcie pierwszych dni leczenia, u chorych w podeszłym wieku i chorych, u których poziom sodu bliski jest dolnej granicy normy;
- ⊕ jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących SIADH (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion* – zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny) mogą zwiększać ryzyko retencji płynów w organizmie i/lub hiponatremii;
- ⊕ zaleca się, aby przypadki ciężkiej niewydolności pęcherza moczowego i przeszkody podpęcherzowej zostały zdiagnozowane i poddane leczeniu przed rozpoczęciem terapii desmopresyną;
- ⊕ ilość przyjmowanych płynów powinna być ograniczona do minimum na godzinę przed i osiem godzin po przyjęciu leku. Terapia bez jednoczesnej redukcji spożywanych płynów może prowadzić do ich wydłużonej retencji i/lub hiponatremii z obecnością lub brakiem symptomów ostrzegawczych i objawów (ból głowy, nudności/wymioty, wzrost masy ciała, a w ciężkich przypadkach – drgawki);
- ⊕ leczenie desmopresyną powinno zostać przerwane w przypadku obecności współistniejących ostrych chorób, w których przebiegu dochodzi do zaburzeń bilansu wodnego i/lub elektrolitowego, jak na przykład zakażenia ogólnoustrojowe, gorączka czy biegunka).

3.12.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania desmopresyny. Przedstawione dane dotyczą leków zawierających desmopresynę o nazwach

handlowych innych niż *Noqturina*®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano przypadki zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do sierpnia 2017 r. i w sumie odnotowano 1 739 przypadków.

Tabela 34.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	35	Zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie nosa i gardła, zapalenie płuc, zapalenie nerek, sepsa, wstrząs septyczny, zapalenie zatok, infekcje układu moczowego, infekcje wirusowe
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	21	Nowotwory pęcherza moczowego, mózgu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	35	Niedokrwistość, zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, trombocytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	26	Anafilaksja, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia endokrynologiczne	29	Moczówka prosta, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	951	Obniżony apetyt, odwodnienie, zaburzenia poziomu elektrolitów, retencja płynów, hipernatremia, hipokaliemia, hiponatremia, zatrucie wodne
Zaburzenia psychiczne	204	Zaburzenia zachowania, agresja, niepokój psychoruchowy, stany splątania, depresja, stany dezorientacji, halucynacje, bezsenność, zaburzenia nastroju

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia układu nerwowego	724	Odmienne stany świadomości, utrata świadomości, obrzęk i uszkodzenia mózgu, śpiączka, zawroty głowy, drgawki, epilepsja, napady toniczno-kloniczne, bóle głowy, encefalopatia spowodowana hiponatremią, senność, drżenia
Zaburzenia w obrębie oka	36	Podwójne widzenie, zaburzenia odruchu źrenicznego, niewyraźne widzenie, niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	17	Zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	89	Ostry zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie krążenia
Zaburzenia naczyniowe	130	Zapaść krążenia, zakrzepica żył głębokich, zatory, krwotoki, zaburzenia ciśnienia, wstrząs
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	118	Kaszel, duszności, epitaksje, obrzęki
Zaburzenia żołądka i jelit	253	Bóle brzucha, zaparcia, biegunki, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	21	Zaburzenia funkcji wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	82	Zapalenia skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	56	Skurcze i osłabienie mięśni, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	75	Bezmocz, ostre uszkodzenia nerek, skąpomocz, częstomocz, wielomocz, niewydolność nerek
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	18	Poronienia, stany przedrzucawkowe, niska masa urodzeniowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10	Ginekomastia, upławy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9	Syndaktylia

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	329	Lek nieskuteczny, interakcje lekowe, złe samopoczucie, męczliwość, gorączka, astenia, objawy w obrębie klatki piersiowej (ból, dyskomfort), zgon
Badania diagnostyczne	139	Spadek stężenia sodu, obniżona produkcja moczu, spadek masy ciała, wzrost masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	203	Przedawkowanie, przyjęcie przeciwwskazanego leku, kontuzje, upadki, powikłania związane z ciążą, pozarejestryjne użycie leku, przedawkowanie
Uwarunkowania społeczne	6	Brak zgody na leczenie
Procedury medyczne i chirurgiczne	16	Hospitalizacje
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	7	Zgłoszenia związane z wadliwością zamienników leku

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania (w tym hiponatremia), układu nerwowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Szczególną uwagę zwrócić należy na najczęstsze i zarazem najpoważniejsze działanie niepożądane desmopresyny – hiponatremię. W bazie ADRReports odnotowano 860 przypadków. Liczba odnotowanych przypadków jest zbieżna z danymi postmarketingowymi pochodzącymi z FDA (845), w których podkreśla się, że niewielki ich odsetek był spowodowany desmopresyną w postaci ODT. Niemniej jednak hiponatremia pozostaje zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania.

4. Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza skuteczności i bezpieczeństwa DDAVP została wykonana w porównaniu do wybranego komparatora (BSC) na podstawie 4 badań randomizowanych.

Badania CS29/31 oraz CS36 zostały zaprojektowane tak, by ocenić skuteczności i bezpieczeństwo stosowania DDAVP w różnych dawkach względem BSC. Wyniki tych badań wskazywały, że mogą istnieć różnice w działaniu DDAVP w różnych dawkach u kobiet i u mężczyzn (wydzielono podgrupy kobiet i mężczyzn). W związku z tym zostały

zaprojektowane badania CS40 i CS41, w których poddano ocenie odpowiednio kobiety i mężczyźn. **Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie DDAVP względem BSC będzie oparte w głównej mierze o wyniki badań CS40 i CS41**, ponieważ ich cel jest w pełni spójny z celem niniejszej analizy. Natomiast w przypadku badań CS29/31 oraz CS36 do analizy wykorzystano tylko niektóre dane – takie które umożliwiały ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa DDAVP w dawkach 25 µg u kobiet oraz 50 µg u mężczyzn i stanowią one dopełnienie analizy.

Należy zaznaczyć, że dla chorych w opisywanej populacji nocna poliuria stanowi nie tylko uciążliwość i niewygodę, ale ma też znaczący wpływ na jakość snu i jest związana z obniżeniem jakości życia. Nokturia ma więc znaczący negatywny wpływ na ogólny stan zdrowia pacjentów. Leczenie nocnej poliurii można uznać za skuteczne, jeśli liczba nocnych mikcji zostanie zredukowana. Redukcja ta pociąga za sobą zmniejszenie liczby upadków i złamań podczas wstawania w nocy do toalety. Poprawie ulega jakość snu, długość pierwszego snu i jakość życia. Wnioskowanie o skuteczności terapii należy więc w głównej mierze oprzeć o analizę liczby nocnych mikcji, ponieważ poprawa w tym obszarze będzie rzutowała na poprawę jakości snu, a tym samym jakości życia. **W związku z powyższym najważniejszymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych jak i dla niniejszej analizy są ocena liczby nocnych mikcji oraz odpowiedź na leczenie.**

Analiza danych z odnalezionych badań klinicznych wskazuje na wysoką skuteczność DDAVP. Ponieważ zarówno wśród kobiet (CS40) jak i mężczyzn (CS41) uzyskane różnice między badanymi grupami dla najważniejszych punktów końcowych były istotne statystycznie.

- ⊕ DDAVP **istotnie statystycznie** zredukowała średnią liczbę nocnych mikcji u kobiet (p-wartość = 0,028) i u mężczyzn (p-wartość = 0,0003);

tym samym działanie DDAVP skutkuje redukcją liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa) u istotnie statystycznie większego odsetka chorych względem BSC (p-wartość = 0,037 u kobiet oraz p-wartość = 0,0019 u mężczyzn) – uzyskane różnice w skuteczności między analizowanymi grupami można więc uznać za **istotne klinicznie**;

- ⊕ odsetek chorych, u których obserwowano odpowiedź na leczenie (redukcja liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ - którą uznano za minimalną **istotną klinicznie** różnicę)

również różnił się **istotnie statystycznie** między badanymi grupami na korzyść DDAVP (p-wartość = 0,006 dla kobiet i p-wartość = 0,0009 dla mężczyzn).

Metaanalizy danych dla redukcji liczby nocnych mikcji wykazały wysoką skuteczność DDAVP także w zakresie redukcji o $\geq 50\%$, $\geq 66\%$, $\geq 75\%$.

Istotna statystycznie jak i klinicznie redukcja liczby nocnych mikcji wpływa korzystnie na inne parametry oceny skuteczności.

- ⊕ czas nieprzerwanego pierwszego snu został **istotnie statystycznie** wydłużony zarówno u kobiet jak i u mężczyzn uzyskane różnice (odpowiednio p-wartość = 0,003 i p-wartość = 0,006) można uznać także za **istotną klinicznie** poprawę;
- ⊕ udowodniono także **istotną statystycznie** poprawę względem BSC w odniesieniu do objętości diurezy nocnej (p-wartość = 0,003 dla kobiet i p-wartość = 0,009 dla mężczyzn), uzyskane różnice można uznać także za **istotne klinicznie**;
- ⊕ korzyści płynące ze stosowania DDAVP zostały potwierdzone analizą jakości życia – różnice między grupami uzyskane podczas oceny w kwestionariuszu N-QoL są **istotne zarówno statystycznie jak i klinicznie** (w ocenie ogółem, p-wartość dla kobiet wyniosła 0,02 a dla mężczyzn 0,039);

Analiza z uwzględnieniem podgrup chorych, u których po 3 miesiącach terapii liczba nocnych mikcji została zredukowana do mniej niż 2 (nokturia stała się nieuciążliwa) wykazała, że wśród chorych (zarówno mężczyzn jak i kobiet) przyjmujących DDAVP, u których nokturia stała się nieuciążliwa osiągnięto **statystycznie istotnie lepszą jakość życia** w porównaniu z osobami, u których nokturia nadal była uciążliwa (p-wartość $< 0,0001$).

- ⊕ podczas analizy jakości snu wykazano, że stosowanie DDAVP zamiast BSC wiąże się z **istotną statystycznie** poprawą w zakresie wypoczęcia po nocy (p-wartość dla kobiet wyniosła 0,04 a dla mężczyzn 0,011).

Ponadto, analiza w podgrupach chorych, u których po 3 miesiącach stosowania DDAVP nokturia stała się nieuciążliwa udowodniono, że u chorych (mężczyzn i kobiet) z nokturią nieuciążliwą jakość snu była **statystycznie istotnie** wyższa w porównaniu do chorych z nokturią uciążliwą.

- ⊕ wykazano, że stosowanie DDAVP skutecznie i korzystnie wpływa na wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności (WPAI), różnice **istotną statystycznie** zaobserwowano w grupie kobiet. Dodatkowo, w analizie w podgrupach chorych, u których po terapii DDAVP nokturia stała się nieuciążliwa wykazano,

iż u mężczyzn i kobiet, u których liczba nocnych mikcji została zredukowana do <2 ograniczenia w zakresie wykonywania codziennych czynności zostały **istotnie statystycznie** zredukowane.

Ponadto, ocena długoterminowych danych z badania CS29/CS31 potwierdza utrzymujące się korzyści ze stosowania DDAVP. Redukcja liczby nocnych mikcji w czasie 12 miesięcy utrzymywała się na satysfakcjonującym poziomie zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Po tym samym czasie odpowiedź na leczenie obserwowana była nadal u wysokiego odsetka chorych. Ponadto, czas nieprzerwanego pierwszego snu nadal był stosunkowo długi.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania dla desmopresyny jest hiponatremia. Jednak przy zachowaniu ostrożności i stosowaniu się ściśle do zaleceń zawartych w ChPL Noqturina® ryzyko wystąpienia tego zdarzenia pozostaje niskie. Za klinicznie istotną uznaje się hiponatremię definiowaną jako stężenie Na w surowicy poniżej 130 mmol/l (czyli hiponatremię od umiarkowanej do ciężkiej). W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między DDAVP a BSC w tym zakresie.

Jedynie w przypadku kobiet stosujących DDAVP umiarkowana hiponatremia występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC. Jest to jednak zjawisko spodziewane, ponieważ u kobiet istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, co może być związane z większą wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi.

Długookresowa analiza częstości występowania tego zdarzenia (badanie CS20/CS31) wykazała, że w czasie 36 miesięcy odsetek chorych, u których występowała istotna klinicznie hiponatremia pozostał niski.

Należy podkreślić, że sama desmopresyna nie powoduje hiponatremii, może być ona jednak wywołana przyjmowaniem przez chorego płynów w ilości przekraczającej ich usuwanie w trakcie procesu odwrotnego do diurezy wywołanego przez desmopresynę.

Wartym uwagi jest fakt, że spośród 845 zgłoszonych po wprowadzeniu leku na rynek przypadków hiponatremii, 55% dotyczyło postaci donosowych, 15% tabletek, 8% liofilizatu doustnego, a pozostała część desmopresyny w innych postaciach.

Za korzystnym profilem bezpieczeństwa DDAVP przemawia także fakt, iż w czasie 3 miesięcy nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o możliwym lub

prawdopodobnym związku z leczeniem. Różnic istotnych statystycznie nie odnotowano także w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie DDAVP w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią.

5. Ograniczenia

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

- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których można by odnieść wyniki uzyskane w badaniach eksperymentalnych do praktyki klinicznej;
- ⊕ w badaniach włączonych do analizy nie wszyscy chorzy (około 85-91%) mieli nocną poliurię;
- ⊕ w publikacjach *Sand 2013* i *Weiss 2013* nie przedstawiono szczegółów dotyczących miar rozrzutu podczas oceny średniej zmiany liczby nocnych mikcji;
- ⊕ część danych do analizy pozyskano z posterów konferencyjnych, które mogą się cechować niższą wiarygodnością względem publikacji pełnotekstowych;
- ⊕ w badaniu *CS29/CS31* randomizację przeprowadzono bez stratyfikacji względem płci chorych, co może rzutować na jakość wyników uzyskanych z wydzielonych podgrup kobiet i mężczyzn;
- ⊕ z badania *CS36* uwzględniono dane dla podgrupy chorych liczącej poniżej 10, a kryteria włączenia do analizy zakładały włączenie badań powyżej 10 osób w grupie, dane te uwzględniono ponieważ grupy przyjmujące DDAVP (bez wydzielania podgrup) liczyły ponad 10 chorych, nie mniej jednak wykorzystane dane dla podgrupy należy traktować z ostrożnością.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, iż DDAVP jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w opisywanej populacji chorych.

Odnotowano przewagę DDAVP nad BSC pomimo widocznego efektu terapeutycznego w grupie BSC. Taki efekt jest spodziewanym zjawiskiem w grupach chorych z problemami urologicznymi takimi jak np. OAB czy BPH. Wśród tych chorych w badaniach klinicznych uzyskiwano podobne efekty w grupach BSC, są one szeroko opisane w literaturze i mogą wynikać z wielu dobrze poznanych czynników. Wpływ na pozorną skuteczność terapii w grupach BSC mogą mieć np.: brak wstępnego okresu badania tzw. *run in period*; regresja w kierunku wartości średniej, która może skutkować błędną interpretacją wyników; rozbudowana metoda pomiaru jak np. dzienniczek mikcji, który zwiększa *compliance* oraz fakt, że chory samodzielnie ocenia efekt terapeutyczny; modyfikacja zachowań (np. sumienne przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania płynów, zwłaszcza na początku badania); oczekiwania dotyczące pozytywnego efektu terapeutycznego.

Do analizy włączono badania randomizowane i podwójnie zaślepienie. Nie zaobserwowano ograniczeń w metodyce badań i w związku z tym jakość danych z poszczególnych badań oceniono jako wysoką. Włączone badania cechują się wysoką homogenicznością w związku z tym jakość danych pochodzących z wykonanych metaanaliz oceniono także jako wysoką. W niektórych przypadkach wartość statystyki I^2 przekraczała 50%, przyczyna tej heterogeniczności nie jest znana, jakość danych w tych przypadkach uznano za średnią. Kryteria włączenia do analizy zakładały uwzględnienie wyłącznie najważniejszych w opisywanym problemie zdrowotnym punktów końcowych, w związku z tym waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna. Analizowane punkty końcowe mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej [6].

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie możliwe było uwzględnienie tylko randomizowanych badań klinicznych. Analizy poszerzono jednak o szczegółową uzupełniającą analizę bezpieczeństwa stosowania DDAVP.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, które mogłyby posłużyć do odniesienia skuteczności i bezpieczeństwa DDAVP ocenionych w badaniach klinicznych do praktyki klinicznej. Mimo to, na podstawie danych pozyskanych z przeglądu baz dodatkowych możliwa była szeroka ocena bezpieczeństwa stosowania DDAVP. Analizę oparto natomiast na najwyższej jakości badaniach odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego, w których populacja w większości jest zgodna z protokołem do analizy. Włączono 4 badania RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DDAVP względem wskazanego potencjalnego komparatora – BSC.

Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na poziomie poszczególnych badań klinicznych wykazała, iż prawdopodobnie ryzyko to jest niskie. Celem badań CS29/31 oraz CS36 była m.in. ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DDAVP w różnych dawkach względem BSC. Wyniki tych badań wskazywały, że mogą istnieć różnice w działaniu DDAVP w różnych dawkach u kobiet i u mężczyzn, w związku z czym zostały zaprojektowane badania CS40 i CS41, w których poddano ocenie odpowiednio kobiety i mężczyzn. Ze względu na konstrukcje tych badań, pytanie badawcze jakie zostało postawione w badaniach CS40 i CS41 jest spójne z celem niniejszej analizy. Natomiast z badań CS29/31 oraz CS36 do analizy wykorzystano tylko dane umożliwiające ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa DDAVP w dawkach 25 µg u kobiet oraz 50 µg u mężczyzn. Ryzyko wystąpienia błędu selekcji (ang. *selection bias*) we wszystkich badaniach nie było możliwe do określenia, z kolei ryzyko wystąpienia błędu wynikającego z ukrycia kodu randomizacji może być określone jako niskie. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji we wszystkich badaniach określono jako niskie. Z kolei w przypadku ryzyka błędu związanego z oceną punktów końcowych w badaniach CS40 i CS41 nie było ono możliwe do określenia a w pozostałych badaniach ryzyko to określono jako niskie. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wykluczeniem było znacznie wyższe w badaniach CS29/31 i CS36 niż w CS40 i CS41. Ponadto, oceniono, że błąd związany z raportowaniem ma wyższe ryzyko wystąpienia w badaniach CS40 i CS41. Nie zidentyfikowano innych czynników, które mogłyby zwiększać ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w odnalezionych badaniach.

Z kolei na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie,

szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach, czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów nie zidentyfikowano dodatkowych danych do badań już włączonych do analizy – ryzyko wystąpienia błędu związanego z wybiórczym traktowaniem punktów końcowych (ang. *outcome reporting bias*) oceniono więc jako niskie. Odnaleziono natomiast 12 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 7 zakończonych (nieopublikowanych), 4 badania trwające, w fazie rekrutacji chorych oraz 1 badanie wstrzymane. Istnienie badań zakończonych a do tej pory nieopublikowanych może wiązać się z ryzykiem wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*). Odnaleziono także jedno badanie wstrzymane, odnośnie którego nie podano przyczyny wcześniejszego zakończenia. Może się to wiązać z podwyższonym ryzykiem wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*).

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 3 opracowania wtórne, odpowiadające tematycznie niniejszej analizie (do analizy włączono także przegląd systematyczny *Han 2017*, czyli łącznie 4 publikacje). W każdym z nich zwrócono uwagę na efektywność desmopresyny zależną od płci. Wyszczególniono zdarzenia niepożądane, a za najważniejsze z nich uznano hiponatremię z zaznaczeniem, że większość przypadków hiponatremii nie jest objawowa. Ponadto, metaanalizy wykonane przez autorów publikacji *Han 2017*, *Sakalis 2017* i *Cornu 2012* potwierdzają wyższość (ang. *superiority*) desmopresyny nad BSC. W przeglądzie *Ebell 2014* także wykazano statystycznie istotną różnicę między DDAVP a BSC, poruszono również problem związany z dawkowaniem desmopresyny i występowaniem chorób współistniejących.

Najważniejszym, ale jednak jedynym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania występującym podczas stosowania DDAVP jest hiponatremia. W niniejszej analizie nie odnotowano jednak różnic między DDAVP a BSC w częstości występowania ciężkiej hiponatremii, a umiarkowana hiponatremia występowała częściej tylko w przypadku kobiet (przy wysokim NNH). Warto w tym miejscu wspomnieć, że w marcu 2017 r. FDA zatwierdziła stosowanie desmopresyny w postaci donosowej, w przypadku której konieczne było wydanie ostrzeżenia o znacznym ryzyku wystąpienia hiponatremii (ang. *black-box*). W badaniach klinicznych dla DDAVP stosowanej donosowo wykazano istotną statystycznie

różnicę względem BSC w przypadku umiarkowanej hiponatremii. Ponadto, w badaniach tych odnotowano 5 zgonów (wszystkie wśród stosujących DDAVP), przy czym 3 FDA uznała za niezwiązane z leczeniem. Ostatecznie FDA uznała, że korzyści ze stosowania DDAVP przewyższają ryzyko wystąpienia hiponatremii [6]. FDA zatwierdziła więc do stosowania DDAVP w postaci donosowej, która ma mniej korzystny profil bezpieczeństwa niż Noqturina[®] argumentując, że korzyści wynikające z leczenia są większe od potencjalnego ryzyka. Korzystniejszy profil bezpieczeństwa leku Noqturina[®] potwierdzają także dane po wprowadzeniu leku na rynek dostępne w globalnej bazie bezpieczeństwa należącej do firmy Ferring. Spośród 845 zgłoszonych po wprowadzeniu na rynek przypadków hiponatremii, 55% dotyczyło postaci donosowych, 15% tabletek, 8% liofilizatu doustnego, a pozostała część desmopresyny w innych postaciach [29].

Nokturia rzadko występuje w całkowitej izolacji od innych chorób powodujących dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. W ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy (szczegóły znajdują się w APD) eksperci wskazali, że u chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią obserwowane są współistniejące choroby, takie jak: nadreaktywność pęcherza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, łagodny przerost gruczołu krokowego i inne. W związku z powyższym istotną część budżetu chorych z nokturią pochłania leczenie licznych chorób współistniejących, co może być także powodem rezygnacji z leczenia nokturii. W związku z powyższym refundowanie skutecznej terapii nokturii umożliwi poprawienie nie tylko jakości życia, ale także sytuacji finansowej chorych. Wielochorobowość jest często konsekwencją procesu starzenia, dlatego leczenie nokturii należy także rozpatrywać w kontekście zapewnienia właściwej opieki geriatrycznej.

Należy także zaznaczyć, że w zbliżonych jednostkach chorobowych, jak pierwotne izolowane moczenie nocne czy nadwrażliwość pęcherza dostępne są leki refundowane. Nokturia jest zatem jedynym zaburzeniem oddawania moczu, w którym pacjenci nie mają dostępu do refundowanych leków. Obecnie w Polsce desmopresyna (Minirin Melt[®]) jest finansowana ze środków publicznych w m.in. u dzieci w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego. Wydaje się więc, iż naturalną konsekwencją jest finansowanie leczenia także u dorosłych z objawami nokturii, zwłaszcza idiopatycznej, w przypadku której nie istnieje alternatywna terapia.

7. Załączniki

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

Tabela 35.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla desmopresyny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
<i>EU Clinical Trials Register</i>							
A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Desmopressin for the Treatment of Nocturia in Adult Men	NCT01694498	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych dawek desmopresyny w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na nokturie.	Wrzesień 2012	Czerwiec 2013
Minirin Melt Tolerance With Nocturia in the Common Practice Conditions in Czech Republic	NCT01222598	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	Obserwacyjne, retrospektywne	Potwierdzenie profilu bezpieczeństwa desmopresyny (<i>Minirin Melt</i> ®) w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych chorych na nokturie.	Październik 2010	Marzec 2011

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Retrospective Safety Study in 12 Months Treatment Nocturia With Minirin Melt in Clinical Practice in Czech Republic	NCT01212224	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	Obserwacyjne, retrospektywne	Potwierdzenie profilu bezpieczeństwa desmopresyny (Minirin Melt®) w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych chorych na nokturie.	Wrzesień 2010	Grudzień 2013
A Prospective Safety Study in 24 Months Treatment of Nocturia With Minirin Melt in Clinical Practice in the Czech Republic	NCT01552395	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	Obserwacyjne, prospektywne	Potwierdzenie profilu bezpieczeństwa desmopresyny (Minirin Melt®) w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych chorych na nokturie.	Marzec 2012	Kwiecień 2016
Non-interventional Study on Safety and Efficacy of Minirin Melt® in Adult Patients With Nocturia	NCT03089073	Rekrutujące chorych	Ferring Pharmaceuticals	Obserwacyjne, prospektywne	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny (Minirin Melt®) w leczeniu dorosłych chorych na nokturie.	Marzec 2017	Maj 2019
A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets During 12 Weeks of Treatment for Nocturia Due to Nocturnal Polyuria in Japanese Female Subjects	NCT02905682	Rekrutujące chorych	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepienie	Wykazanie skuteczności desmopresyny ODT względem placebo w leczeniu kobiet chorych na nokturie związaną z nocną poliurią w ciągu dwunastomiesięcznego okresu obserwacji.	Wrzesień 2016	Wrzesień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets During 12 Weeks of Treatment for Nocturia Due to Nocturnal Polyuria in Japanese Male Subjects	NCT02904759	Rekrutujące chorych	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Wykazanie skuteczności desmopresyny ODT względem placebo w leczeniu mężczyzn chorych na nokturie związaną z nocną poliurią w ciągu dwunastomiesięcznego okresu obserwacji.	Wrzesień 2016	Wrzesień 2017
A Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Comparative Trial to Investigate the Dose-Response of 4 Different Dose Levels of Minirin Melt and Placebo in Water-loaded Male and Female Japanese Nocturia Patients (Single Dose), and to Study the Efficacy of 4 Different Dose Levels of Minirin Melt and Placebo After 28 Days of Dosing (Multiple Doses)	NCT01184859	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Ustalenie odpowiedzi na cztery różne dawki desmopresyny (<i>Minirin Melt</i> ®) względem placebo u przewodnionych chorych na nokturie (pojedyncza dawka) oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności desmopresyny (<i>Minirin Melt</i> ®) w czterech różnych dawkach w leczeniu populacji docelowej w ciągu 28 dni.	Sierpień 2010	Kwiecień 2011

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
A Multi-Centre Trial Investigating the Long Term Safety and Tolerability of Desmopressin (FE 992026) Orally Disintegrating Tablets for the Treatment of Nocturia Due to Nocturnal Polyuria in Japanese Subjects	NCT03051009	Rekrutujące chorych	Ferring Pharmaceuticals	RCT; kobiety – otwarte; mężczyźni – podwójnie zaślepione lub otwarte	Wykazanie długotrwałego bezpieczeństwa i skuteczności desmopresyny w postaci ODT w leczeniu chorych na nokturie związaną z nocną poliurią.	Luty 2017	Wrzesień 2018
A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial Investigating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Desmopressin for the Treatment of Nocturia in Adult Women	NCT01684800	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny w postaci ODT stosowanej w dwóch różnych dawkach w leczeniu kobiet chorych na nokturie w ciągu 12 tygodni.	Wrzesień 2012	Czerwiec 2013
A Double-blind, Randomised, Parallel-group Trial Investigating Sleep Behaviour and Daytime Performance in Nocturia Patients Treated With Desmopressin Orally Disintegrating Tablets as Compared to Placebo	NCT01779466	Badanie wstrzymane	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Wykazanie związku między snem, funkcjonowaniem w ciągu dnia i nokturie u chorych leczonych desmopresyną w postaci ODT względem placebo w ciągu trzech miesięcy.	Styczeń 2013	Czerwiec 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Investigating the Impact Burden of Nocturia Using the Nocturia Impact Diary	NCT01552343	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepienie	<p>Ocena funkcji psychometrycznych (wiarygodność i walidacja) dziennika prowadzonego przez chorych na nokturie (NI) względem placebo.</p> <p>Ocena związku między redukcją liczby nocnych mikcji i średnimi zmianami wskaźnika NI (czułość narzędzia) względem placebo.</p> <p>Ocena, który z rozdziałówdziennika stanowi o całkowitej różnicy zmiany wskaźnika NI względem placebo.</p>	Marzec 2012	Czerwiec 2012

Data ostatniego wyszukiwania: 07.09.2017 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 36.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Nocturia Or Nycturia Or "Frequent urination at night" Or "Urinate at night" Or "Nocturnal voids" Or "Nocturnal void" Or "Nocturnal polyuria" Or "Nighttime voids" Or "Nocturnal diuresis" Or "Nocturnal hyperuresis"	3238	785	5408
#2	Desmopressin Or Desmopressine Or Desmopresina Or Desmopressina Or Noqturina Or Nocdurna Or Noqdirna Or Nokdirna Or DDAVP	5653	694	6347 ^{^^}
#3	Arginine	117481	3498	100253
#4	Vasopressin	44904	1971	37630
#5	Deamino Or Desamino Or Deamine	5092	397	2205
#6	#3 And #4 And #5	4334	377	1312
#7	#2 Or #6	5729	715	6748
#8	#1 And #7	254	103 [^]	395

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 11 (I etap)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 07.09.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 37.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Noqturina OR desmopressin	32
II etap		
EMA	Noqturina	0

Baza	Strategia	Wynik
(European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	desmopressin	263
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Noqturina	0
	desmopressin	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Noqturina	0
	desmopressin	106
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Noqturina	0
	desmopressin	80
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Noqturina	0
	desmopressin	31
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Noqturina LUB desmopresyna	3

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 07.09.2017 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 38.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Cornu 2012	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Jakość przeglądu systematycznego według AMSTAR2: bardzo niska</p>	<p>Przeszukane bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ The Cochrane Library; ⊗ PubMed / Medline; ⊗ Embase; ⊗ Scopus; ⊗ Web of Science. <p>Do analizy włączono publikacje pochodzące z okresu od roku 2000 do kwietnia 2012 roku.</p>	<p>Wykonanie ogólnego przeglądu literatury dotyczącej definicji, etiologii i konsekwencji nokturii oraz ocena danych potwierdzających celowość prowadzenia zachowawczej i interwencyjnej terapii.</p>	<p>Łącznie do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 277 pełnotekstowych publikacji. W rozdziale dotyczącym desmopresyny uwzględniono 18 publikacji, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie publikacja Weiss 2012 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg w przypadku kobiet i 50 µg w przypadku mężczyzn).</p>	<p>Analiza wykazała wyższość (ang. <i>superiority</i>) desmopresyny nad placebo na co wskazują wyniki badań: redukcja całkowitej liczby nocnych mikcji, wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszej nocnej mikcji, wzrost jakości życia (N-QoL). Otrzymane wyniki zgodne są z wynikami wcześniej wykonanych metaanaliz oraz podtrzymują dotychczasowe zalecenia dotyczące stosowania desmopresyny w leczeniu chorych na nocną poliurię.</p> <p>Zwrócono uwagę na możliwość istnienia zależności między odpowiedzią na leczenie a pęcią.</p> <p>Zauważono, że desmopresyna jest ogólnie dobrze tolerowana, ale wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo. Najczęściej opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy, hiponatremia, bezsenność, suchość w ustach, nadciśnienie, bóle brzucha, obrzęk obwodowy i nudności. Hiponatremia, uznana za najpoważniejsze zdarzenie niepożądane, najczęściej występuje u mężczyzn powyżej</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeanalizę wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>65 roku życia. Choć większość przypadków hiponatremii nie jest objawowa, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, zaleca się ocenę stężenia sodu trzy dni po rozpoczęciu terapii.</p> <p>Wiedza na temat nokturii, jej etiologii i metod leczenia, uległa znaczącej poprawie w ciągu ostatnich lat. Istnieją ograniczone dowody dotyczące jej terapii, czego powodem jest złożoność chorób współistniejących, niewłaściwe wykorzystanie obiektywnych narzędzi oceny, brak szczególnego zainteresowania jako obiekt badań klinicznych.</p>
Ebell 2014	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Jakość przeanalizy systematycznego według AMSTAR2: bardzo niska</p>	<p>Przeszukane bazy: * PubMed. Bazę przeszukano w kwietniu 2013 roku. Ponowne przeszukanie odbyło się w listopadzie 2013 roku, lecz nie odnaleziono dodatkowych badań.</p>	<p>Wykonanie systematycznego przeglądu badań dotyczących leczenia desmopresyną dorosłych chorych na nokturie bez chorób współistniejących ze szczególnym uwzględnieniem jego korzyści i wad.</p>	<p>Łącznie do analizy włączono 10 publikacji, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Yamaguchi 2013 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg i 50 µg); * Weiss 2013 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawce 50 µg); * Weiss 2012 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg i 50 µg); * Sand 2013. 	<p>Na podstawie wykonanego przeglądu stwierdzono, że korzyść leczenia chorych na nokturie desmopresyną jest niewielka, ale statystycznie istotna już podczas stosowania badanego leku w dawce 25 µg. U chorych w podeszłym wieku, właściwe jest zastosowanie jej jako dawki inicjującej.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wyjaśnić choremu zakres oczekiwanych korzyści.</p> <p>Podczas kiedy część badań wykazała różnicę w odpowiedzi na leczenie w zależności od płci, w niniejszym przeglądzie nie zostało to zauważone.</p> <p>Ważnym potencjalnym zdarzeniem niepożądanym terapii desmopresyną jest hiponatremia występująca u chorych przyjmujących badany lek w dawkach</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeглядzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>większych niż 10 µg. Dużą rolę odgrywa zatem monitorowanie stężenia sodu w surowicy krwi, zwłaszcza u chorych rozpoczynających leczenie. Nie wykazano związku ryzyka wystąpienia hiponatremii z płcią (na podstawie dwóch badań, do których włączone były tylko kobiety).</p> <p>Szczególnej ostrożności wymaga leczenie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w związku z rzadkim występowaniem niewydolności oddechowej.</p> <p>Reasumując, desmopresyna wydaje się być bezpieczna i skuteczna w leczeniu dorosłych chorych na nokturie bez innych chorób współistniejących. Stosowana w wysokich dawkach zdaje się nie wykazywać wyższej korzyści, lecz wymaga zachowania większych środków ostrożności.</p>
Sakalis 2017	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Jakość przeгляdu systematycznego według AMSTAR2: bardzo niska</p>	<p>Przeszukane bazy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Embase; ⊗ Medline; ⊗ The Cochrane Library. Bazy przeszukano we wrześniu 2016 roku.</p>	<p>Ocena i porównanie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z nokturią w odniesieniu do nasilenia objawów i jakości życia.</p>	<p>Łącznie do analizy włączono 44 publikacje, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Yamaguchi 2013 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg i 50 µg); ⊗ Weiss 2013 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawce 50 µg); ⊗ Weiss 2012 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg 	<p>Terapia z wykorzystaniem leków antydiuretycznych (w tym DDAVP) w różnych dawkach jest skuteczna – wykazano przewagę nad PLC w odniesieniu do częstości nocnych mikcji oraz czasu trwania nieprzerwanego snu. Konieczne jest monitorowanie chorych w kierunku występowania hiponatremii (przed rozpoczęciem leczenia, po jego wdrożeniu, przy zwiększaniu dawki oraz w trakcie trwania leczenia).</p> <p>Terapie stosowane w leczeniu zaburzeń dolnych dróg moczowych (antagoniści receptorów α-1 adrenergicznych, inhibitory 5-</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
				i 50 µg).	<p>α reduktazy, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, leki antymuskarynowe, agoniści receptorów beta-3 i fitoterapia) nie były skuteczniejsze niż PLC przy stosowaniu krótkookresowym.</p> <p>Nie zaobserwowano by terapie łączone przynosiły korzyści.</p> <p>Zastosowanie innych leków, takich jak diuretyki, leki nasenne czy niesteroidowe leki przeciwzapalne może przynieść korzyści terapeutyczne (w niektórych badaniach odnotowano odpowiedź na leczenie lub poprawę jakości życia).</p>
Han 2017	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Jakość przeglądu systematycznego według AMSTAR2: wysoka</p>	<p>Przeszukane bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Cochrane Library; ⊗ Medline; ⊗ Embase; ⊗ Scopus; ⊗ Google Scholar; ⊗ Web of Science; ⊗ Western Pacific Region Index Medicus; ⊗ ClinicalTrials.gov; ⊗ World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. <p>Bazy przeszukano po raz pierwszy 22 czerwca 2015 r., natomiast ostatni raz</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania desmopresyny względem innych opcji terapeutycznych w leczeniu nokturii u mężczyzn.</p>	<p>Łącznie do analizy włączono 14 publikacji, z czego kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Yamaguchi 2013 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg i 50 µg); ⊗ Weiss 2013 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawce 50 µg); ⊗ Weiss 2012 (w analizie uwzględniono DDAVP w dawkach 25 µg i 50 µg). 	<p>Desmopresyna może zredukować liczbę nocnych mikcji u znacznej liczby chorych w porównaniu do placebo w czasie od 3 do 12 miesięcy bez zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Autorzy przeglądu wskazują na brak danych umożliwiających porównanie desmopresyny względem modyfikacji zachowania. Wpływ desmopresyny na liczbę nocnych mikcji jest podobny do wpływu α-blokerów stosowanych w krótkim czasie.</p> <p>Porównywalna jest też częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, która w obu przypadkach jest bardzo niska. Wydaje się, że nie ma żadnej dodatkowej korzyści z jednoczesnego stosowania desmopresyny z blokerami receptora α lub lekami antycholinergicznymi.</p> <p>Warto zwrócić jednak uwagę, że wyniki niniejszego przeglądu ograniczone są krótkim</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		1 sierpnia 2017 roku.			okresem obserwacji, ograniczeniami włączonych badań i niedokładnością uzyskanych wyników.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR2)

Tabela 39.
Skala AMSTAR2

Domena		Cornu 2012		Ebell 2014		Sakalis 2017		Han 2017	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	Nie	NIE	Nie	NIE	Nie	NIE	Tak
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	Nie	NIE	Tak	NIE	Tak	NIE	Tak

Domena		Cornu 2012		Ebell 2014		Sakalis 2017		Han 2017	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	Nie	NIE	Tak	NIE	Nie	NIE	Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	Tak	NIE	Nie	NIE	Nie	NIE	Tak
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena		Cornu 2012		Ebell 2014		Sakalis 2017		Han 2017	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	metaanalizą)								
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak

Domena		Cornu 2012		Ebell 2014		Sakalis 2017		Han 2017	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
syntezą danych)									
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	NIE	Tak	NIE	Nie	NIE	Tak	NIE	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska		Bardzo niska		Bardzo niska		Wysoka	

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie CS29/CS31

CS29/CS31 (publikacja Weiss 2012, dane z rejestru clinicaltrials.gov⁶) [27]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Po zakończeniu fazy zaślepienia (CS29) badanie zostało przedłużone, gdzie przyjmowanie PLC oraz DDAVP w najniższej dawce nie było kontynuowane (CS29/CS31).

Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że na podstawie wyników badania przesiewowego i uzupełnianych przez chorych dzienników, przydzielono ich losowo do pięciu grup: stosujących desmopresynę w dawkach 10 µg, 25 µg, 50 µg i 100 µg lub placebo. Randomizacja została przeprowadzona z użyciem centralnego systemu randomizacji (*WebEZ*). Czynniki stratyfikacyjnymi był wiek chorych (<65 lat vs ≥65 lat) oraz obecność lub brak nocnej poliurii, zdefiniowanej jako stosunek objętości nocnego moczu do dwudziestoczerogodzinnej objętości moczu wyższy bądź równy 33%.

Zgodnie z protokołem w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla chorych stosujących badany lek w dawkach 25 µg (w przypadku kobiet) i 50 µg (w przypadku mężczyzn) oraz placebo.

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, dostarczana przez sponsora badania desmopresyna w postaci tabletek dyspergowanych w jamie ustnej oraz placebo nieodróżnialne były pod względem wyglądu, smaku, zapachu oraz sposobu pakowania. Badany lek i placebo pakowane były zgodnie z wygenerowanym komputerowo kodem randomizacji w celu zapewnienia całkowitego zaślepienia chorych, badaczy i sponsora.

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 89 (11,8%) z 757 zrandomizowanych chorych w tym:

- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 10 µg – 19 (11,7%) ze 163 chorych: 4 (2,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (3,1%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (2,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (2,5%) chorych z innych przyczyn oraz 2 (1,2%) chorych nie zgłosiło się ponownie;
- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 25 µg – 10 (6,3%) ze 158 chorych: 6 (3,8%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 3 (1,9%) chorych nie zgłosiło się ponownie;
- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 50 µg – 20 (12,7%) ze 158 chorych: 5 (3,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (3,2%) chorych ze względu na zbyt niski poziom sodu w surowicy krwi, 4 (2,5%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 5 (3,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,6%) chory z innych przyczyn;
- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 100 µg – 25 (15,6%) ze 160 chorych: 6 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (2,5%) chorych ze względu na zbyt niski poziom sodu w surowicy krwi, 1 (0,6%) chory ze względu na nieprawidłową objętość moczu zalegającą w pęcherzu po mikcji, 9 (5,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) chory z innych przyczyn oraz 1 (0,6%) chory nie zgłosił się ponownie;
- ⊛ w grupie stosującej PLC – 15 (9,4%) ze 160 chorych: 1 (0,6%) chory z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,6%) chory ze względu na zbyt niski poziom sodu w surowicy krwi, 2 (1,3%) chorych ze względu na nieprawidłową objętość moczu zalegającą w pęcherzu po mikcji, 6 (3,8%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 (1,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) chory nie zgłosił się ponownie oraz 2 (1,3%) chory z innych przyczyn.

Wyniki dla populacji ITT⁷: tak, wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego i

⁶ dane z rejestru posłużyły wyłącznie do uzupełnienia kryteriów włączenia i wykluczenia z analizy

⁷ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

CS29/CS31 (publikacja Weiss 2012, dane z rejestru clinicaltrials.gov⁶) [27]

poddani zostali co najmniej jednej ocenie; wyniki dla skuteczności podano dla innej liczby chorych niż zaplanowano leczenie;

Skala Jadad: 4/5;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Ferring Pharmaceuticals A/S;

Liczba ośrodków: 78 (USA i Kanada);

Okres obserwacji: 4 tygodnie, przedłużenie do 36 miesięcy;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż;
- ⊗ średnio ≥ 2 mikcje każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego (odnotowane przez chorego);
- ⊗ stężenie sodu w surowicy krwi ≥ 135 mmol/l;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy krwi w granicach normy;
- ⊗ szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ≥ 60 ml/mm.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stężenie sodu w surowicy krwi mniejsze niż 125 mmol/l (natychmiastowa dyskwalifikacja z badania);
- ⊗ zatrzymanie moczu i/lub objętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji większa niż 150 ml;
- ⊗ przebyte złośliwe nowotwory układu moczowego;
- ⊗ neurogenna nadaktywność mięśnia wypieracza moczu;
- ⊗ aktualnie występujące choroby układu moczowo-płciowego, które mogą utrudniać mikcję;
- ⊗ podejrzenie przeszkody podpęcherzowej i/lub przepływ moczu mniejszy niż 5 ml/sek u chorych mężczyzn;
- ⊗ operacyjne leczenie przeszkody podpęcherzowej lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy u chorych mężczyzn;
- ⊗ kobiety w wieku rozrodczym stosujące krążek maciczny na wypadanie miednicy lub obecność guza w miednicy o nieznannej przyczynie;
- ⊗ ciąża (kobiety w wieku rozrodczym były zobligowane do stosowania skutecznej metody antykoncepcji);
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie;
- ⊗ niekontrolowana cukrzyca;
- ⊗ aktywna choroba wątroby i/lub dróg żółciowych; transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa nie powinny być > 2 razy większa od górnej granicy normy; bilirubina całkowita nie powinna być $> 1,5$ mg / dl;
- ⊗ zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny;
- ⊗ moczówka prosta (wydalanie moczu > 40 ml / kg w ciągu 24 godzin), określona na podstawie 3-dniowego dzienniczka mikcji;
- ⊗ polidypsja psychogenna lub nawykowa;
- ⊗ obturacyjny bezdech senny;
- ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- ⊗ praca lub styl życia potencjalnie zakłócający normalny sen (np. pracownicy zmianowi);
- ⊗ wcześniejsze stosowanie desmopresyny w leczeniu nokturii;
- ⊗ wszelkie inne schorzenia, nieprawidłowości laboratoryjne, zaburzenia psychiczne, upośledzenie umysłowe lub bariera językowa, które w ocenie badacza mogłyby utrudniać udział pacjentów w badaniu;
- ⊗ stosowanie diuretyków pętlowych (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy), inne klasy leków moczopędnych (tiazdy, triamtereny, chlortalidon, amilorid, indapamid) były dozwolone jako monoterapia lub terapia skojarzona; diuretyki powinny być przyjmowane rano, jeśli jest to możliwe z medycznego punktu widzenia;
- ⊗ stosowanie innych substancji podlegających badaniu w czasie 30 dni fazy przesiewowej.

Parametr	Grupa badana 1 (DDAVP 10 µg)	Grupa badana 2 (DDAVP 25 µg)	Grupa badana 3 (DDAVP 50 µg)	Grupa badana 4 (DDAVP 100 µg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	155	152	148	146	156
Wiek, średnia (SD) [lata]	61,7 (14,4)	62,4 (13,2)	61,6 (11,8)	62,1 (12,3)	62,1 (13,4)

CS29/CS31 (publikacja Weiss 2012, dane z rejestru clinicaltrials.gov ⁶) [27]						
Mężczyźni, n (%)		82 (52,9)	87 (57,2)	77 (52,0)	80 (54,8)	90 (57,7)
Rasa, n (%)	Kaukaska	123 (79,4)	120 (78,9)	119 (80,4)	111 (76,0)	136 (87,2)
	Czarna / Afroamerykańska	21 (13,5)	28 (18,4)	24 (16,2)	27 (18,5)	16 (10,3)
	Azjatycka	2 (1,3)	2 (1,3)	3 (2,0)	6 (4,1)	3 (1,9)
	Inna	9 (5,8)	2 (1,3)	2 (1,4)	2 (1,4)	1 (0,6)
Liczba nocnych mikcji, średnia (SD)		3,21 (1,03)	3,35 (1,32)	3,39 (1,07)	3,22 (1,10)	3,27 (1,16)
Liczba chorych z nocną poliurią, n (%)		137 (88,4)	139 (91,4)	135 (91,2)	130 (89,0)	142 (91,0)
Odsetek chorych ze zdiagnozowanym OAB, n(%)		39 (25,2)	36 (23,7)	40 (27,0)	50 (34,2)	45 (28,8)
Odsetek chorych ze zdiagnozowanym BPH, n (%)		70 (45,2)	62 (40,8)	78 (52,7)	74 (50,7)	83 (53,2)
INTERWENCJA						
<p>Interwencja badana: desmopresyna w dawce 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo, raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <p>Dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące.</p> <p>Chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie i opróżniania pęcherza przed snem. Szczególnie zalecono, aby nie spożywać w godzinach wieczornych napojów o działaniu moczopędnym (zawierających kofeinę lub alkohol).</p>						
PUNKTY KOŃCOWE						
<p>Punkty końcowe:</p> <p>uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana średniej liczby nocnych mikcji – pierwszorzędowy punkt końcowy; ⊗ odpowiedź na leczenie – redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ – pierwszorzędowy punkt końcowy lub $\geq 50\%$; ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ objętość diurezy nocnej i dobowej – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>nieuwzględnione w analizie (niepełniające kryteriów włączenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe nie przedstawione w podziale na kobiety przyjmujące dawkę 25µg oraz mężczyzn przyjmujących dawkę 50 µg DDAVP, czyli: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana średniej liczby nocnych mikcji – pierwszorzędowy punkt końcowy; ⊗ odpowiedź na leczenie – redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ – pierwszorzędowy punkt końcowy lub $\geq 50\%$; ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ objętość diurezy nocnej i dobowej – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ ocena jakości życia za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL; ⊗ profil bezpieczeństwa. 						

7.6.2. Badanie CS36

CS36 (publikacja Yamaguchi 2013, dane z rejestru clinicaltrials.gov⁸) [28]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że randomizacja została przeprowadzona z użyciem wygenerowanej komputerowo listy ze stratyfikacją względem płci i wieku (<65 lat vs ≥65 lat). Chorych przydzielono do pięciu grup stosujących: desmopresynę w dawkach 10 µg, 25 µg, 50 µg, 100 µg lub placebo.

W pierwszym etapie ustalono dawkowanie, a następnie po fazie wypłukania (ang. *washout*) przystąpiono do drugiego etapu badania – oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa desmopresyny.

Zgodnie z protokołem w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla chorych stosujących badany lek w dawkach 25 µg (w przypadku kobiet) i 50 µg (w przypadku mężczyzn) oraz placebo.

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, dostarczana przez sponsora badania desmopresyna w postaci tabletek dyspergowanych w jamie ustnej oraz placebo nieodróżnialne były pod względem wyglądu, smaku, zapachu oraz sposobu pakowania. Badany lek i placebo pakowane były zgodnie z wygenerowanym komputerowo kodem randomizacji w celu zapewnienia całkowitego zaślepienia chorych, badaczy i sponsora.

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 27 (19,4%) ze 139 zrandomizowanych chorych (utrata chorego z badania mogła być uzasadniona więcej niż 1 powodem) w tym:

- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 10 µg – 5 (17,9%) z 28 chorych, w tym 3 (10,7%) chorych z powodu mniejszej niż 12 ml/kg/min produkcji moczu w ciągu ≤2 godz przed przyjęciem badanego leku, 1 (3,6%) chorych z powodu braku pomiarów skuteczności na początku badania i 2 chorych (7,1%) z innych powodów;
- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 25 µg – 3 (12,0%) z 25 chorych z powodu mniejszej niż 12 ml/kg/min produkcji moczu w ciągu ≤2 godz. przed przyjęciem badanego leku;
- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 50 µg – 8 (27,6%) z 29 chorych, w tym 6 (20,7%) chorych z powodu mniejszej niż 12 ml/kg/min produkcji moczu w ciągu ≤2 godz przed przyjęciem badanego leku oraz 2 (6,9%) chorych z powodu poważnego naruszenia protokołu badania;
- ⊛ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 100 µg – 7 (23,3%) ze 30 chorych, w tym 6 (20,0%) chorych z powodu mniejszej niż 12 ml/kg/min produkcji moczu w ciągu ≤2h przed przyjęciem badanego leku oraz 1 (3,3%) chorych z innych powodów;
- ⊛ w grupie stosującej PLC – 4 (14,8%) z 27 chorych z powodu mniejszej niż 12 ml/kg/min produkcji moczu w ciągu ≤2h przed przyjęciem badanego leku.

Wyniki dla populacji ITT⁹: nie, część wyników dotyczących skuteczności podano dla populacji PP (ang. *per protocol*), czyli wszystkich zrandomizowanych chorych, u których zastosowano planowane leczenie, z wyjątkiem chorych wykluczonych z badania za sprawą poważnych naruszeń protokołu lub *compliance* mniejszym niż 80%. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności podano dla innej liczby chorych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo i poddanych co najmniej jednej ocenie bezpieczeństwa.

Skala Jadad: 4/5;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Ferring Pharmaceuticals A/S;

Liczba ośrodków: 36 (Japonia);

Okres obserwacji: 28 dni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

⁸ dane z rejestru posłużyły wyłącznie do uzupełnienia kryteriów włączenia i wykluczenia z analizy
⁹ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

CS36 (publikacja Yamaguchi 2013, dane z rejestru clinicaltrials.gov⁸) [28]

Kryteria włączenia:

- ⊗ 55-75 lat;
- ⊗ średnio ≥ 2 mikcje w ciągu jednej nocy w trakcie trzydniowego badania przesiewowego (odnotowane przez chorego);
- ⊗ menopauza (u kobiet).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przeszkoda podpęcherzowa lub przepływ moczu mniejszy niż 5 ml/sek (w przypadku mężczyzn);
- ⊗ operacyjne leczenie przeszkody podpęcherzowej lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w ciągu ≤ 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (w przypadku mężczyzn);
- ⊗ objawy wskazujące na BPH (ang. *benin prostatic hyperplasia* – łagodny rozrost gruczołu krokowego);
- ⊗ nadreaktywny pęcherz moczowy;
- ⊗ śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;
- ⊗ >4 mikcje w ciągu jednej nocy w trakcie trzydniowego badania przesiewowego (odnotowane w przez chorego);
- ⊗ hiponatremia (zdefiniowana jako stężenie sodu w surowicy krwi <135 mmol/l) po podaniu badanego leku;
- ⊗ wysiłkowe nietrzymanie moczu o ciężkim nasileniu;
- ⊗ polidypsja psychogenna lub nawykowa;
- ⊗ nietrzymanie moczu lub objętość zalegającego moczu >150 ml;
- ⊗ powikłania związane z nowotworami układu moczowego w przeszłości (np. nowotwór pęcherza moczowego lub gruczołu krokowego);
- ⊗ powikłania związane z układem moczowo-rozrodczym (np. zakażenia, kamienie lub neoplazja);
- ⊗ powikłania neurogennej aktywności wypieracza;
- ⊗ powikłania lub podejrzenie niewydolności serca;
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie;
- ⊗ niekontrolowana cukrzyca;
- ⊗ powikłania związane z wątrobą lub drogami żółciowymi;
- ⊗ poziom kreatyniny w surowicy poza granicami normy;
- ⊗ centralna lub nerkowa moczówka prosta;
- ⊗ zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny;
- ⊗ obturacyjny bezdech senny;
- ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- ⊗ praca lub styl życia potencjalnie zakłócający normalny sen;
- ⊗ wcześniejsze stosowanie desmopresyny;
- ⊗ stosowanie innych substancji podlegających badaniu w czasie 3 miesięcy poprzedzających badanie;
- ⊗ potrzeba leczenia za pomocą substancji zakazanych w protokole;
- ⊗ zaburzenia psychiczne, niezdolność do podejmowania decyzji, demencja lub upośledzenie mowy;
- ⊗ inne uznane przez badacza za istotne.

Parametr		Grupa badana 1 (DDAVP 10 µg)	Grupa badana 2 (DDAVP 25 µg)	Grupa badana 3 (DDAVP 50 µg)	Grupa badana 4 (DDAVP 100 µg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		23	22	21	23	23
Kategoria wiekowa, n (%)	$55 \leq x < 65$ lat	8 (34,8)	10 (45,5)	10 (47,6)	11 (47,8)	12 (52,2)
	$65 \leq x < 76$ lat	15 (65,2)	12 (54,5)	11 (52,4)	12 (52,2)	11 (47,8)
Mężczyźni, n (%)		11 (47,8)	11 (50,0)	10 (47,6)	11 (47,8)	11 (47,8)
Liczba nocnych mikcji, średnia (SD)		2,43 (0,51)	2,45 (0,45)	2,29 (0,44)	2,28 (0,38)	2,16 (0,26)
Liczba chorych skategoryzowanych na podstawie wartości NPI [^] , n (%)	≤ 33	10 (43,5)	8 (36,4)	13 (61,9)	17 (73,9)	14 (60,9)
	>33	13 (56,5)	14 (63,6)	8 (38,1)	6 (26,1)	9 (39,1)
Liczba dziennych mikcji, średnia (SD)		7,97 (1,91)	8,70 (1,53)	8,67 (1,99)	8,29 (1,68)	7,67 (1,48)
Objętość moczu oddanego w ciągu nocy,		569 (227)	613 (182)	636 (212)	640 (173)	635 (211)

CS36 (publikacja Yamaguchi 2013, dane z rejestru clinicaltrials.gov ⁸⁾ [28]					
średnia (SD) [ml]					
Dwudziestoczwierogodzinna objętość moczu, średnia (SD) [ml]	1632 (455)	1 882 (399)	1 848 (498)	1799 (408)	1 742 (345)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: desmopresyna w dawce 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo, raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Leczenie dodatkowe: Chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie i opróżniania pęcherza przed snem. Szczególnie zalecono, aby nie spożywać w godzinach wieczornych napojów o działaniu moczopędnym (zawierających kofeinę lub alkohol).</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana średniej liczby nocnych mikcji – pierwszorzędowy punkt końcowy; ⊗ czasu trwania nieprzerwanego pierwszego snu – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ zmiana objętości diurezy nocnej – drugorzędowy punkt końcowy ⊗ zmiana wartości indeksu nocnej poliurii (NPI) – drugorzędowy punkt końcowy; <p>niewzględnione w analizie (niepełniające kryteriów włączenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki badanego leku; ⊗ punkty końcowe nie przedstawione w podziale na kobiety przyjmujące dawkę 25 µg oraz mężczyzn przyjmujących dawkę 50 µg DDAVP, czyli: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana średniej liczby nocnych mikcji – pierwszorzędowy punkt końcowy; ⊗ czasu trwania nieprzerwanego pierwszego snu – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ zmiana objętości diurezy nocnej – drugorzędowy punkt końcowy ⊗ zmiana wartości indeksu nocnej poliurii (NPI) – drugorzędowy punkt końcowy; ⊗ ocena jakości życia za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL; ⊗ ocena jakości snu za pomocą kwestionariusza PSQI (ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> – kwestionariusz jakości snu Pittsburgh); ⊗ profil bezpieczeństwa. 					

⁸NPI (ang. *nocturnal polyuria index* – indeks nocnej poliurii) to stosunek nocnej objętości moczu do dwudziestoczwierogodzinnej objętości moczu wyrażany w procentach

7.6.3. Badanie CS40

CS40 (publikacja Sand 2013) [25]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że randomizacja została przeprowadzona z użyciem przygotowanej przed rekrutacją generowanej komputerowo listy ze stratyfikacją względem wieku (<65 lat vs ≥65 lat). Chore przydzielono w stosunku 1:1 do grupy stosującej desmopresynę w dawce 25 µg lub placebo;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, w badaniu podawano zarówno desmopresynę jak i placebo w postaci tabletek dyspergowanych w jamie ustnej, które były nieodróżnialne pod względem wyglądu, smaku, zapachu oraz sposobu pakowania.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 35 (13,1%) z 268 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie stosującej desmopresynę – 14 (10,5%) ze 133 chorych – <u>utrata chorej z badania mogła być uzasadniona więcej niż 1 powodem</u>: 2 (1,5%) chore wycofały zgodę na udział w badaniu, 4 (3,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (3,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (5,3%) z powodu naruszenia protokołu badania i 1 (0,8%) chora z innych przyczyn. ⊗ w grupie stosującej PLC – 14 (10,9%) ze 128 chorych – <u>utrata chorej z badania mogła być uzasadniona więcej niż 1 powodem</u>: 3 (2,3%) chore wycofały zgodę na udział w badaniu, 1 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (6,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 4 (3,1%) chore z innych przyczyn. <p>Powyższe dane przedstawiono dla 261 chorych (133+128), ponieważ u 7 chorych nie wykonano oceny skuteczności leczenia (2,7%).</p> <p>Wyniki dla populacji ITT¹⁰: tak; wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, które poddane zostały co najmniej jednej ocenie skuteczności po rozpoczęciu badania. Wyniki dla analizy profilu bezpieczeństwa podano dla innej liczby chorych niż zaplanowano leczenie;</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Ferring Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 39 (USA i Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p≤0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety ≥18 r.ż. (w chwili podpisywania zgody); ⊗ nokturia zdefiniowana jako co najmniej dwukrotne, nocne oddawanie moczu każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego (odnotowane przez chorą). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie sodu w surowicy krwi ≤125 mmol/l (jeśli wartość ta została osiągnięta w czasie trwania badania, chora natychmiast zostawała z niego wyłączana); ⊗ ciąża, karmienie piersią oraz ciąża planowana w czasie trwania badania. Kobiety w wieku rozrodczym zobligowane były do udokumentowania stosowania środków antykoncepcyjnych o potwierdzonej skuteczności. Wszystkie chore w okresie przed- i okołomenopauzalnym zobowiązane były do wykonania testu ciążowego. Brak menstruacji w ciągu >12 miesięcy, stwierdzony na podstawie odnotowanej daty ostatniej miesiączki, traktowano jako wystarczający dowód na okres pomenopauzalny – w takim przypadku wykonywanie testu ciążowego przez chorą nie było konieczne; ⊗ objawy, wskazujące na ciężką dysfunkcję oddawania moczu w ciągu dnia, zdefiniowaną jako:

¹⁰ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

CS40 (publikacja Sand 2013) [25]

nietrzymanie moczu wynikające z parcia na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni odnotowany przez chorego) lub parcie na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni odnotowany przez chorego) lub oddawanie moczu w ciągu dnia częściej niż 8 razy (w ciągu ostatnich 3 dni odnotowany przez chorego);

- ⊗ śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;
- ⊗ zatrzymanie moczu i/lub objętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji >150 ml (potwierdzona za pomocą USG w przypadku podejrzenia zatrzymania moczu);
- ⊗ nawykowa lub psychogenna polidypsja (przyjmowanie płynów skutkujące produkcją moczu większą niż 40 ml/kg w ciągu 24 godzin);
- ⊗ ośrodkowa lub nerkopochodna moczówka prosta;
- ⊗ zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny;
- ⊗ złośliwe nowotwory układu moczowego (np.: pęcherza moczowego) – aktualnie lub w przeszłości;
- ⊗ aktualnie występujące choroby układu moczowo-płciowego, które mogą mieć wpływ na mikcje (np.: zakażenia, objawy wskazujące na kamienie w pęcherzu lub cewce moczowej);
- ⊗ neurogenna nadaktywność mięśnia wypieracza moczu;
- ⊗ podejrzenie lub potwierdzony zawał mięśnia sercowego;
- ⊗ niewyrównane nadciśnienie;
- ⊗ niewyrównana cukrzyca;
- ⊗ hiponatremia – stężenie sodu we krwi musi mieścić się w granicach normy;
- ⊗ niewydolność nerek – poziom kreatyniny we krwi musi mieścić się w granicach normy, a szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego musi przekraczać lub być równy 50ml/min;
- ⊗ choroby wątroby i/lub dróg żółciowych – poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej nie może być wyższy niż dwukrotna wartość górnej granicy normy, a całkowity poziom bilirubiny nie może być wyższy niż 1,5 mg/dl;
- ⊗ obturacyjny bezdech senny w przeszłości;
- ⊗ wcześniejsze leczenie nokturii desmopresyną;
- ⊗ leczenie innym produktem stosowanym w niniejszym badaniu w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ jednoczesna terapia diuretykami pętlowymi (furosemidem, torasemidem, kwasem etakrynowym);
- ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- ⊗ praca lub tryb życia, które mogą uniemożliwiać regularny, nocny sen (np.: praca w trybie zmianowym);
- ⊗ inne choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, choroby psychiczne, niepełnosprawność umysłowa lub bariera językowa, które w ocenie badacza uniemożliwiłyby udział w badaniu.

Parametr		Grupa badana (DDAVP 25 µg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		133	128
Wiek, średnia (SD) [lata]		59,5 (14,3)	60,1 (14,1)
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 lat	71 (53,4)	65 (50,8)
	≥65 lat	62 (46,6)	63 (49,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		31,4 (7,03)	29,1 (6,58)
Rasa, n (%)	Kaukaska	109 (82,0)	104 (81,3)
	Czarna	23 (17,3)	22 (17,2)
	Inna	1 (0,8)	2 (1,5)
Liczba chorych skategoryzowanych na podstawie częstości oddawania moczu w ciągu nocy, n (%)	2 – mniej niż 3 razy	78 (58,6)	71 (55,5)
	3 – mniej niż 4 razy	45 (33,8)	44 (34,4)
	4 – mniej niż 5 razy	9 (6,8)	11 (8,6)
	6 – mniej niż 7 razy	0 (0,0)	1 (0,8)
	>7 razy	1 (0,8)	1 (0,8)
Liczba nocnych mikcji, średnia (SD)		2,84 (0,9)	2,88 (0,8)
Czas do pierwszej nocnej mikcji, średnia (SD) [minuty]		147 (57)	143 (58)

CS40 (publikacja Sand 2013) [25]			
Liczba chorych skategoryzowanych na podstawie częstości oddawania moczu w ciągu dnia, n (%)	2 – mniej niż 4 razy	6 (4,5)	13 (10,2)
	4 – mniej niż 6 razy	57 (42,9)	62 (48,4)
	6 – mniej niż 8 razy	67 (50,4)	51 (39,8)
	8 razy i więcej	3 (2,3)	2 (1,6)
Liczba dziennych mikcji, średnia (SD)		5,83 (1,24)	5,45 (1,27)
Objętość moczu oddanego w ciągu nocy, średnia (SD) [ml]		627 (328)	607 (338)
Dwudziestoczerogodzinna objętość moczu, średnia (SD) [ml]		1 409 (687)^	1 343 (688)
Liczba chorych z nocną poliurią, n (%)^^		117 (88,0)	114 (89,1)
Objętość przyjmowanych płynów, średnia (SD) [ml/kg/24 godz.]		18,1 (9,6)^	17,9 (9,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: desmopresyna w dawce 25 µg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo, raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Leczenie dodatkowe: Dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące. Chore zostały zobligowane do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie (z wyłączeniem napojów moczopędnych, takich jak kawa i inne napoje z kofeiną, herbata oraz alkohol) opróżniania pęcherza przed snem. Ponadto, chore przyjmowały m.in. środki modyfikujące stężenie lipidów, witaminy oraz leki przeciwzapalne, przeciwbólowe i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana średniej liczby nocnych mikcji (w tym analiza danych wzdłużnych oceniana jako pierwszorzędowy punkt końcowy); ⊗ nokturia nieuciążliwa; ⊗ odpowiedź na leczenie – redukcja średniej liczby nocnych mikcji (w tym analiza danych wzdłużnych oceniana jako pierwszorzędowy punkt końcowy); ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu; ⊗ zmiana średniej objętość diurezy nocnej oraz całkowitej; ⊗ ocena jakości życia za pomocą swobodnego dla nokturii kwestionariusza N-QoL – eksploracyjny punkt końcowy; ⊗ samodzielna ocena jakości snu – eksploracyjny punkt końcowy; ⊗ ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. <i>work productivity and activity impairment</i>) – eksploracyjny punkt końcowy; ⊗ profil bezpieczeństwa. 			

^ parametr przedstawiony dla N=132;

^^na podstawie indeksu nocnej poliurii (nocna objętość moczu/dwudziestoczerogodzinna objętość moczu) równego bądź większego niż 33%.

7.6.4. Badanie CS41

CS41 (publikacja Weiss 2013) [26]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że randomizacja została przeprowadzona z użyciem przygotowanej przed rekrutacją generowanej komputerowo listy ze stratyfikacją względem wieku (<65 lat vs ≥65 lat). Chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup stosujących: desmopresynę w dawce 50 µg, desmopresynę w dawce 75 µg lub placebo;</p> <p>Grupa przyjmująca DDAVP w dawce 75 µg nie będzie uwzględniana w analizie, ponieważ nie spełnia kryteriów włączenia określonych w protokole;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, w badaniu podawano zarówno desmopresynę jak i placebo w postaci tabletek dyspergowanych w jamie ustnej, które były nieodróżnialne pod względem wyglądu, smaku, zapachu oraz sposobu pakowania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 67 (17,0%) z 395 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 50 µg – 19 (16,0%) ze 119 chorych – <u>utrata chorego z badania mogła być uzasadniona więcej niż 1 powodem</u>: 8 (6,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 5 (4,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (3,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (5,0%) z powodu naruszenia protokołu; ⊗ w grupie stosującej desmopresynę w dawce 75 µg – 21 (16,9%) ze 124 chorych – <u>utrata chorego z badania mogła być uzasadniona więcej niż 1 powodem</u>: 9 (7,3%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 8 (6,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 6 (4,8%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania; ⊗ w grupie stosującej PLC – 18 (12,7%) ze 142 chorych: 6 (4,2%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 (2,8%) z powodu utraty z powodu naruszenia, 6 (4,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 3 (2,1%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania. <p>Powyższe dane przedstawiono dla 385 chorych (119+124+142), ponieważ u 10 chorych nie wykonano oceny skuteczności leczenia (2,5%).</p> <p>Wyniki dla populacji ITT¹¹: tak; wyniki dotyczące skuteczności oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego i zostali poddani co najmniej jednej ocenie; wyniki dla drugorzędowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych oraz analizę profilu bezpieczeństwa podano dla innej liczby chorych niż zaplanowano leczenie;</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Ferring Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 50 (USA i Kanada);</p> <p>Okres obserwacji: 3 miesiące;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Hierarchiczna analiza punktów końcowych: szansa na popełnienie błędu I rodzaju wynosiła $\leq 0,05$ jeśli przed analizą różnicy między grupami DDAVP 50 µg a PLC, wykazano istotną statystycznie różnicę między DDAVP 75 µg a PLC w wydłużonej analizie: zmiany średniej liczby nocnych mikcji ORAZ odpowiedzi na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mężczyźni ≥ 18 r.ż. (w chwili podpisywania zgody);

¹¹ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

CS41 (publikacja Weiss 2013) [26]

- ⊗ nokturia zdefiniowana jako najmniej dwukrotne, nocne oddawanie moczu każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego (odnotowane przez chorego).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ objawy wskazujące na ciężką dysfunkcję oddawania moczu w ciągu dnia, zdefiniowane jako: nietrzymanie moczu wynikające z parcia na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni odnotowany przez chorego) lub parcie na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni odnotowany przez chorego) lub oddawanie moczu w ciągu dnia częściej niż 8 razy (w ciągu ostatnich 3 dni odnotowany przez chorego);
- ⊗ śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego;
- ⊗ chroniczne zapalenie gruczołu krokowego lub chroniczny zespół bólowy miednicy;
- ⊗ podejrzenie przeszkody podpęcherzowej (BOO – ang. *bladderoutletobstruction*) lub przepływ moczu mniejszy niż 5 ml/sek potwierdzony uroflowmetrią wykonaną po podejrzeniu BOO;
- ⊗ operacyjne leczenie BOO lub łagodnego przerostu gruczołu krokowego (łącznie z resekcją przezcewkową) w ciągu 6 miesięcy badania przesiewowego;
- ⊗ zatrzymanie moczu i/lubobjętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji >250 ml (potwierdzona za pomocą USG w przypadku podejrzenia zatrzymania moczu);
- ⊗ nawykowa lub psychogenna polydypsja (przyjmowanie płynów skutkujące produkcją moczu większą niż 40 ml/kg w ciągu 24 godzin);
- ⊗ ośrodkowa lub nerkopochodna moczówka prosta;
- ⊗ zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny;
- ⊗ złośliwe nowotwory układu moczowego (np.: nabłonka dróg moczowych, gruczołu krokowego, nerek) – aktualnie lub w przeszłości;
- ⊗ aktualnie występujące choroby układu moczowo-płciowego, które mogą mieć wpływ na mikcje (np.: zakażenia, objawy wskazujące na kamienie w pęcherzu lub cewce moczowej);
- ⊗ neurogenna nadaktywność mięśnia wypieracza moczu;
- ⊗ podejrzenie lub potwierdzony zawał mięśnia sercowego;
- ⊗ niewyrównane nadciśnienie;
- ⊗ niewyrównana cukrzyca;
- ⊗ hiponatremia – stężenie sodu we krwi musi mieścić się w granicach normy;
- ⊗ niewydolność nerek – poziom kreatyniny we krwi musi mieścić się w granicach normy, a filtracja kłębuszkowa musi przekraczać lub być równa 50ml/min;
- ⊗ choroby wątroby i/lub dróg żółciowych – poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej nie może być wyższy niż dwukrotna wartość górnej granicy normy, a całkowity poziom bilirubiny nie może być wyższy niż 1,5 mg/dl;
- ⊗ obturacyjny bezdech senny w przeszłości;
- ⊗ wcześniejsze leczenie nokturii desmopresyną;
- ⊗ leczenie innym produktem stosowanym w niniejszym badaniu w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ jednoczesna terapia diuretykami pętlowymi (furosemidem, torasemidem, kwasem etakrynowym);
- ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- ⊗ praca lub tryb życia, które mogą uniemożliwiać regularny, nocny sen (np.: pracaw trybie zmianowym);
- ⊗ inne choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, choroby psychiczne, niepełnosprawność umysłowa lub bariera językowa, które w ocenie badacza uniemożliwiłyby udział w badaniu.

Parametr		Grupa badana 1 (DDAVP 50 µg)	Grupa badana 2 (DDAVP 75 µg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		119	124	142
Wiek, średnia (SD) [lata]		60,8 (13,2)	60,1 (11,6)	60,8 (14,2)
Kategoria wiekowa, n (%)	<65 lat	62 (52,1)	64 (51,6)	74 (52,1)
	≥65 lat	57 (47,9)	60 (48,4)	68 (47,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,3 (4,77)	29,2 (4,79)	29,2 (5,25)
Rasa, n (%)	Kaukaska	99 (83,2)	99 (79,8)	112 (78,9)
	Czarna	18 (15,1)	22 (17,7)	27 (19,0)
	Inna	2 (1,7)	3 (2,4)	3 (2,1)
Liczba chorych	mniej niż 2 razy	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)

CS41 (publikacja Weiss 2013) [26]				
skategoryzowanych na podstawie częstości oddawania moczu w ciągu nocy, n (%)	2 – mniej niż 3 razy	71 (59,7)	60 (48,4)	73 (51,4)
	3 – mniej niż 4 razy	32 (26,9)	42 (33,9)	46 (32,4)
	4 – mniej niż 5 razy	11 (9,2)	17 (13,7)	19 (13,4)
	5 – mniej niż 6 razy	3 (2,5)	2 (1,6)	3 (2,1)
	6-7 razy	2 (1,7)	2 (1,6)	0 (0,0)
Liczbanocnych mikcji, średnia (SD)		2,88 (0,86)	2,99 (0,90)	2,90 (0,81)
Czas do pierwszej nocnej mikcji, średnia (SD) [minuty]		146 (53)	143 (56)	147 (58)
Liczba chorych skategoryzowanych na podstawie częstości oddawania moczu w ciągu dnia, n (%)	2 – mniej niż 4 razy	12 (10,2)	5 (4,0)	11 (7,7)
	4 – mniej niż 6 razy	55 (46,2)	55 (44,4)	61 (43,0)
	6 – mniej niż 8 razy	50 (42,0)	59 (47,6)	68 (47,9)
	8 razy i więcej	2 (1,7)	5 (4,0)	2 (1,4)
Liczba dziennych mikcji, średnia (SD)		5,66 (1,27)	5,77 (1,17)	5,63 (1,17)
Objętość moczu oddanego w ciągu nocy, średnia (SD) [ml]		607 (325)	647 (345)	620 (313)
Dwudziestoczwierogodzinna objętość moczu, średnia (SD) [ml]		1 373 (636)	1 447 (624)	1 360 (621)
Liczba chorych z nocną poliurią, n (%) [^]		100 (84,0)	107 (86,3)	127 (89,4)
Objętość przyjmowanych płynów, średnia (SD) [ml/kg/24 godz.]		13,4 (7,46)	13,9 (7,14)	13,4 (6,96)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: desmopresyna w dawce 50 µg lub 75 µg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo, raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <p>Dozwolone było przyjmowanie alfa-antagonistów i/lub leków antymuskarynowych, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące.</p> <p>Chorzy zostali zobligowani do picia tylko tyle by zaspokoić pragnienie (z wyłączeniem napojów moczopędnych, takich jak kawa i inne napoje z kofeiną, herbata oraz alkoholu) opróżniania pęcherza przed snem.</p> <p>Ponadto, chorzy przyjmowali m.in. środki modyfikujące stężenie lipidów, witaminy, leki działające na układ renina-angiotensyna, przeciwzakrzepowe, urologiczne (w tym np. spazmolityki, preparaty stosowane w zaburzeniach erekcji i leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego), przeciwzapalne i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana średniej liczby nocnych mikcji (w tym analiza danych wzdłużnych oceniana jako pierwszorzędowy punkt końcowy); ⊗ nokturia nieuciążliwa; ⊗ odpowiedź na leczenie – redukcja średniej liczby nocnych mikcji (w tym analiza danych wzdłużnych oceniana jako pierwszorzędowy punkt końcowy); ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu; ⊗ zmiana średniej objętości diurezy nocnej oraz całkowitej; ⊗ ocena jakości życia za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL – eksploracyjny punkt końcowy; ⊗ samodzielna ocena jakości snu – eksploracyjny punkt końcowy; ⊗ ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. <i>workproductivity and activityimpairment</i>) – eksploracyjny punkt końcowy; 				

CS41 (publikacja Weiss 2013) [26]

⊕ profil bezpieczeństwa.

^ na podstawie indeksu nocnej poliurii (nocna objętość moczu/dwudziestoczerogodzinna objętość moczu) równego bądź większego niż 33%

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 40.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abrams 2002 [36]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Ali 2004 [37]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawce 0,1 mg.
<i>Asplund 2007 [38]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawkach od 0,1 mg do 0,4 mg.
<i>Asplund 2005 [39]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej w dawce 0,04 mg.
<i>Avulova 2011 [40]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Cvetković 2005 [41]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Denys 2017 [42]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Fischer 2015 [43]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Friedman 2013 [44]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Hashim 2008 [45]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg lub 0,8 mg.
<i>Hashim 2007 [46]</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu systematycznego włączono badania dotyczące desmopresyny w postaci doustnej w dawce 0,2 mg oraz w postaci donosowej.
<i>Jennum 2002 [47]</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja jest opracowaniem pogładowym. Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2mg lub 0,4 mg.
<i>Kurtzman 2016 [48]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Lundgren 2004 [49]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Miller 2000 [50]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawce z przedziału od 0,1 mg do 0,4 mg.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Park 2013 [51]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Rao 2016 [52]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Raskolnikov 2014 [53]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Rothschild 2013 [54]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Siracusano 2015 [55]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Smith 2013 [56]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci dyspergowalnych w jamie ustnej tabletek w dawkach z przedziału od 25 µg do 100 µg, dla których wyniki podano łącznie.
<i>Steers 2011 [57]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w dawce 0,1 mg.
<i>Tsakamoto 2012 [58]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>vanDoorn 2012 [59]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>VandeWalle 2007 [60]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook). Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawce z przedziału od 0,2 mg do 0,6 mg.
<i>Weatherall 2004 [61]</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu systematycznego włączono badania dotyczące desmopresyny w postaci donosowej oraz doustnej w dawce innej niż określona w protokole (badania <i>Asplund 1998, Asplund 1998, Mattiasson 2002, Kuo 2002, Rembratt 2003</i>).
<i>Weiss 2014 [62]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (<4/5 wg kryteriów Cook).
<i>Weiss 2011 [63]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak informacji o dawkach i drogach podania desmopresyny. Publikacja jest wtórną analizą częstości występowania nocnej poliurii w badaniach <i>NOCTOPUS</i> i <i>Weiss 2010</i> .
<i>Zong 2012 [64]</i>	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w dawkach z przedziału od 0,1 mg do 0,4 mg.

Tabela 41.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Asplund 1999</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci donosowej lub doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg. Wyniki przedstawiono łącznie, bez względu na płeć.
<i>Asplund 1993</i> [66]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci donosowej w dawce 40 µg.
<i>Bae 2013</i> [67]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg lub 0,2 mg. Wyniki dla obu dawek przedstawiono łącznie.
<i>Berges 2014</i> [68]	Niewłaściwa interwencja	Tylko jeden chory (0,8%) stosował desmopresynę w dawce 50 µg. Pozostali chorzy stosowali badany lek w postaci tabletek w dawkach od 0,1 mg do 0,4 mg.
<i>Bliwise 2014</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Analizowano desmopresynę w postaci dyspergowalnych w jamie ustnej tabletek w dawkach 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg, a wyniki przedstawiono łącznie - bez podziału na dawkę czy płeć.
<i>Callreus 2007</i> [70]	Niewłaściwa interwencja	Oszacowane dzienne dawki desmopresyny w rejestrze to 25 µg (donosowo) i 400 µg (doustnie).
<i>Callreus 2005</i> [71]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach od 0,1 mg do 0,2 mg. Jeden chory przyjmował desmopresynę w postaci donosowej.
<i>Chen 2016</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Analizowano desmopresynę w politerapii w postaci doustnej w dawkach 0,05 mg; 0,10 mg; 0,15 mg lub 0,20 mg. W badaniu wzięli udział mężczyźni chorzy na nokturię z nocną poliurią lub bez. Wyniki podano łącznie.
<i>Cho 2014</i> [73]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg lub 0,2 mg.
<i>Choi 2015</i> [74]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,3 mg.
<i>Comiter 2011</i> [75]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawce 0,1 mg.
<i>Eckeford 1995</i> [76]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci donosowej w dawkach 20 µg, 40 µg lub 60 µg. W badaniu wzięło udział 8 chorych.
<i>Hilton 1983</i> [77]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci donosowej w dawce 20 µg.
<i>Ho 2005</i> [78]	Niewłaściwa populacja	W badaniu wzięli udział starsi mężczyźni chorzy na nokturię bez nocnej poliurii. Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,3 mg (średnia dawka 0,104 mg).
<i>Holm-Larsen 2014</i> [79]	Niewłaściwy punkt końcowy	Celem badania była walidacja dzienniczka mikcji.
<i>Jeong 2013</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawce 0,1 mg lub 0,2 mg.
<i>Johnson 2003</i> [81]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci donosowej

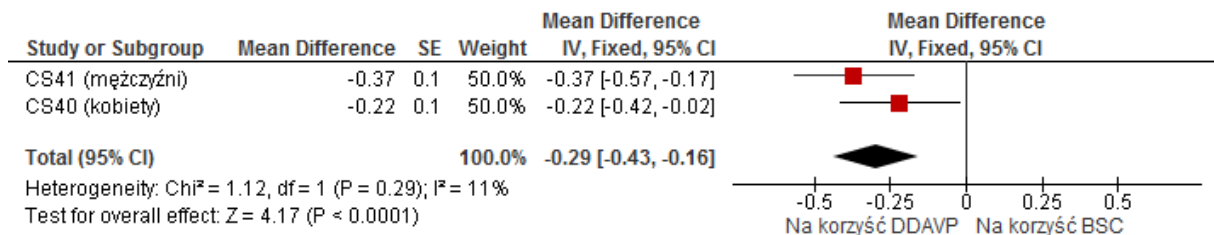
Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		w dawce 20 µg oraz wazopresynę w postaci pozajelitowej.
<i>Johnson 2007</i> [82]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Juul 2016a</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach z przedziału od 10 µg do 100 µg, a wyniki podano łącznie, bez względu na dawkę.
<i>Juul 2014</i> [84]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych na ośrodkową moczówkę prostą. Analizowano desmopresynę w różnych postaciach i dawkach, a wyniki podano łącznie.
<i>Lee 2010</i> [85]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Ljung 2008</i> [86]	Niewłaściwa interwencja	Oszacowane dzienne dawki desmopresyny w rejestrze to 25 µg (donosowo) i 400 µg (doustnie).
<i>Lose 2003</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Lose 2004</i> [88]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Murphy 2011</i> [89]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawce 0,1 mg.
<i>Rembratt 2006</i> [90]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci doustnej w dawkach 0,1 mg, 0,2 mg lub 0,4 mg.
<i>Tubridy 1999</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę w postaci donosowej i doustnej w dawce 0,1 mg. Doustnie lek przyjmowała tylko jedna chora.
<i>Valiquette 1996</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	Analizowano desmopresynę postaci donosowej w dawce 10 µg.
<i>Yoong 2005</i> [93]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji o dawce desmopresyny podawanej doustnie.

7.8. Wyniki metaanaliz zaprezentowane za pomocą wykresów typu drzewkowego

7.8.1. Ocena liczby nocnych mikcji

Rysunek 8.

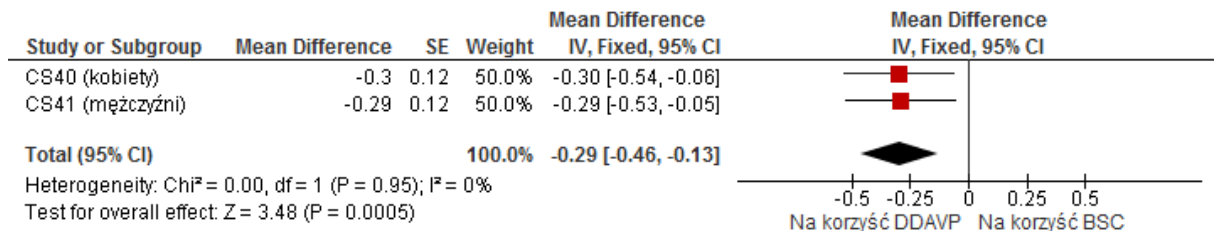
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji – I-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 9.

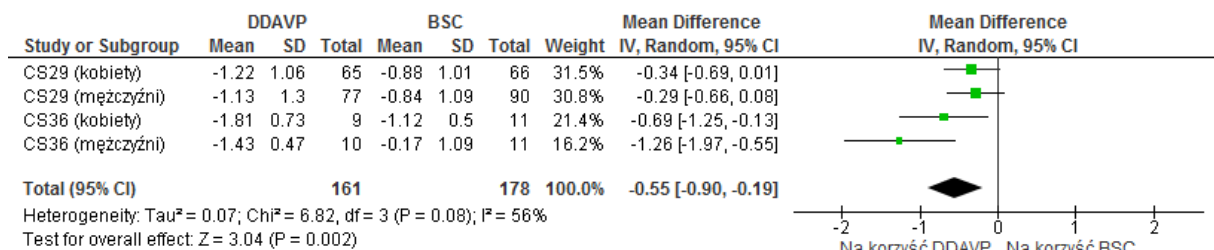
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji – II-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy*



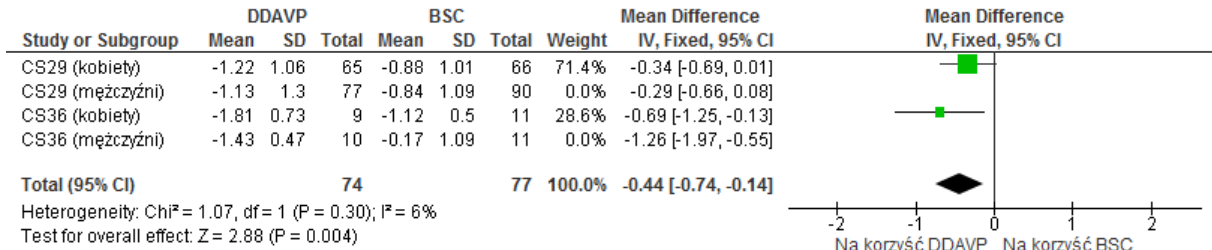
*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 10.

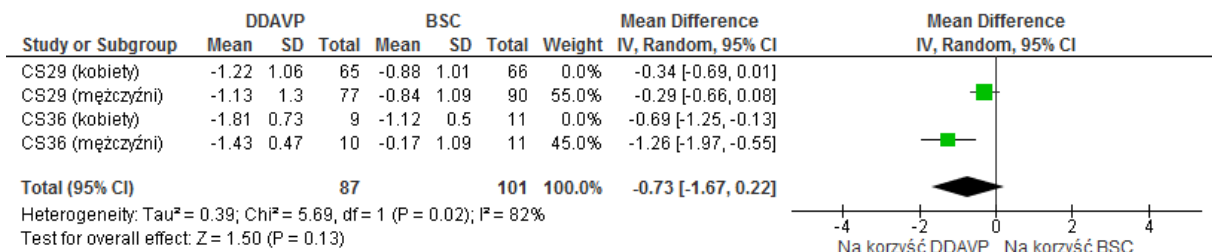
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji w czasie 1 miesiąca



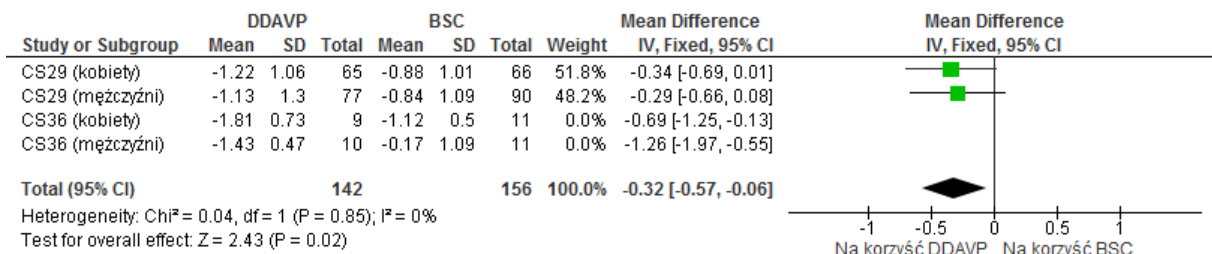
Rysunek 11.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (kobiety) w czasie 1 miesiąca



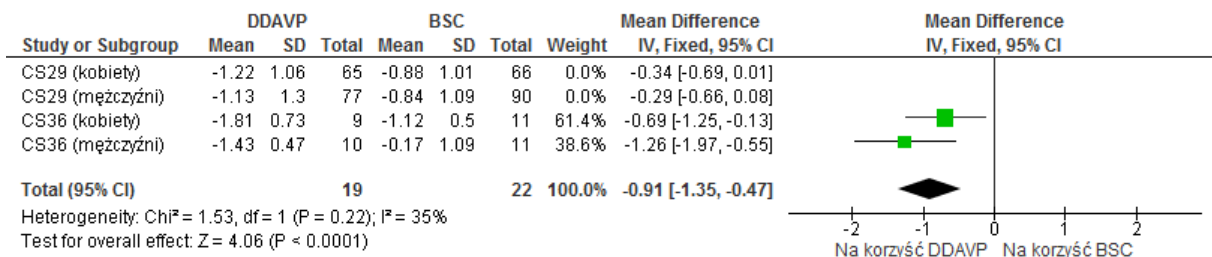
Rysunek 12.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (mężczyźni) w czasie 1 miesiąca



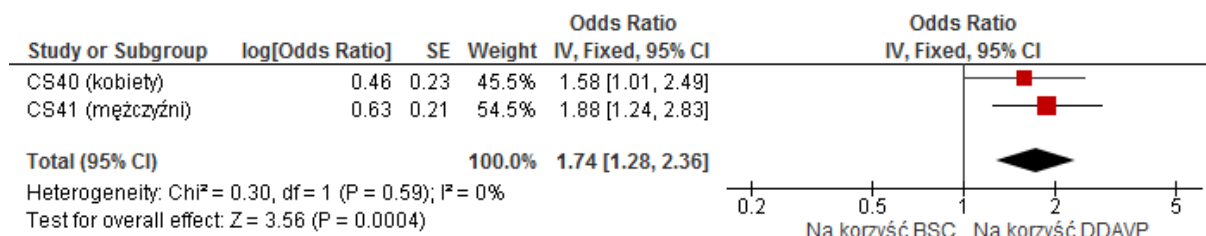
Rysunek 13.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (badanie CS29) w czasie 1 miesiąca



Rysunek 14.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (badanie CS36) w czasie 1 miesiąca



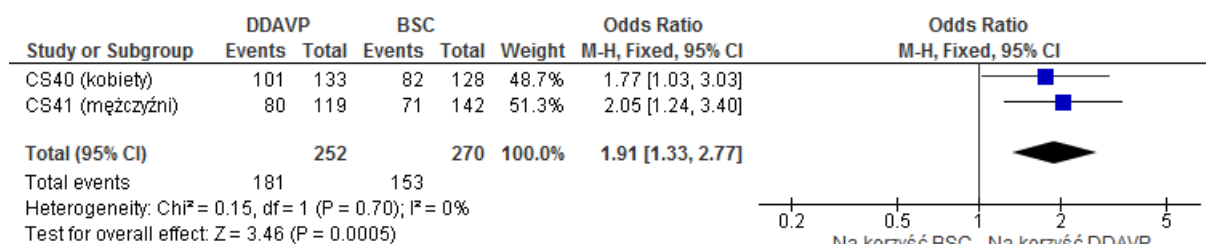
Rysunek 15.
Metaanaliza danych dla redukcji liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa)*



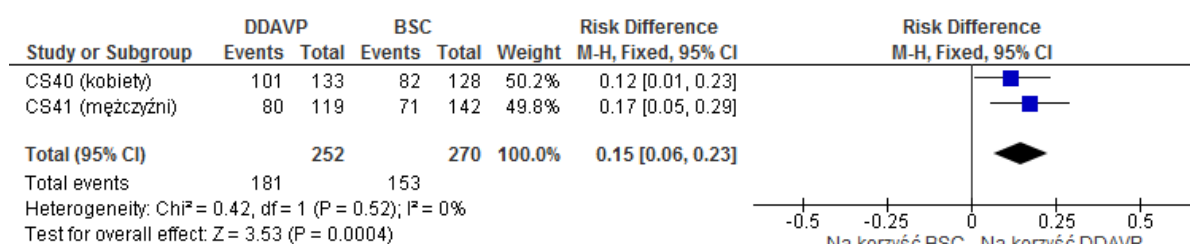
*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład skośny

7.8.2. Odpowiedź na leczenie

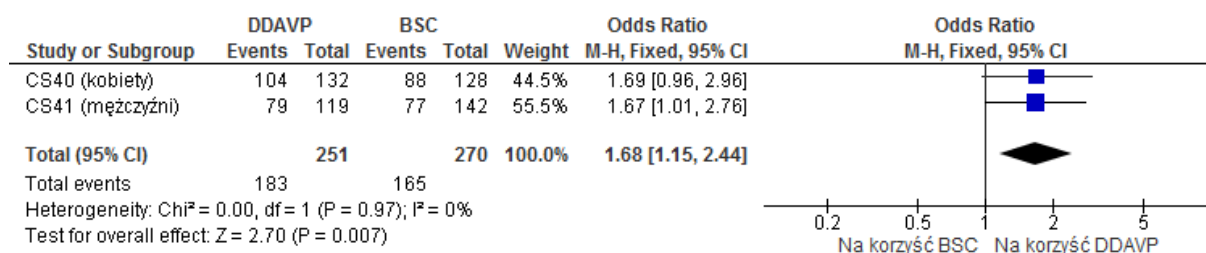
Rysunek 16.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – I-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr OR



Rysunek 17.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – I-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr RD



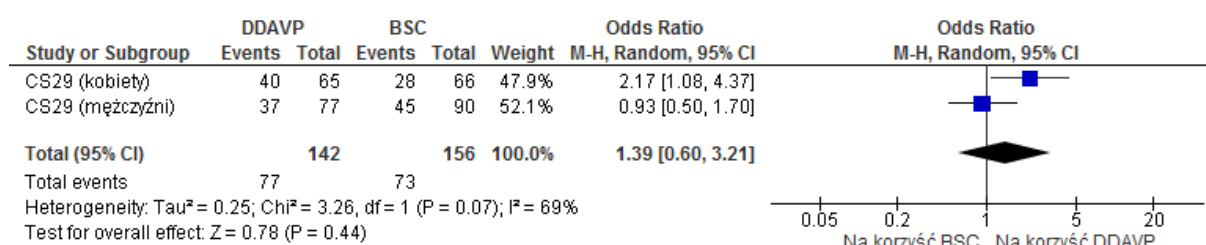
Rysunek 18.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – II-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr OR



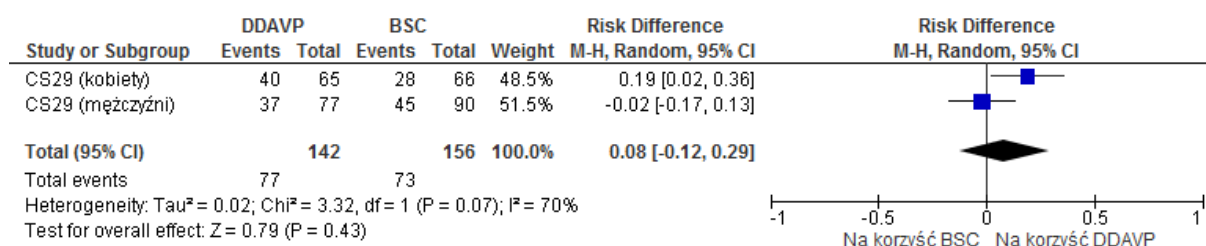
Rysunek 19.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 33\%$) – II-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr RD



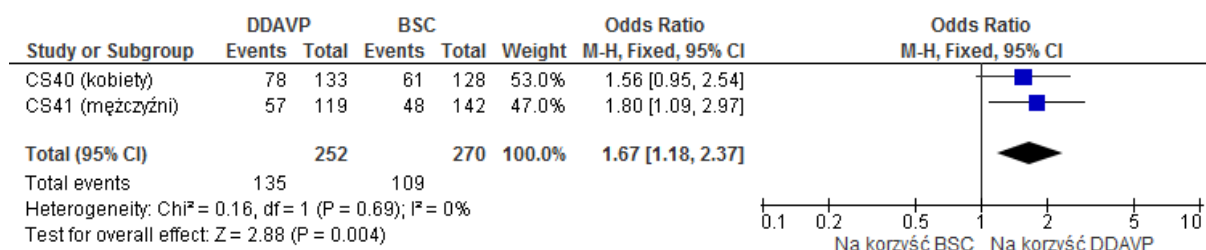
Rysunek 20.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 33\%$) w czasie 1 miesiąca, parametr OR



Rysunek 21.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 33\%$) w czasie 1 miesiąca, parametr RD

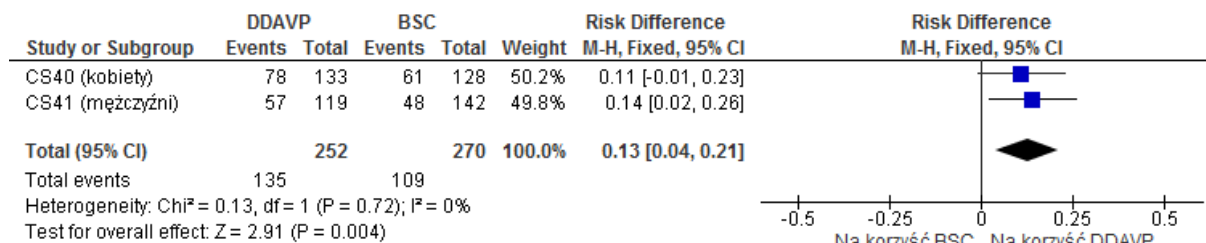


Rysunek 22.
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr OR



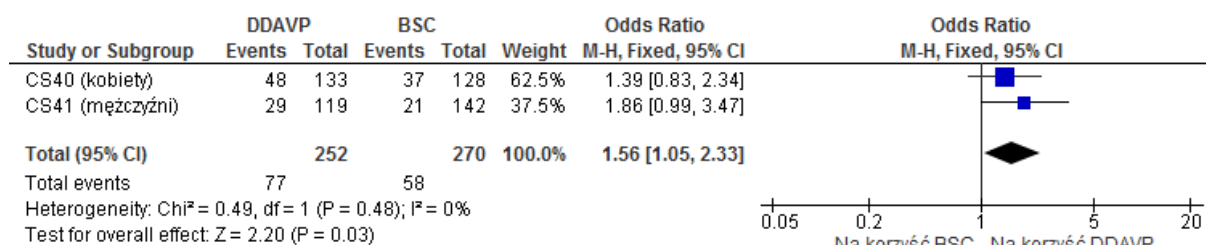
Rysunek 23.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥50%) w czasie 3 miesięcy, parametr RD



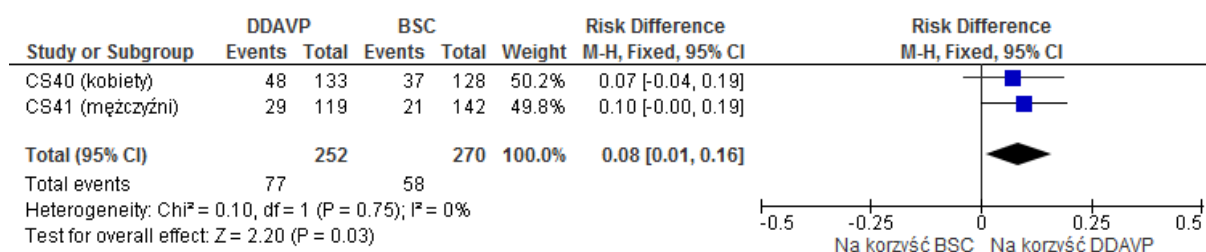
Rysunek 24.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥66%) w czasie 3 miesięcy, parametr OR



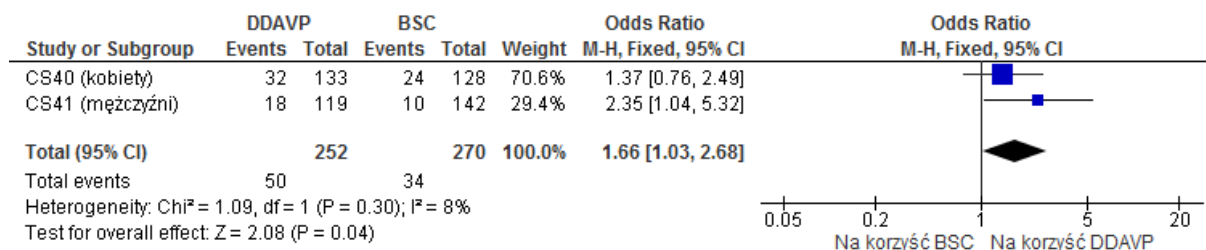
Rysunek 25.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥66%) w czasie 3 miesięcy, parametr RD



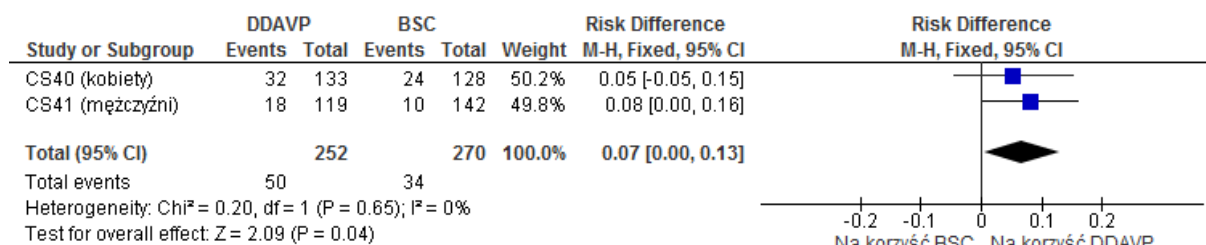
Rysunek 26.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥75%) w czasie 3 miesięcy, parametr OR



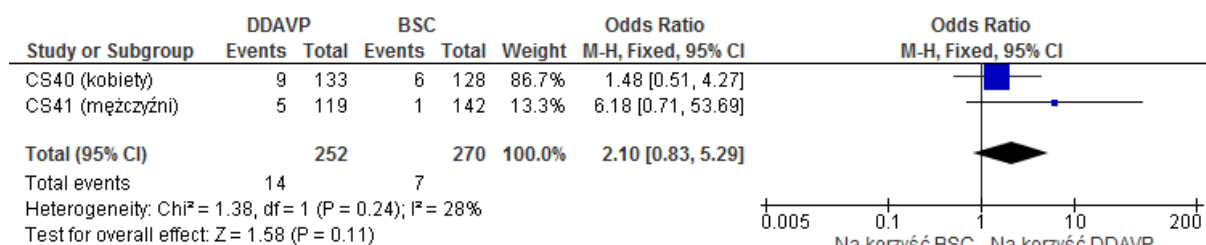
Rysunek 27.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 75\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr RD



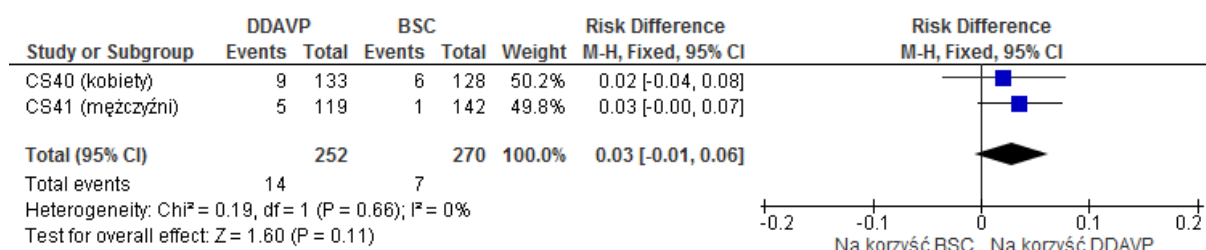
Rysunek 28.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (100%) w czasie 3 miesięcy, parametr OR



Rysunek 29.

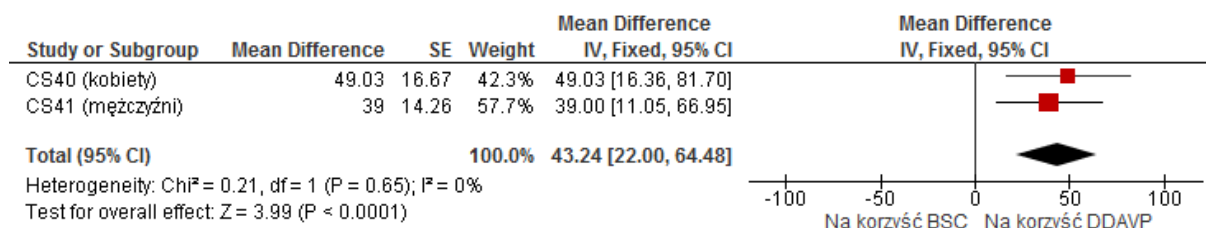
Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (100%) w czasie 3 miesięcy, parametr RD



7.8.3. Czas nieprzerwanego pierwszego snu

Rysunek 30.

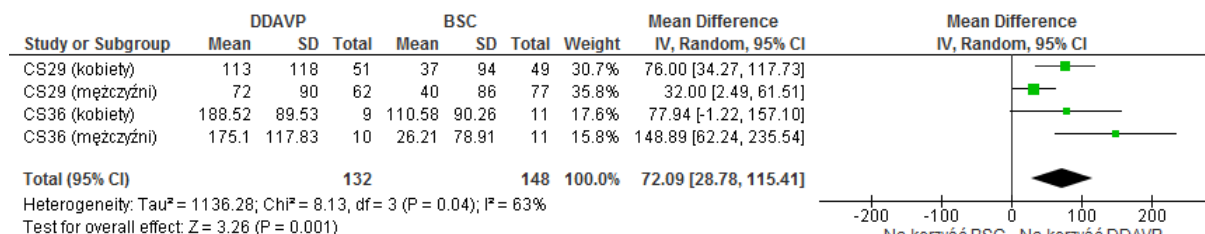
Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 3 miesięcy



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

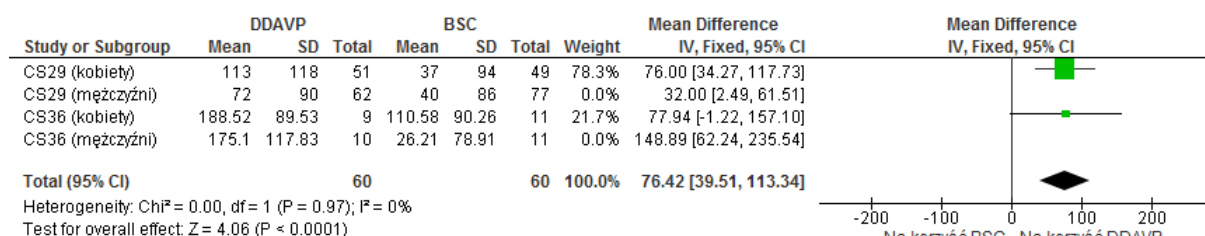
Rysunek 31.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca



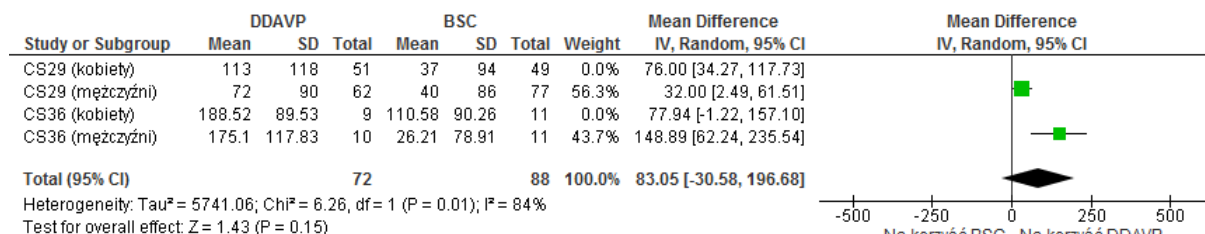
Rysunek 32.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (kobiety)



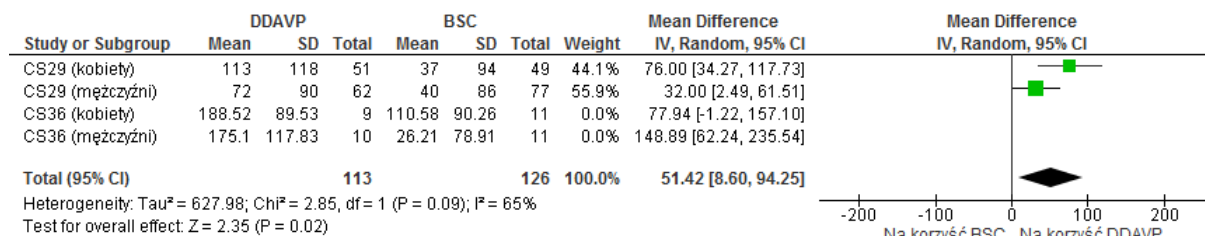
Rysunek 33.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (mężczyźni)

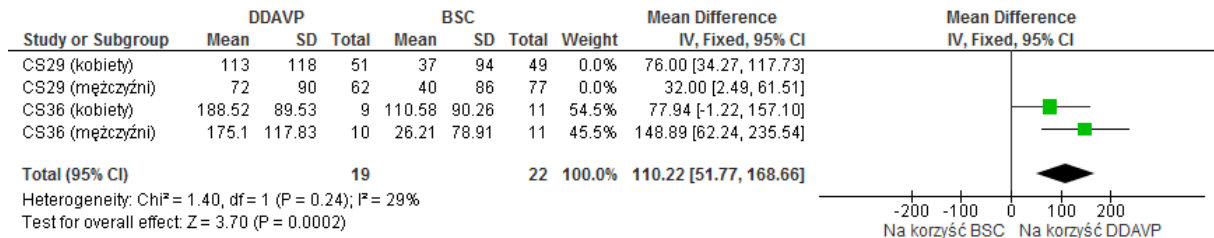


Rysunek 34.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (badanie CS29)

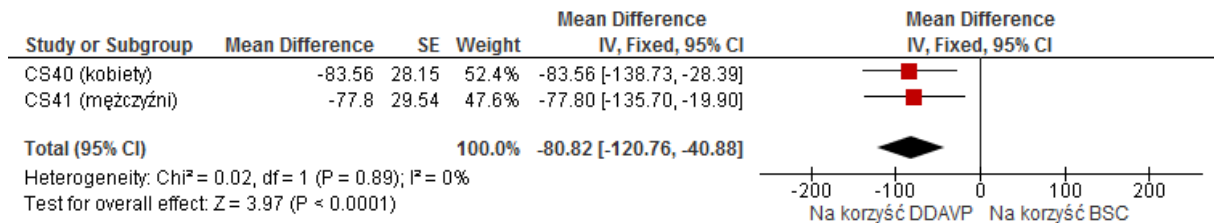


Rysunek 35.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (badanie CS36)



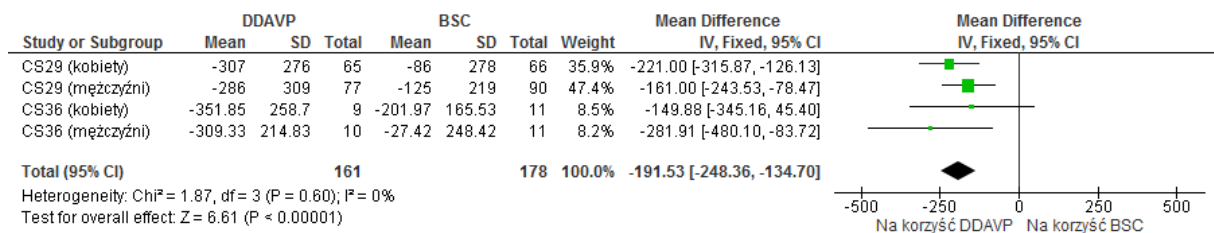
7.8.4. Ocena diurezy

Rysunek 36.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 3 miesięcy*

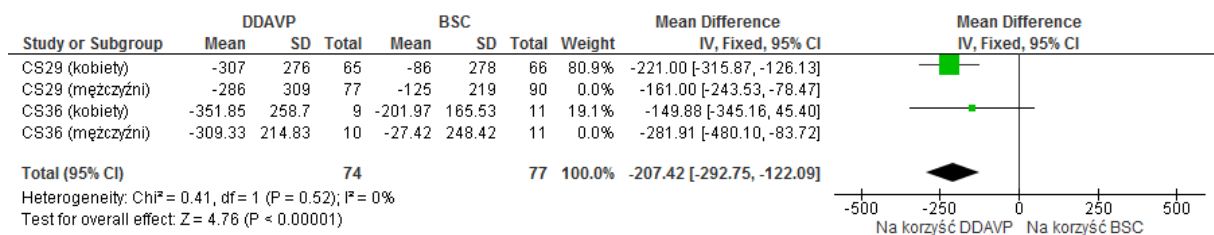


*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

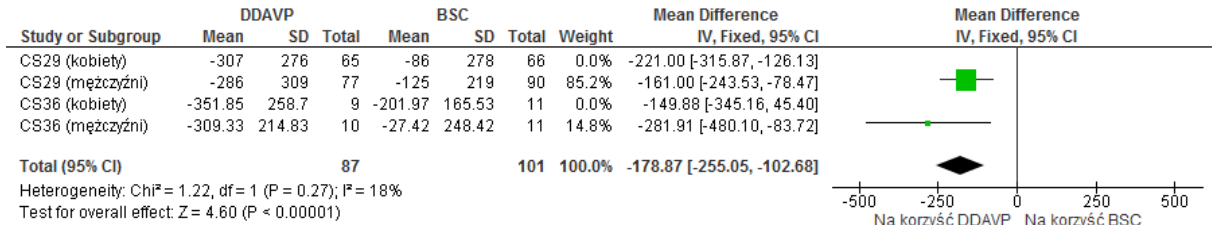
Rysunek 37.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca



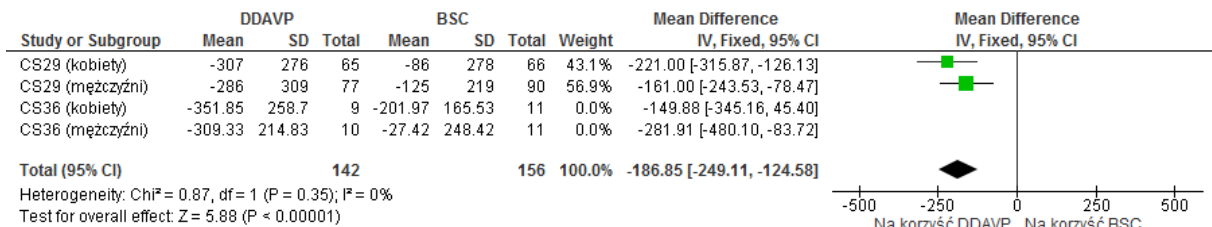
Rysunek 38.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (kobiety)



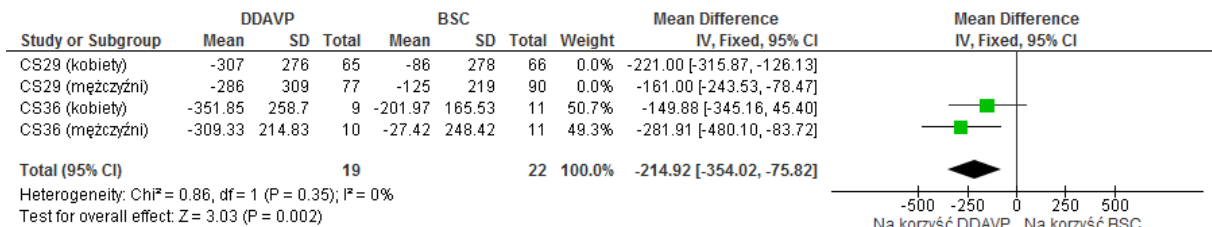
Rysunek 39.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (mężczyźni)



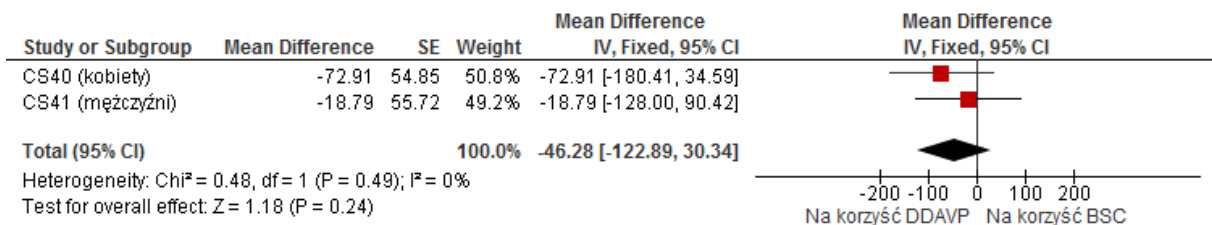
Rysunek 40.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (badanie CS29)



Rysunek 41.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (badanie CS36)

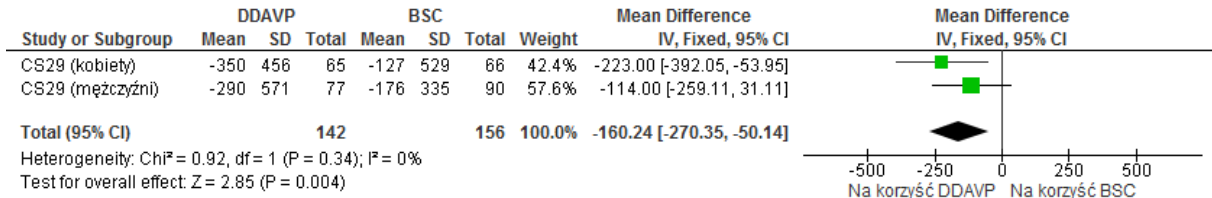


Rysunek 42.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy całkowitej w czasie 3 miesięcy

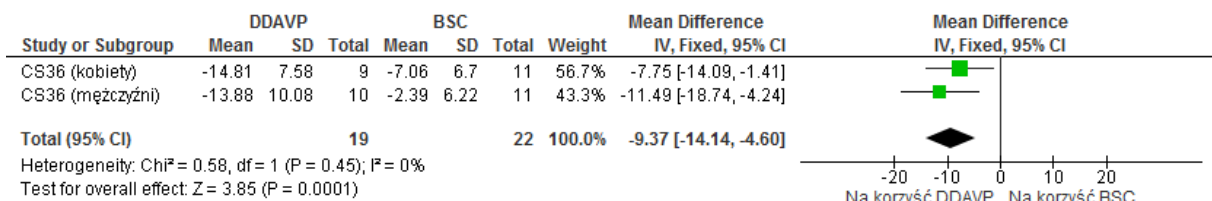


*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 43.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy całkowitej w czasie 1 miesiąca

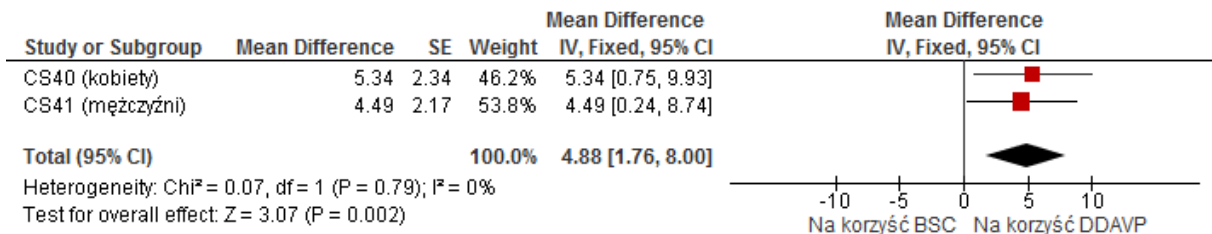


Rysunek 44.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany NPI



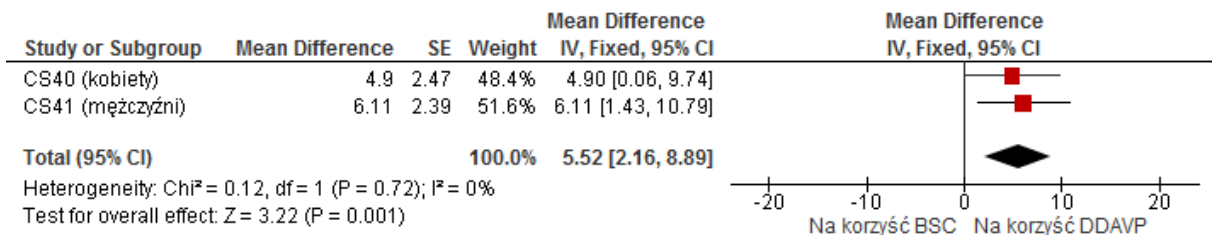
7.8.5. Jakość życia

Rysunek 45.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, ocena ogółem)*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

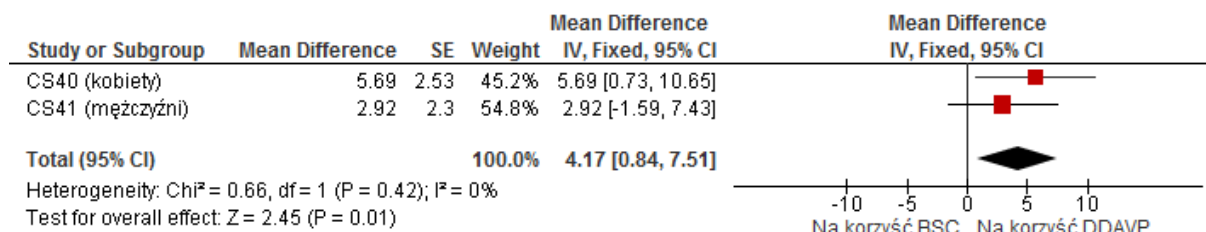
Rysunek 46.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, domena związana ze snem i energią w ciągu dnia)*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 47.

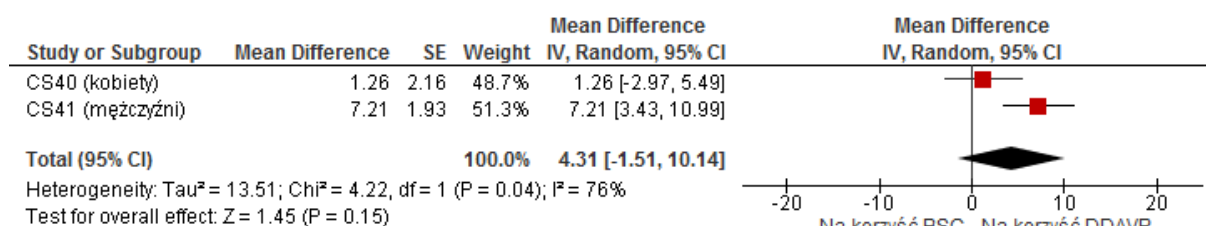
Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, domena związana z obawami)*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 48.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, domena związana z oceną ogólną)*

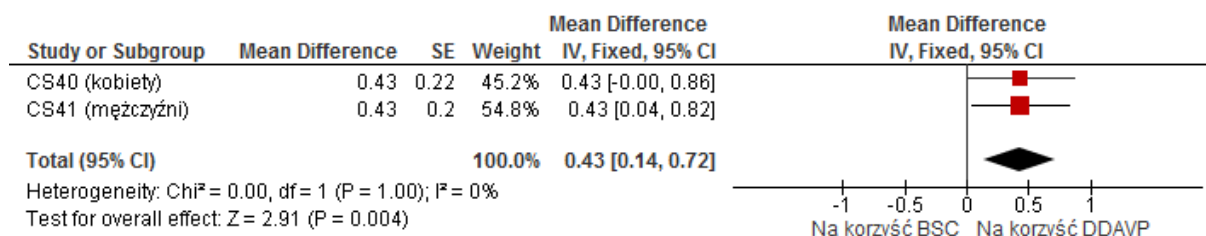


*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

7.8.6. Jakość snu

Rysunek 49.

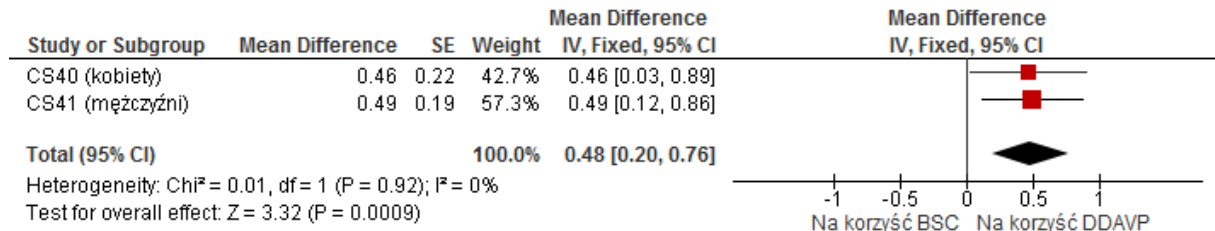
Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości snu (Odpowiedź na pytanie: „Jak się teraz czujesz?”)*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 50.

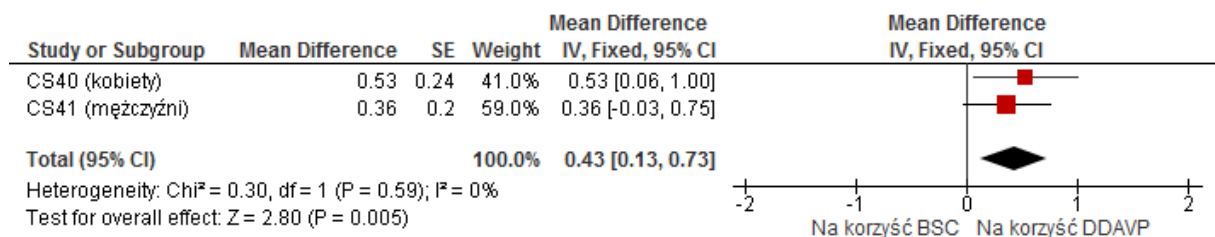
Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości snu (Odpowiedź na pytanie: „Jak wypoczęty się czujesz?”)*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 51.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości snu (Odpowiedź na pytanie: „Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?”)*

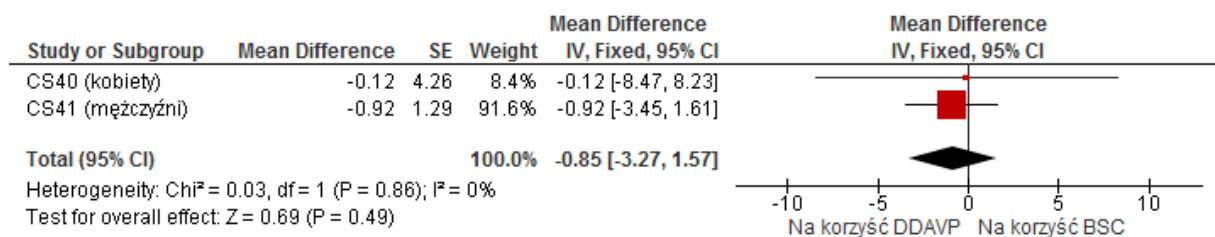


*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

7.8.7. WPAI

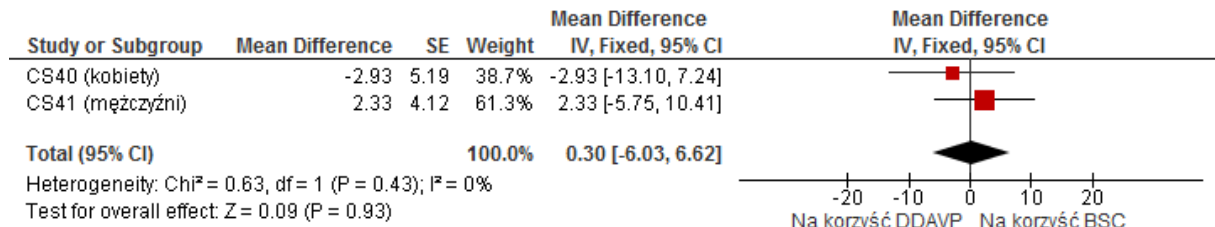
Rysunek 52.

Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika absenteizmu*



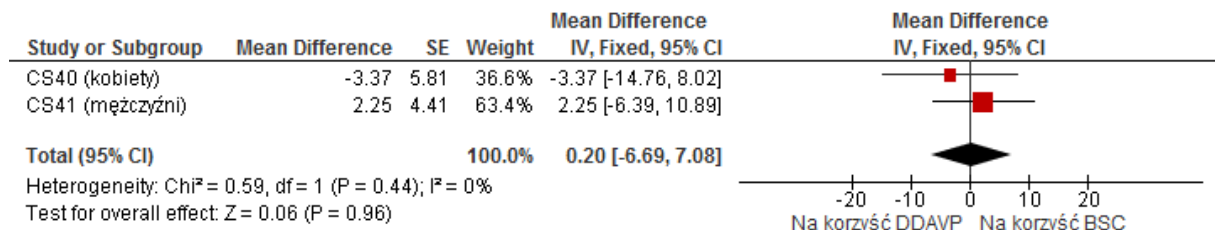
*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 53.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika prezenteizmu*



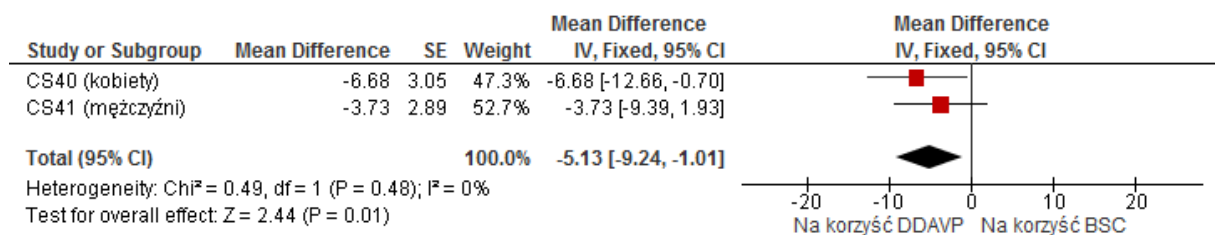
*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 54.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika pogorszenia wydajności pracy*



*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

Rysunek 55.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności*

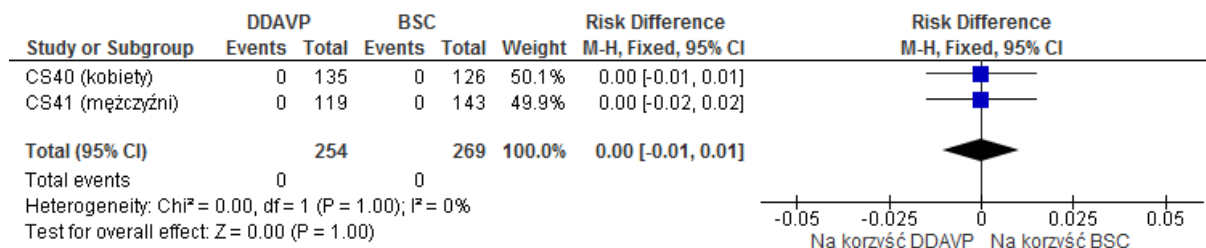


*SE obliczono zakładając, że zmienna ma rozkład normalny

7.8.8. Częstość występowania zgonów

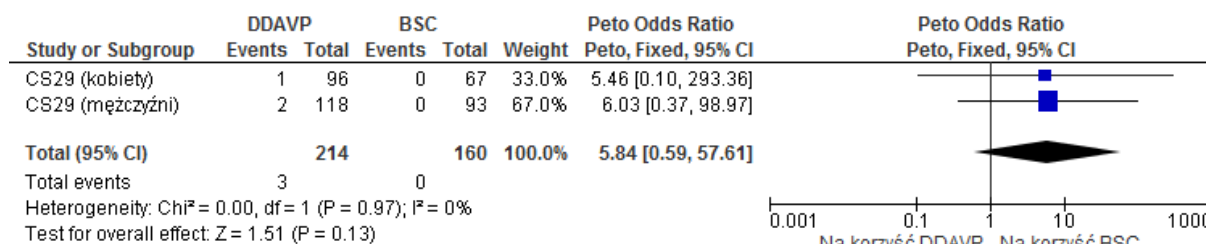
Rysunek 56.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zgonów w czasie 3 miesięcy, parametr RD



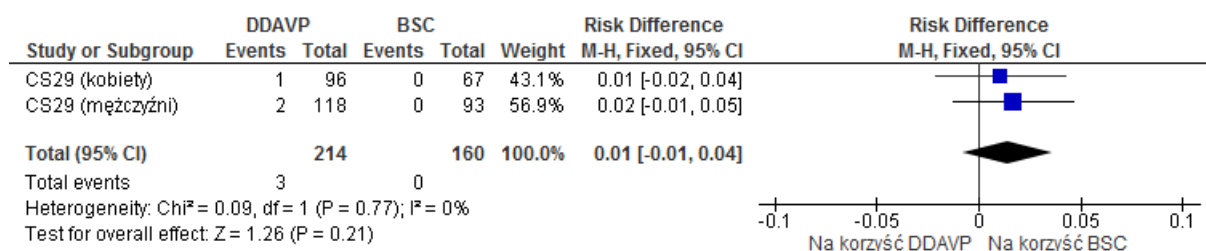
Rysunek 57.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zgonów w czasie 1 miesiąca, parametr OR



Rysunek 58.

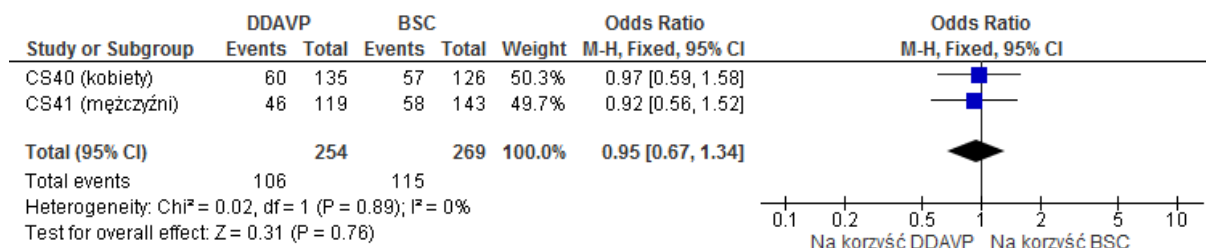
Metaanaliza danych dla częstości występowania zgonów w czasie 1 miesiąca, parametr RD



7.8.9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Rysunek 59.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy, parametr OR



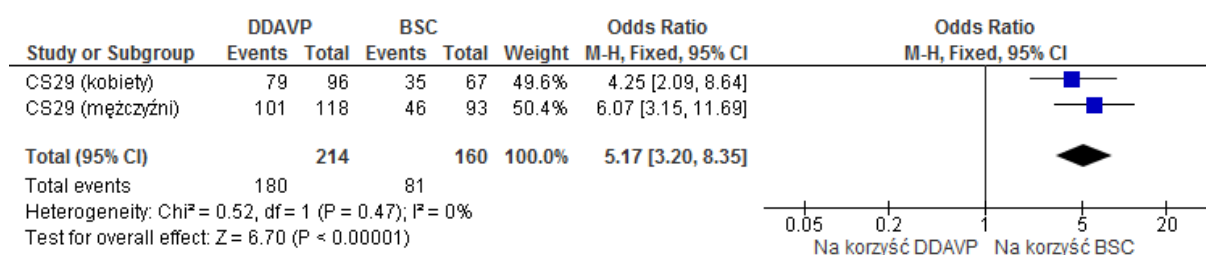
Rysunek 60.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy, parametr RD



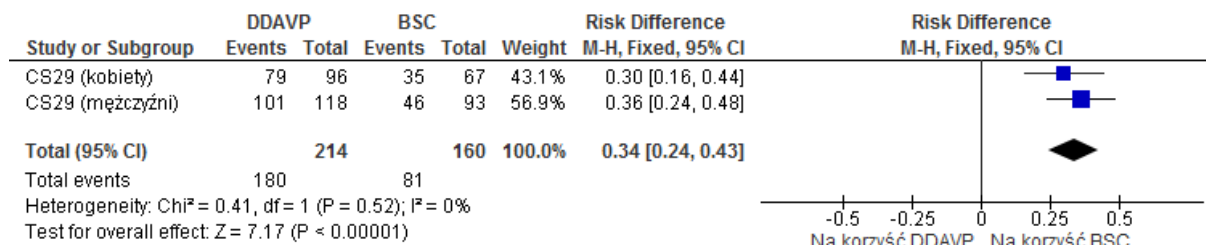
Rysunek 61.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 1 miesiąca, parametr OR



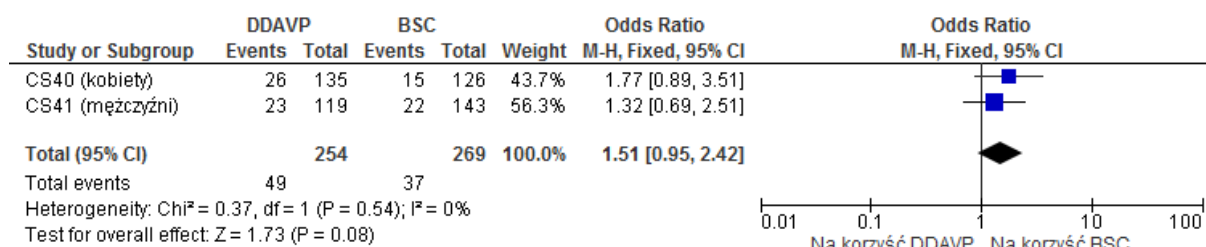
Rysunek 62.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 1 miesiąca, parametr RD



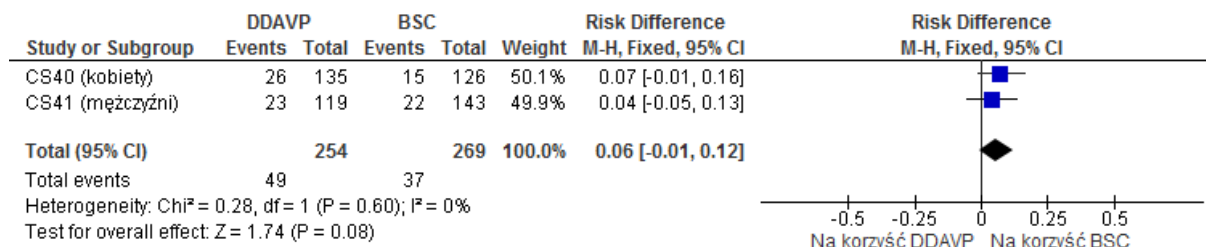
Rysunek 63.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr OR



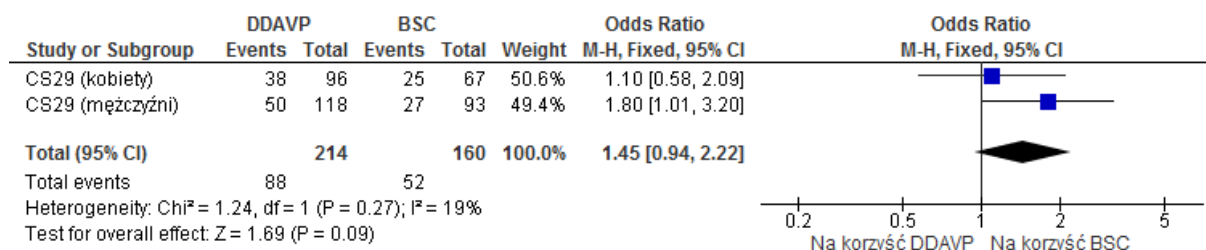
Rysunek 64.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr RD



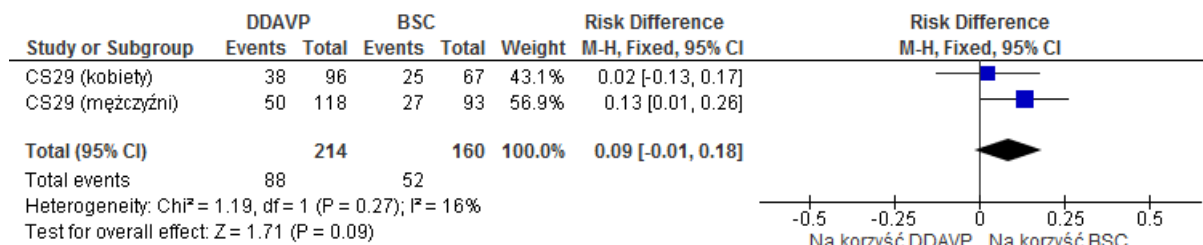
Rysunek 65.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 1 miesiąca, parametr OR



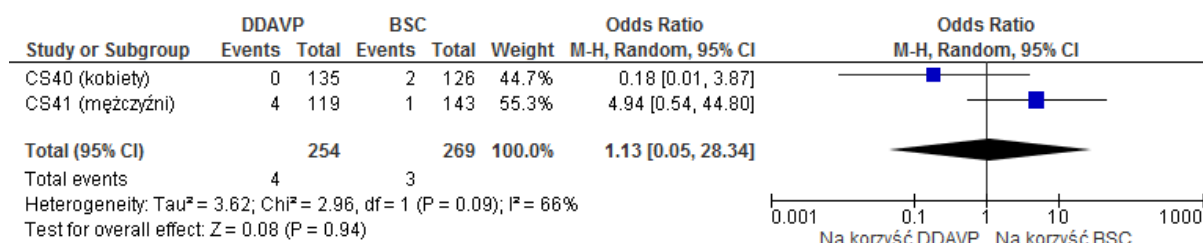
Rysunek 66.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 1 miesiąca, parametr RD



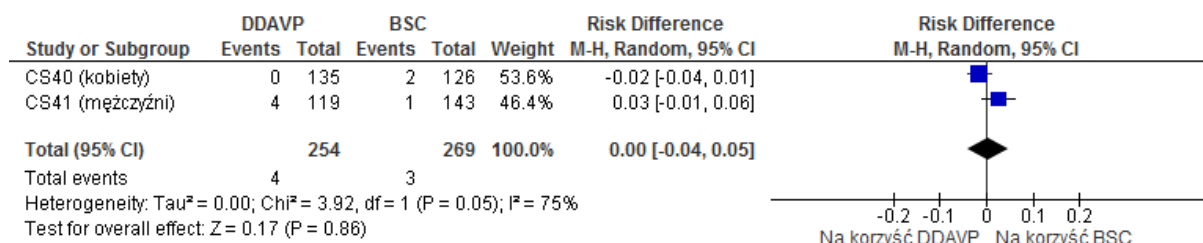
Rysunek 67.

Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 3 miesięcy, parametr OR



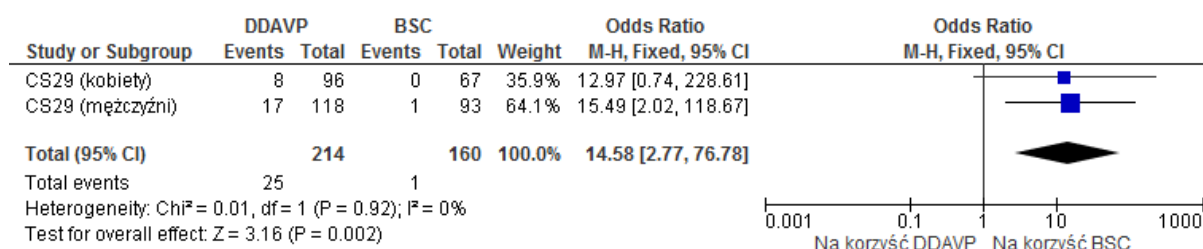
Rysunek 68.

Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 3 miesięcy, parametr RD



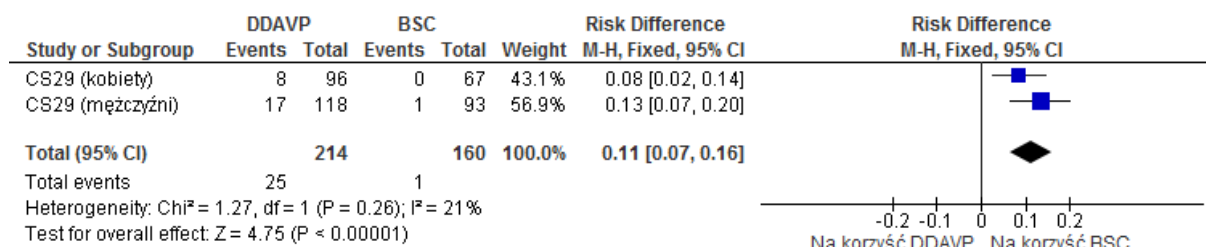
Rysunek 69.

Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 1 miesiąca, parametr OR



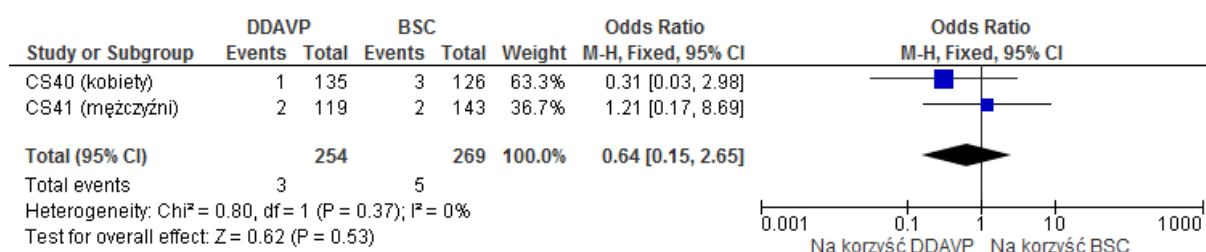
Rysunek 70.

Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 1 miesiąca, parametr RD



Rysunek 71.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy, parametr OR



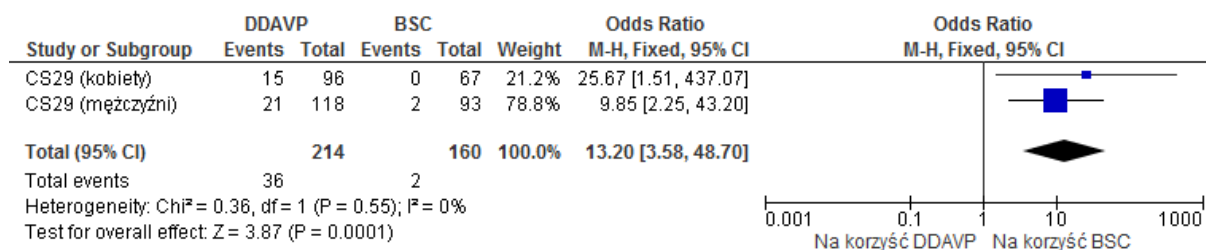
Rysunek 72.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy, parametr RD



Rysunek 73.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 1 miesiąca, parametr OR



Rysunek 74.

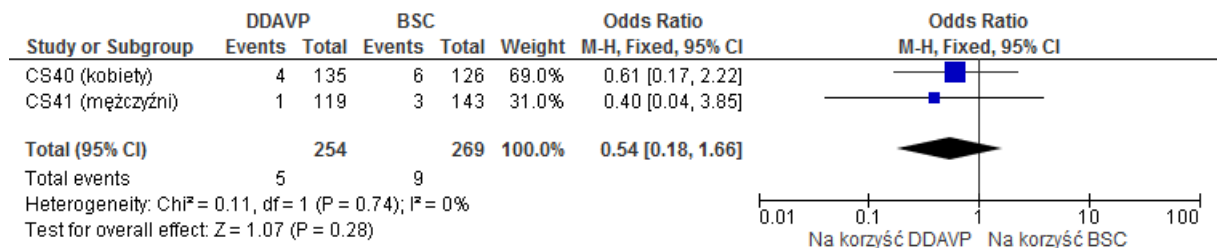
Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 1 miesiąca, parametr RD



7.8.10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją MedDRA

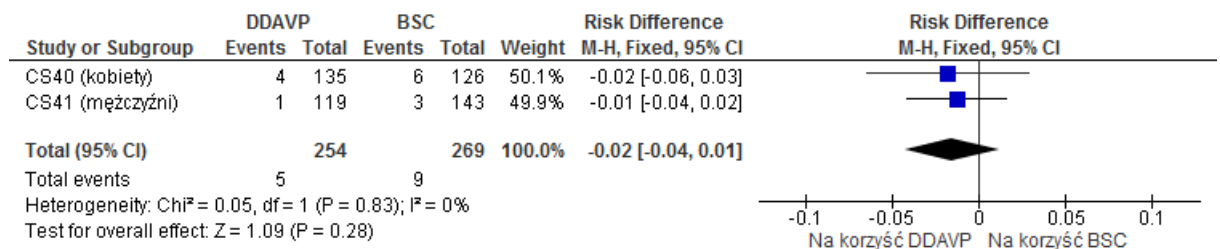
Rysunek 75.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, parametr OR



Rysunek 76.

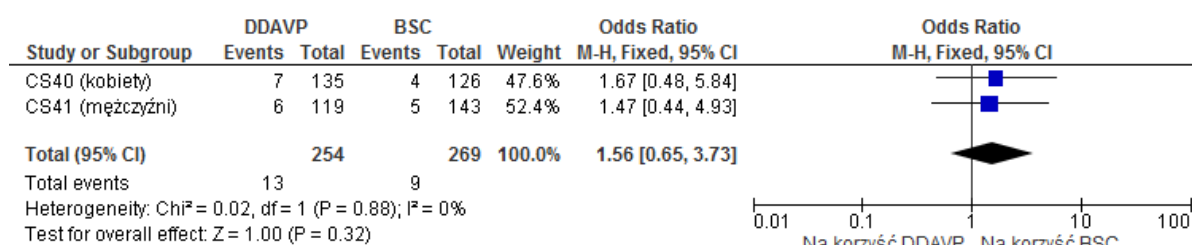
Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, parametr RD



Rysunek 77.
Metaanaliza danych dla częstości występowania senności możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr RD



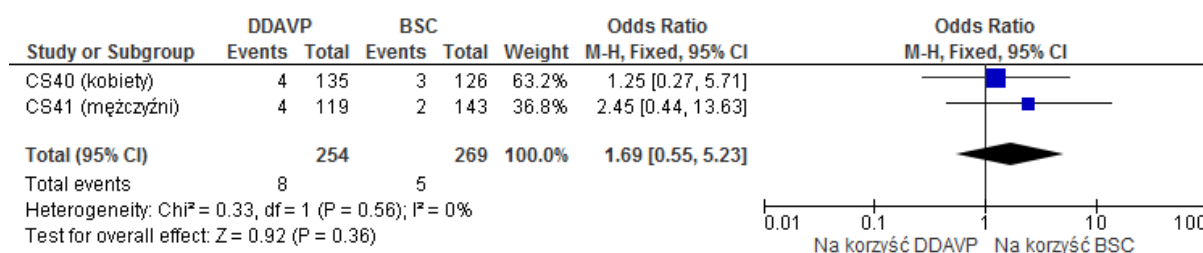
Rysunek 78.
Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy, parametr OR



Rysunek 79.
Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy, parametr RD

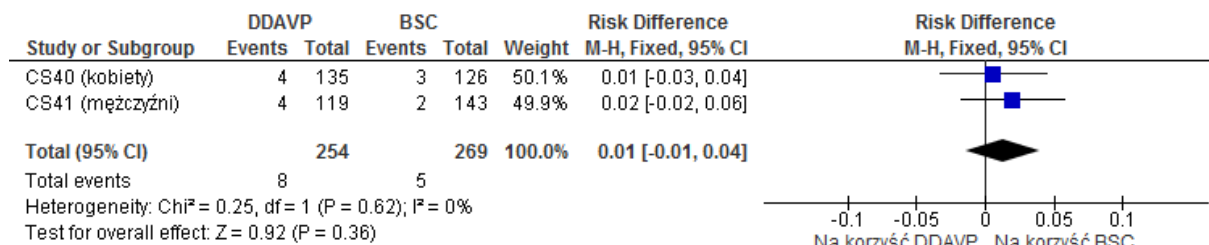


Rysunek 80.
Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr OR



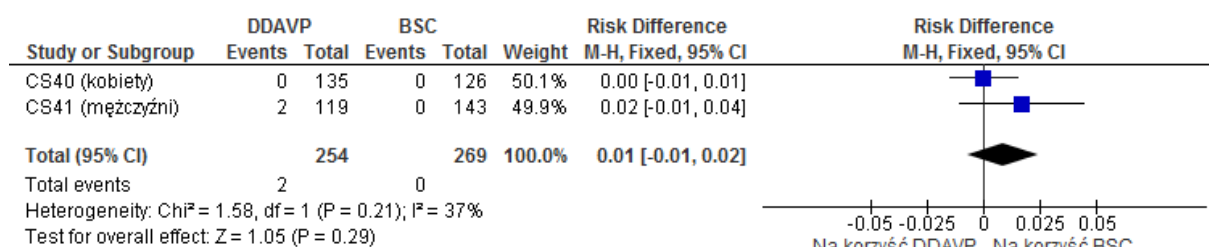
Rysunek 81.

Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy możliwe lub prawdopodobnie związanego z leczeniem, parametr RD



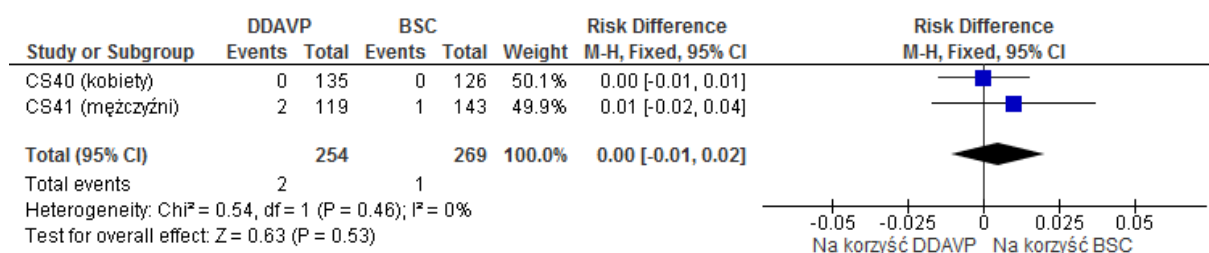
Rysunek 82.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zaburzeń snu możliwe lub prawdopodobnie związanych z leczeniem, parametr RD



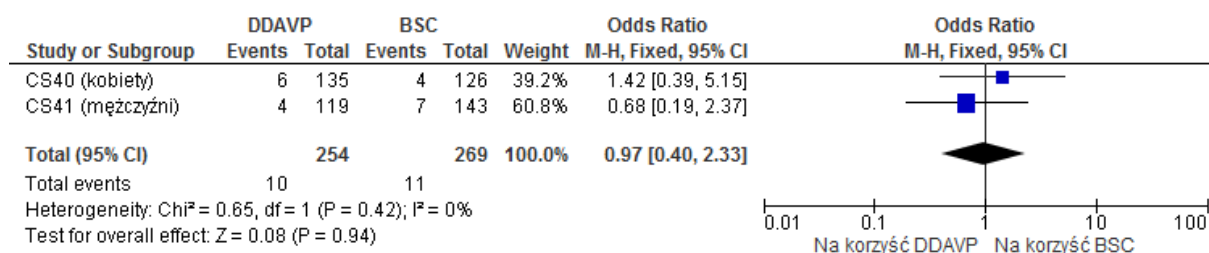
Rysunek 83.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zawrotów głowy możliwe lub prawdopodobnie związanych z leczeniem, parametr RD

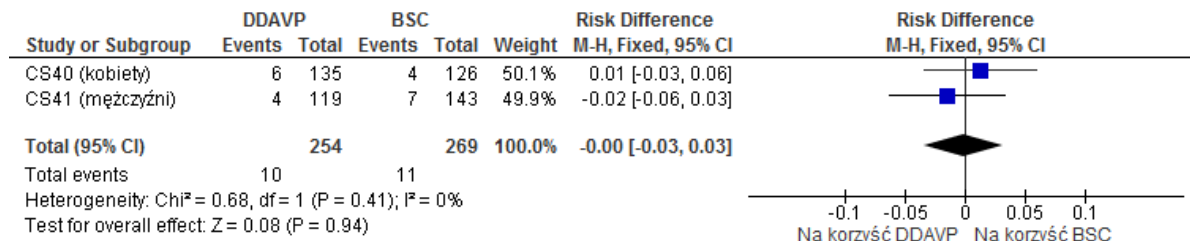


Rysunek 84.

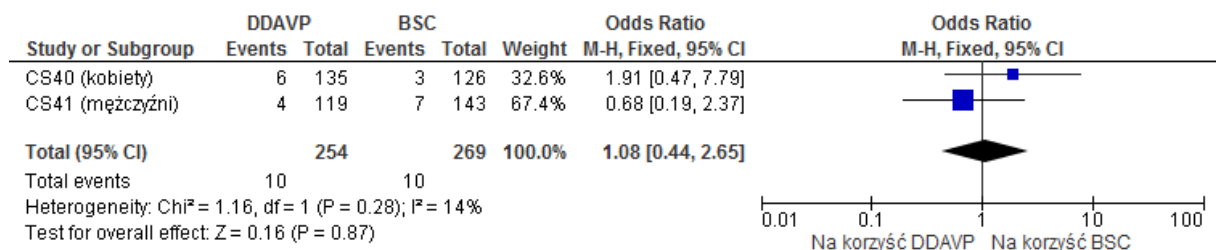
Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach, parametr OR



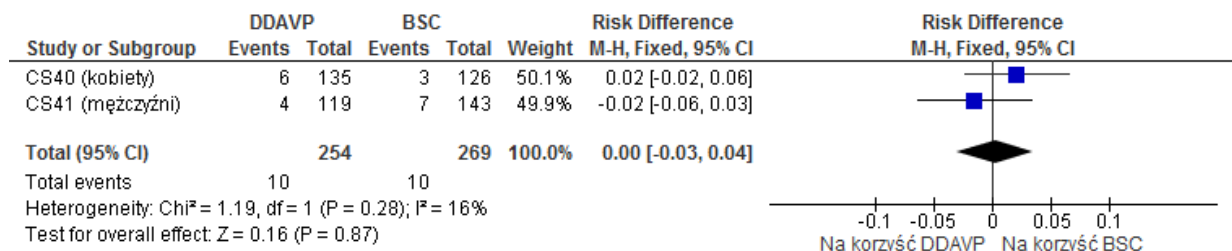
Rysunek 85.
Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach, parametr RD



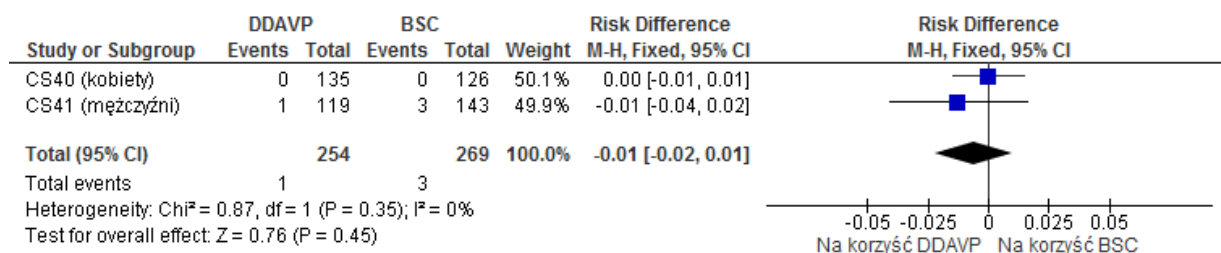
Rysunek 86.
Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach możliwe lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr OR



Rysunek 87.
Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach możliwe lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr RD

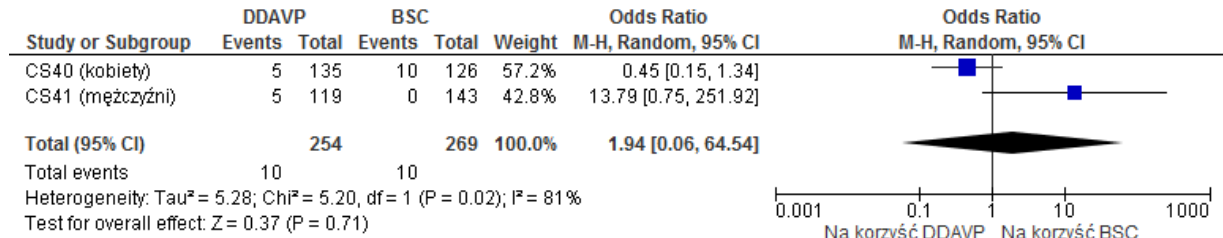


Rysunek 88.
Metaanaliza danych dla częstości występowania zapańc możliwe lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr RD



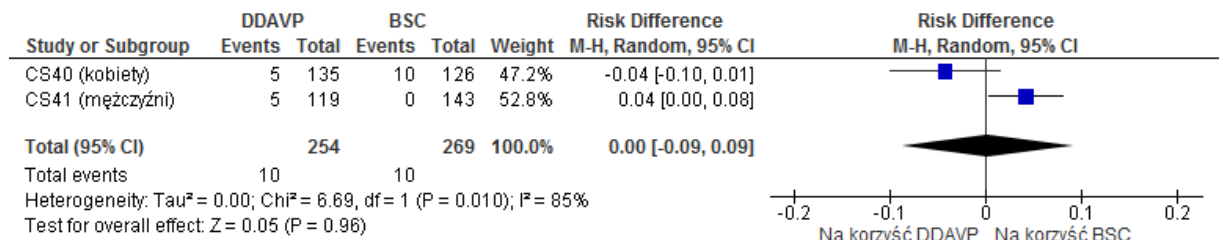
Rysunek 89.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia dróg moczowych, parametr OR



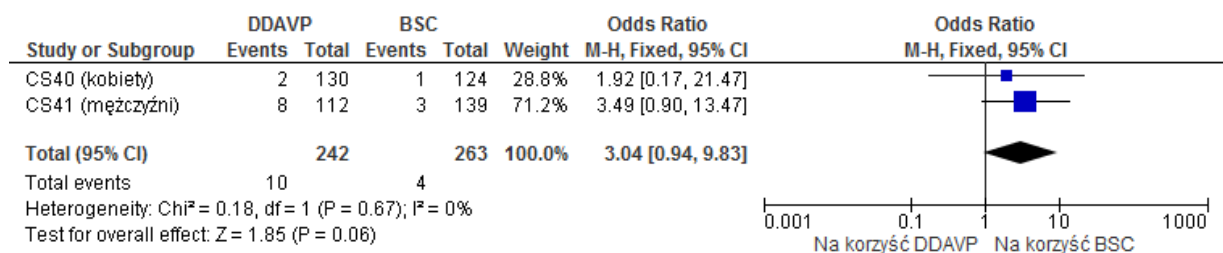
Rysunek 90.

Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia dróg moczowych, parametr RD



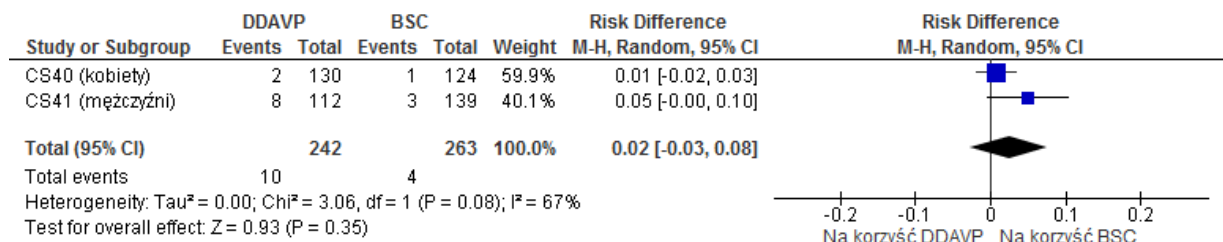
Rysunek 91.

Metaanaliza danych dla częstości występowania spadku masy ciała o ≥7% względem wartości początkowej, parametr OR



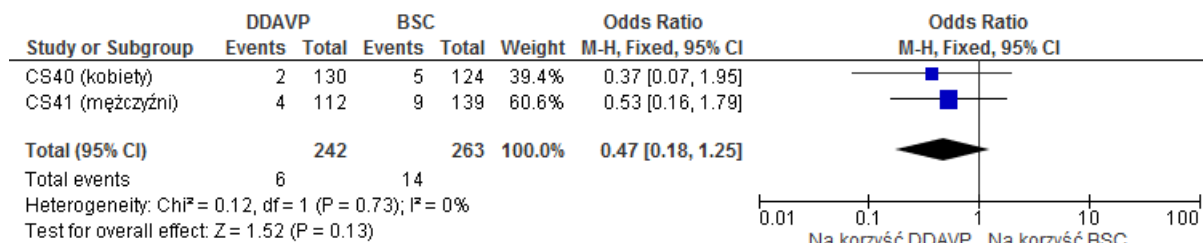
Rysunek 92.

Metaanaliza danych dla częstości występowania spadku masy ciała o ≥7% względem wartości początkowej, parametr RD



Rysunek 93.

Metaanaliza danych dla częstości występowania wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej, parametr OR



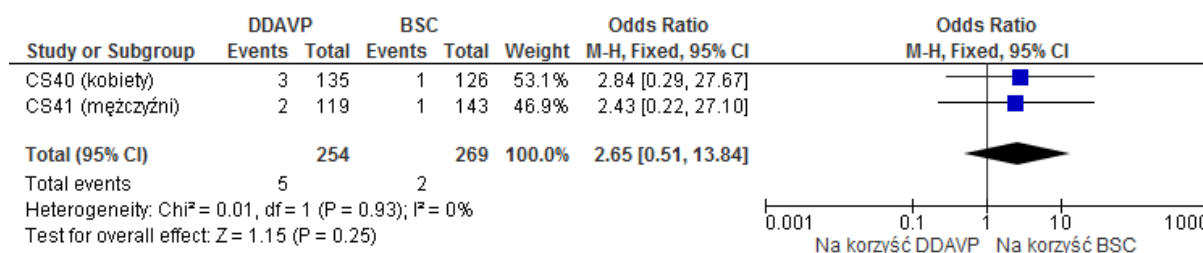
Rysunek 94.

Metaanaliza danych dla częstości występowania wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej, parametr RD



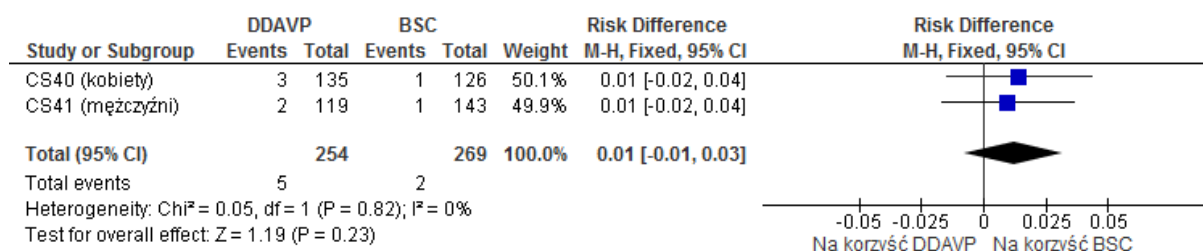
Rysunek 95.

Metaanaliza danych dla częstości występowania błędu w przyjmowaniu leku (możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem), parametr OR



Rysunek 96.

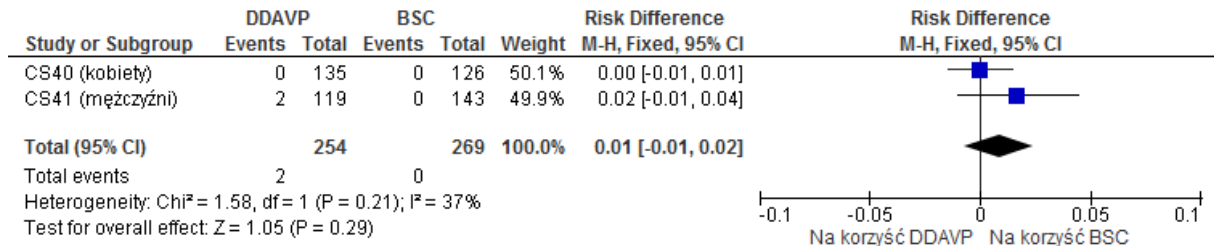
Metaanaliza danych dla częstości występowania błędu w przyjmowaniu leku (możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem), parametr RD



7.8.11. Hiponatremia

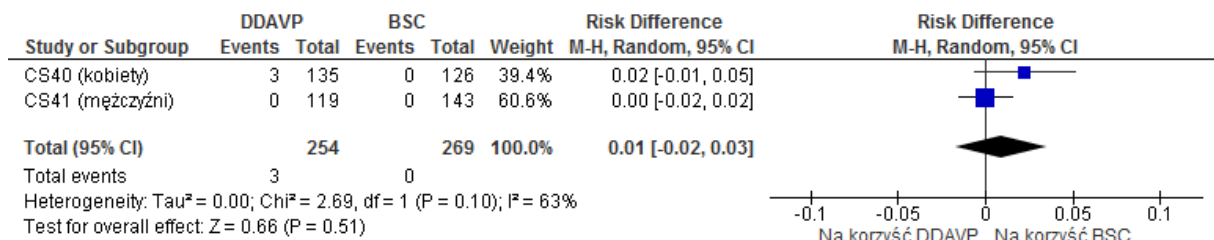
Rysunek 97.

Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 3 miesięcy (badania CS40 i CS41), parametr RD



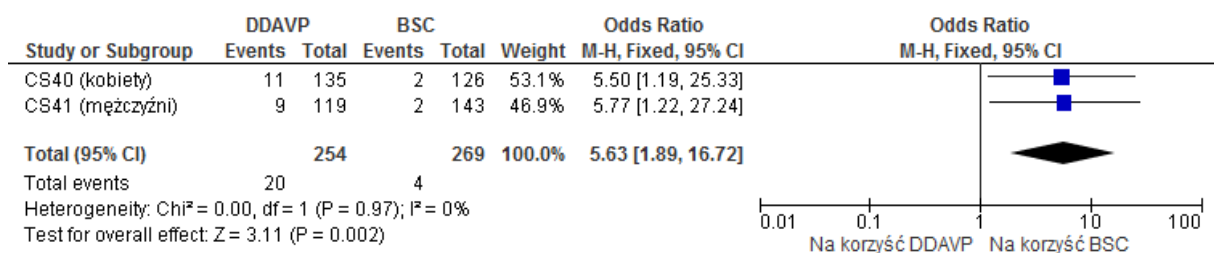
Rysunek 98.

Metaanaliza częstości występowania umiarkowanej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 3 miesięcy (CS40 i CS41), parametr RD



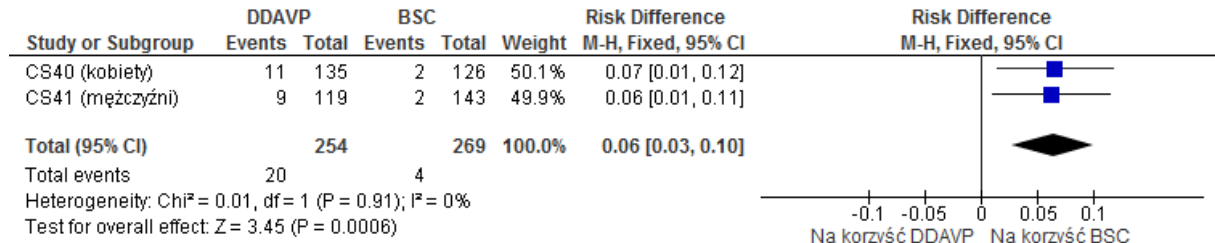
Rysunek 99.

Metaanaliza częstości występowania łagodnej hiponatremii w czasie 3 miesięcy (badanie CS40 i CS41), parametr OR



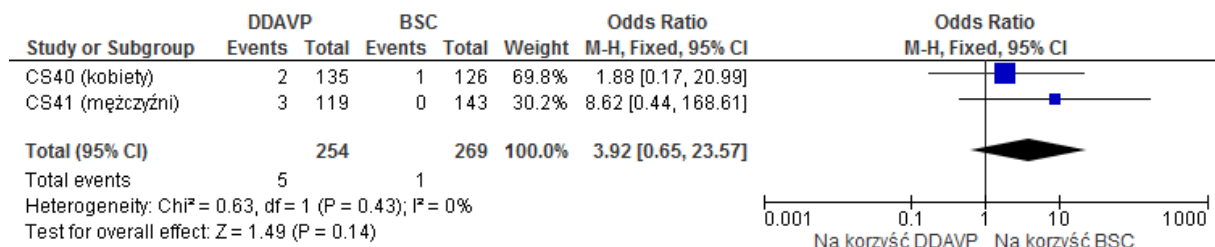
Rysunek 100.

Metaanaliza częstości występowania łagodnej hiponatremii w czasie 3 miesięcy (CS40 i CS41), parametr RD



Rysunek 101.

Metaanaliza częstości występowania hiponatremii możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr OR



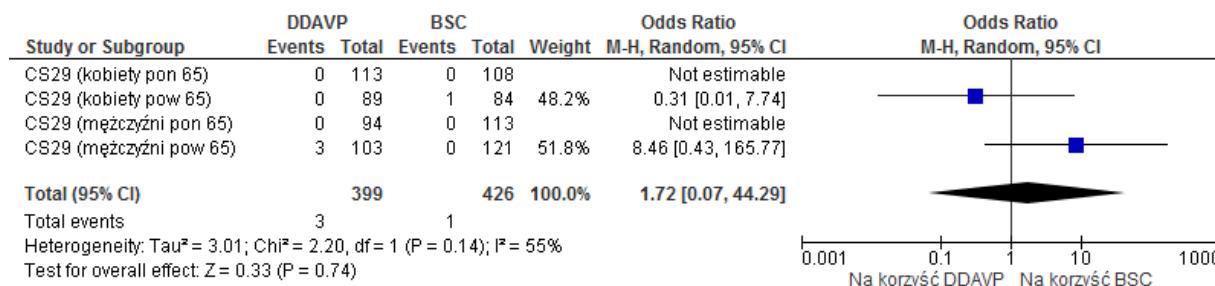
Rysunek 102.

Metaanaliza częstości występowania hiponatremii możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr RD



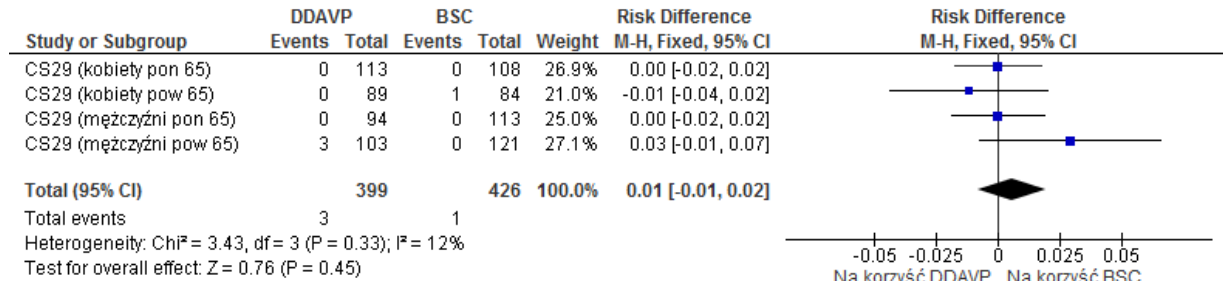
Rysunek 103.

Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr OR



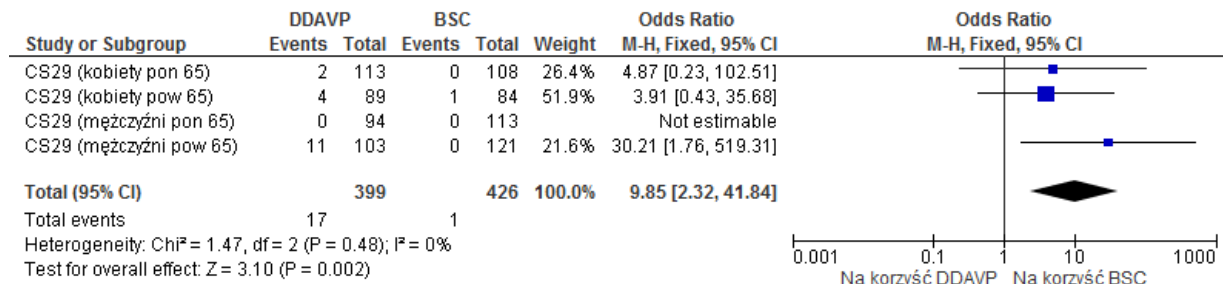
Rysunek 104.

Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr RD



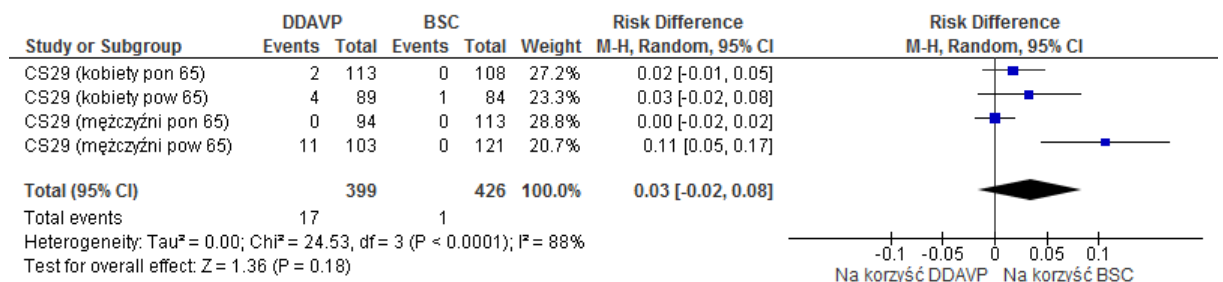
Rysunek 105.

Metaanaliza częstości występowania hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr OR

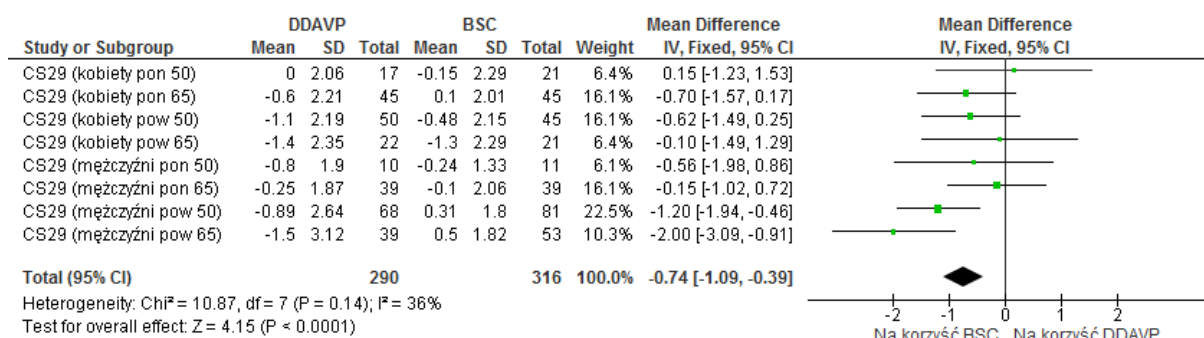


Rysunek 106.

Metaanaliza częstości występowania hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr RD



Rysunek 107.
Metaanaliza danych dla średniej zmiany stężenia Na we krwi



7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 42.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 43.
Skala AMSTAR2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	włączonych?				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeгляду – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляду systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

Tabela 44.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 45.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

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

Tabela 46.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

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

Tabela 47.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
-------------	----------------	--------------

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 48.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –										

Tabela 49.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
				Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego									

Tabela 50.
Wzór tabeli do ekstrakcji długookresowych danych

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	OBS	Interwencja	
				Średnia (SD)	N
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego					

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 3.9 i 3.10
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział 7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 3.3.3, 3.4.3 i 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdziały 3.7.1 i 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 3.9 i 3.10
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 3.12

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań wtórnych – etap I	19
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – etap II	23
Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	32
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	36
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań CS29/CS31, CS36, CS40 oraz CS41	38
Tabela 6. Podsumowanie oceny homogeniczności badań włączonych do analizy	48
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane	55
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	59
Tabela 9. Liczba nocnych mikcji	65
Tabela 10. Redukcja liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa)	67
Tabela 11. Liczba nocnych mikcji – długookresowa analiza danych	68
Tabela 12. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	70
Tabela 13. Odpowiedź na leczenie	72
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie – długookresowa analiza danych	74
Tabela 15. Czas nieprzerwanego pierwszego snu (FUSP, ang. <i>First Undisturbed Sleep Period</i>)	76
Tabela 16. FUSP – długookresowa analiza danych	77
Tabela 17. Objętość diurezy nocnej	79

Tabela 18. Objętość diurezy całkowitej.....	82
Tabela 19. Wskaźnik diurezy nocnej (NPI, ang. <i>Nocturnal Polyuria Index</i>).....	83
Tabela 20. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL[#].....	85
Tabela 21. Jakość snu[#].....	89
Tabela 22. Ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI^{***}.....	93
Tabela 23. Częstość występowania zgonów.....	97
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	99
Tabela 25. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją MedDRA.....	103
Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania.....	109
Tabela 27. Hiponatremia*.....	113
Tabela 28. Częstość występowania hiponatremii.....	115
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Noqturina[®].....	118
Tabela 30. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów firmy Ferring zawierające desmopresynę – istotne zdefiniowane ryzyko.....	119
Tabela 31. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów firmy Ferring zawierające desmopresynę – istotne potencjalne zagrożenia i informacje brakujące.....	120
Tabela 32. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Noqturina[®] – istotne zdefiniowane ryzyko.....	121

Tabela 33. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Noqturina® – istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje	121
Tabela 34. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych desmopresyną	127
Tabela 35. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla desmopresyny w populacji docelowej	138
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	143
Tabela 37. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	143
Tabela 38. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	145
Tabela 39. Skala AMSTAR2	150
Tabela 40. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	167
Tabela 41. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	169
Tabela 42. Kryteria Cook	199
Tabela 43. Skala AMSTAR2	199
Tabela 44. Ocena jakości danych wg skali Jadad	201
Tabela 45. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	202
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	202
Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	204
Tabela 48. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	205
Tabela 49. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	205
Tabela 50. Wzór tabeli do ekstrakcji długookresowych danych	205

Tabela 51. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	206
---	-----

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	21
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	27
Rysunek 3. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL (Domena związana z obawami) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny <i>Holm-Larsen 2015</i>).....	87
Rysunek 4. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL (Domena związana ze snem i energią w ciągu dnia) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny <i>Holm-Larsen 2015</i>)	87
Rysunek 5. Jakość snu (Odpowiedź na pytanie: Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny <i>Holm-Larsen 2015</i>)	91
Rysunek 6. Jakość snu (Odpowiedź na pytanie: Jak wypoczęty się czujesz?) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny <i>Holm-Larsen 2015</i>)	91
Rysunek 7. WPAI (Wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności) – analiza danych wyłącznie dla chorych przyjmujących DDAVP w czasie 3 miesięcy na podstawie badań CS40 i CS41 (abstrakt konferencyjny <i>Holm-Larsen 2015</i>).....	95
Rysunek 8. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji – I-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy*	171
Rysunek 9. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji – II-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy*	171

Rysunek 10. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji w czasie 1 miesiąca	171
Rysunek 11. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (kobiety) w czasie 1 miesiąca	172
Rysunek 12. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (mężczyźni) w czasie 1 miesiąca	172
Rysunek 13. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (badanie CS29) w czasie 1 miesiąca	172
Rysunek 14. Metaanaliza danych dla średniej zmiany liczby nocnych mikcji (badanie CS36) w czasie 1 miesiąca	172
Rysunek 15. Metaanaliza danych dla redukcji liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa)*	173
Rysunek 16. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – I-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr OR	173
Rysunek 17. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – I-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr RD	173
Rysunek 18. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – II-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr OR	173
Rysunek 19. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) – II-rzędowy punkt końcowy w czasie 3 miesięcy, parametr RD	174
Rysunek 20. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) w czasie 1 miesiąca, parametr OR	174
Rysunek 21. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥33%) w czasie 1 miesiąca, parametr RD	174
Rysunek 22. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (≥50%) w czasie 3 miesięcy, parametr OR	174

Rysunek 23. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr RD	175
Rysunek 24. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 66\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr OR	175
Rysunek 25. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 66\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr RD	175
Rysunek 26. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 75\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr OR	175
Rysunek 27. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ($\geq 75\%$) w czasie 3 miesięcy, parametr RD	176
Rysunek 28. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (100%) w czasie 3 miesięcy, parametr OR	176
Rysunek 29. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie (100%) w czasie 3 miesięcy, parametr RD	176
Rysunek 30. Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 3 miesicy	176
Rysunek 31. Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca	177
Rysunek 32. Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (kobiety).....	177
Rysunek 33. Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (mężczyźni).....	177
Rysunek 34. Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (badanie CS29).....	177
Rysunek 35. Metaanaliza danych dla średniej zmiany FUSP w czasie 1 miesiąca (badanie CS36).....	178
Rysunek 36. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 3 miesięcy*.....	178

Rysunek 37. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca	178
Rysunek 38. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (kobiety)	178
Rysunek 39. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (mężczyźni)	179
Rysunek 40. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (badanie CS29)	179
Rysunek 41. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy nocnej w czasie 1 miesiąca (badanie CS36)	179
Rysunek 42. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy całkowitej w czasie 3 miesięcy	179
Rysunek 43. Metaanaliza danych dla średniej zmiany objętości diurezy całkowitej w czasie 1 miesiąca	180
Rysunek 44. Metaanaliza danych dla średniej zmiany NPI	180
Rysunek 45. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, ocena ogółem)*	180
Rysunek 46. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, domena związana ze snem i energią w ciągu dnia)*	180
Rysunek 47. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, domena związana z obawami)*	181
Rysunek 48. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości życia (kwestionariusz N-QoL, domena związana z oceną ogólną)*	181
Rysunek 49. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości snu (Odpowiedź na pytanie: „Jak się teraz czujesz?")*	181

Rysunek 50. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości snu (Odpowiedź na pytanie: „Jak wypoczęty się czujesz?”)*	182
Rysunek 51. Metaanaliza danych dla średniej zmiany jakości snu (Odpowiedź na pytanie: „Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?”)*	182
Rysunek 52. Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika absenteizmu*	182
Rysunek 53. Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika prezenteizmu*	183
Rysunek 54. Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika pogorszenia wydajności pracy*	183
Rysunek 55. Metaanaliza danych dla średniej zmiany wskaźnika ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności*	183
Rysunek 56. Metaanaliza danych dla częstości występowania zgonów w czasie 3 miesięcy, parametr RD.....	184
Rysunek 57. Metaanaliza danych dla częstości występowania zgonów w czasie 1 miesiąca, parametr OR	184
Rysunek 58. Metaanaliza danych dla częstości występowania zgonów w czasie 1 miesiąca, parametr RD	184
Rysunek 59. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy, parametr OR	185
Rysunek 60. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 3 miesięcy, parametr RD.....	185
Rysunek 61. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 1 miesiąca, parametr OR	185
Rysunek 62. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 1 miesiąca, parametr RD	186

Rysunek 63. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr OR	186
Rysunek 64. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr RD	186
Rysunek 65. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 1 miesiąca, parametr OR	186
Rysunek 66. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w czasie 1 miesiąca, parametr RD	187
Rysunek 67. Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 3 miesięcy, parametr OR	187
Rysunek 68. Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 3 miesięcy, parametr RD	187
Rysunek 69. Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 1 miesiąca, parametr OR	187
Rysunek 70. Metaanaliza danych dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 1 miesiąca, parametr RD	188
Rysunek 71. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy, parametr OR	188
Rysunek 72. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy, parametr RD	188
Rysunek 73. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 1 miesiąca, parametr OR	188
Rysunek 74. Metaanaliza danych dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w czasie 1 miesiąca, parametr RD	189

Rysunek 75. Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, parametr OR	189
Rysunek 76. Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, parametr RD.....	189
Rysunek 77. Metaanaliza danych dla częstości występowania senności możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr RD	190
Rysunek 78. Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy, parametr OR...	190
Rysunek 79. Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy, parametr RD...	190
Rysunek 80. Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy możliwie lub prawdopodobnie związanego z leczeniem, parametr OR.....	190
Rysunek 81. Metaanaliza danych dla częstości występowania bólu głowy możliwie lub prawdopodobnie związanego z leczeniem, parametr RD	191
Rysunek 82. Metaanaliza danych dla częstości występowania zaburzeń snu możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem, parametr RD	191
Rysunek 83. Metaanaliza danych dla częstości występowania zawrotów głowy możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem, parametr RD.....	191
Rysunek 84. Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach, parametr OR.....	191
Rysunek 85. Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach, parametr RD	192
Rysunek 86. Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr OR.....	192
Rysunek 87. Metaanaliza danych dla częstości występowania suchości w ustach możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr RD	192
Rysunek 88. Metaanaliza danych dla częstości występowania zaparć możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem, parametr RD	192

Rysunek 89. Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia dróg moczowych, parametr OR.....	193
Rysunek 90. Metaanaliza danych dla częstości występowania zakażenia dróg moczowych, parametr RD.....	193
Rysunek 91. Metaanaliza danych dla częstości występowania spadku masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej, parametr OR.....	193
Rysunek 92. Metaanaliza danych dla częstości występowania spadku masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej, parametr RD	193
Rysunek 93. Metaanaliza danych dla częstości występowania wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej, parametr OR.....	194
Rysunek 94. Metaanaliza danych dla częstości występowania wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej, parametr RD	194
Rysunek 95. Metaanaliza danych dla częstości występowania błędu w przyjmowaniu leku (możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem), parametr OR.....	194
Rysunek 96. Metaanaliza danych dla częstości występowania błędu w przyjmowaniu leku (możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem), parametr RD	194
Rysunek 97. Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 3 miesięcy (badania CS40 i CS41), parametr RD.....	195
Rysunek 98. Metaanaliza częstości występowania umiarkowanej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 3 miesięcy (CS40 i CS41), parametr RD	195
Rysunek 99. Metaanaliza częstości występowania łagodnej hiponatremii w czasie 3 miesięcy (badanie CS40 i CS41), parametr OR	195
Rysunek 100. Metaanaliza częstości występowania łagodnej hiponatremii w czasie 3 miesięcy (CS40 i CS41), parametr RD.....	196
Rysunek 101. Metaanaliza częstości występowania hiponatremii możliwie lub prawdopodobnie związanej z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr OR..	196

Rysunek 102. Metaanaliza częstości występowania hiponatremii możliwe lub prawdopodobnie związanej z leczeniem w czasie 3 miesięcy, parametr RD ..	196
Rysunek 103. Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr OR	196
Rysunek 104. Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr RD.....	197
Rysunek 105. Metaanaliza częstości występowania hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr OR	197
Rysunek 106. Metaanaliza częstości występowania hiponatremii istotnej klinicznie w czasie 1 miesiąca, parametr RD	197
Rysunek 107. Metaanaliza danych dla średniej zmiany stężenia Na we krwi	198

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 3. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126(5): 376-80
 4. Dziadek K., Gajowniczek E., Maciołek M., *Noqturina[®] (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych, Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2017 r.
 5. FDA, *Nocturna (Desmopressin) Orally Disintegrating Tablet Ferring Pharmaceuticals Inc.*, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting, January 2015; <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM433598.pdf> (data dostępu 08.09.2017 r.)
 6. Fralick M., Kesselheim A. S. *FDA Approval of Desmopressin for Nocturia*, JAMA Published online April 6, 2017
 7. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 8. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 08.09.2017 r.)
 9. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
 10. Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A., *Productivity, vitality and utility in a group of health professionally active individuals with nocturia*, BJU Int 2003; 91: 190
 11. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 08.09.2017 r.)
 12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją
-

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

13. Shea B.J., Reeves B.C, Wells G., i in., *AMSTAR2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ. 2017 Sep 21; 358: j4008.
14. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Badania włączone do analizy (etap I):

15. Cornu J.-N., Abrams P., Chapple C.R. i in., *A contemporary assessment of nocturia: Definition, epidemiology, pathophysiology, and management - A systematic review and meta-analysis*, European Urology 2012; 62 (5): 877-890
16. Ebell M.H., Radke T., Gardner J., *A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults*, Journal of Urology 2014; 192 (3): 829-835
17. Han J., Jung J. H., Bakker C. J. i in., *Desmopressin for treating nocturia in men (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, 10 (artykuł numer: CD012059)
18. Sakalis V. I., Karavitakis M., Bedretdinova D. i in., *Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms*, EUROPEAN UROLOGY 2017

Badania włączone do analizy (etap II):

19. Holm-Larsen T., Malmberg A., Meulen E., Norgaard J.P., *Is the reduction to less than two nocturnal voids a relevant clinical treatment goal in nocturia patients?*, European Urology (Suppl.) 2015;14 (2): e274-e274a
20. Holm-Larsen T., Meulen E., Norgaard J.P., KoldOlesen T., *When is treatment clinically relevant compared to placebo for studies in nocturia?*, Neurourology and urodynamics 2014; 33 (6): 790-791
21. Holm-Larsen T., Andersson F., Yankov V., Norgaard., *One month after treatment initiation nocturia patients slept significantly longer and better on treatment than placebo patients*, Value in Health, Conference: ISPOR 18th Annual International Meeting 2013;16 (3): A183

22. Juul K.V., Malmberg A., van der Meulen E.i in., *Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia*, BJU International 2016; 119: 776–784
23. Juul K.V., Klein B.M., Norgaard J.P., *Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients*, Neurourology and urodynamics 2013; 32 (4): 363-370
24. Juul K.V., Klein B.M., Sandström R. i in., *Gender difference in antidiuretic response to desmopressin*, American journal of physiology. Renal physiology 2011; 300 (5): F1116-1122
25. Sand P.K., Dmochowski R.R., Reddy J., Meulen E.A., *Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study*, The Journal of urology 2013; 190 (3): 958-964
26. Weiss J.P., Herschorn S., Albei C.D., Meulen E.A., *Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study*, The Journal of urology 2013; 190 (3): 965-972
27. Weiss J.P., Zinner N.R., Klein B.M. i in., *Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Neurourology and urodynamics 2012; 31 (4): 441-447
28. Yamaguchi O., Nishizawa O., Juul K.V., Norgaard J.P., *Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial*, BJU international 2013; 111 (3): 474-484
29. FDA, *Desmopressin Orally Disintegrating Tablet for the Treatment of Nocturia Due to Nocturnal Polyuria in Adults*, Briefing Document, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 2015

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina[®]
<https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20150410000030> (data dostępu 08.09.2017 r.)
31. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu 08.09.2017 r.)

-
32. Plan Zarządzania Ryzykiem, Podsumowanie działań związanych z planem zarządzania ryzykiem dotyczącym produktu leczniczego desmopresyna ; http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Noqturina_RMP_Part-VI_PL.pdf (data dostępu 08.09.2017 r.)
33. PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – recommendations on signals, Adopted at the 3-6 July 2017 PRAC meeting, 20 July 2017 EMA/PRAC/406987/2017; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/07/news_detail_002772.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (data dostępu 08.09.2017 r.)
34. PSUR/PBRER; materiały otrzymane od Zamawiającego
35. Publiczne sprawozdanie oceniające Nocdurna; <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20150410000030> (data dostępu 08.09.2017 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap):

36. Abrams P., Mattiasson A., Lose G.R., Robertson G.L., *The role of desmopressin in the treatment of adult nocturia*, BJU International (Suppl.) 2002; 90 (3): 32-36
37. Ali A., Snape J., *Nocturia in older people: a review of causes, consequences, assessment and management*, International Journal of Clinical Practice 2004; 58 (4): 366-373
38. Asplund R., *Pharmacotherapy for nocturia in the elderly patient*, Drugs Aging 2007;24(4):325-343
39. Asplund R., *Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly*, BJU International 2005; 96: 15-21
40. Avulova S., Weiss J.P., *Assessing nocturia in clinical trias*, Clinical Investigation 2011; 1 (12): 1619-1625
41. Cvetkovic R.S., Plosker G.L., *Desmopressin: In adults with nocturia*, Drugs 2005; 65 (1): 99-107
42. Denys M.-A., Bruneel E., Van Laecke S. i in., *Pitfalls and opportunities in multidisciplinary research about nocturia in adults*, ActaClinicaBelgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine 2017; 72 (1): 2-5
43. Fischer K.M., Xu M., Weiss J.P., *Nocturnal Polyuria: What We Need to Know in 2015*, Current Bladder Dysfunction Reports 2015; 10 (3): 271-277
44. Friedman F.M., Weiss J.P., *Desmopressin in the treatment of nocturia: Clinical evidence and experience*, Therapeutic Advances in Urology 2013; 5 (6): 310-317
45. Hashim H., Abrams P., *Desmopressin for the treatment of adult nocturia*, Therapy 2008; 5 (5): 667-683
-

-
46. Hashim H., Abrams P., *Novel uses for antidiuresis*, International Journal of Clinical Practice(Suppl.) 2007;(155):32-6
 47. Jennum P., *Sleep and nocturia*, BJU International (Suppl.) 2002; 90 (3):21-24;
 48. Kurtzman J.T., Bergman A.M., Weiss J.P., *Nocturia in women*, Current Opinion in Urology 2016; 26 (4): 315-320
 49. Lundgren R., *Nocturia: A new perspective on an old symptom*, Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 2004; 38 (2): 112-116
 50. Miller M., *Nocturnal polyuria in older people: Pathophysiology and clinical implications*, Journal of the American Geriatrics Society 2000; 48 (10): 1321-1329
 51. Park H.K., Kim H.G., *Current evaluation and treatment of nocturia*, Korean Journal of Urology 2013; 54 (8): 492-498
 52. Rao V.N., Gopalakrishnan G., Saxena A. i in., *Nocturia – Symptom or a Disease?*, Journal of the Association of Physicians of India 2016; 64 (11): 56-63
 53. Raskolnikov D., Friedman F.M., Etwaru D.J., Weiss J.P., *The evaluation and management of persistent nocturia*, Current Urology Reports 2014; 15 (9): 439
 54. Rothschild J.G., Osborn D.J., Kaufman M.R., Dmochowski R.R., *Nocturia, of clinical response*, Clinical Investigation 2013; 3 (8): 711-713
 55. Siracusano S., Ciciliato S., Toffoli L. i in., *Desmopressin in adult urological disease: clinical evidences*, Urologia 2015; 82 (4): 206-210
 56. Smith A., Wein A., *Current pharmacotherapy of nocturia*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013; 14 (7): 885-894
 57. Steers W.D., *Low dose oral desmopressin for nocturnal poliuria*, Journal of Urology 2011; 185 (1): 1-2
 58. Tsukamoto I., *Recent patenting activities in the discovery and development of vasopressin V₂ receptor agonists*, Expert Opinion on Therapeutic Patents 2012; 22 (6): 579-586
 59. van Doorn B., Bosch J.L.H.R., *Nocturia in older men*, Maturitas 2012; 71: 8–12;
 60. VandeWalle J., Stockner M., Raes A., Norgaard J.P., *Desmopressin 30 years in clinical use: A safety review*, Current Drug Safety 2007; 2 (3): 232-238
 61. Weatherall M., *The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: A systematic review and meta-analysis*, Neurourology and Urodynamics 2004; 23 (4): 302-305
 62. Weiss J.P., Juul K.V., Wein A.J., *Management of nocturia: the role of antidiuretic pharmacotherapy*, Neurourology and urodynamics 2014; 33: S19-S24
-

63. Weiss J.P., van Kerrebroeck P.E., Klein B.M., Nørgaard J.P., *Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia*, Journal of Urology 2011; 186 (4): 1358-1363
64. Zong H., Yang C., Peng X., Zhang Y., *Efficacy and safety of desmopressin for treatment of nocturia: A systematic review and meta-analysis of double-blinded trials*, International Urology and Nephrology 2012; 44 (2): 377-384

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap):

65. Asplund R., Sundberg B., Bengtsson P., *Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study*, BJU international 1999; 83 (6): 591-595;
66. Asplund R., Aberg H., *Desmopressin in elderly subjects with increased nocturnal diuresis. A two-month treatment study*, Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 1993; 27 (1): 77-82;
67. Bae J.H., Bae W.J., Kim S.W. i in., *Desmopressin add-on therapy for refractory nocturia in men receiving α -blockers for lower urinary tract symptoms*, Journal of Urology 2013; 190 (1): 180-186;
68. Berges R., Hofner K., Gedamke M., Oelke M., *Impact of desmopressin on nocturia due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH)*, World journal of urology 2014; 32 (5): 1163-1170;
69. Bliwise D.L., Holm-Larsen T., Goble S., *Increases in duration of first uninterrupted sleep period are associated with improvements in PSQI-measured sleep quality*, Sleep medicine 2014; 15 (10): 1276-1278;
70. Callreus T., *Use of desmopressin in elderly patients in Denmark*, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2007; 16 (9) 995-998;
71. Callreus T., Ekman E., Andersen M., *Hyponatremia in elderly patients treated with desmopressin for nocturia: A review of a case series*, European Journal of Clinical Pharmacology 2005; 61 (4): 281-284;
72. Chen S.-L., Huang Y.-H., Hung T.-W., Ou Y.-C., *Comparison of nocturia response to desmopressin treatment in elderly men with and without nocturnal polyuria in real-life practice*, International Journal of Clinical Practice 2016; 70 (5): 372-379;
73. Cho S.Y., Lee K.-S., Kim J.H. i in., *Effect of combined systematized behavioral modification education program with desmopressin in patients with nocturia: A prospective, multicenter, randomized, and parallel study*, International neurourology journal 2014; 18 (4): 213-220;

-
74. Choi E.Y., Park J.-S., Kim Y.T. i in., *The risk of hyponatremia with desmopressin use for nocturnal polyuria*, American Journal of Nephrology 2015; 41 (3): 183-190;
75. Comiter C.V., *Oral Desmopressin as a Treatment for Nocturia Associated with Nocturnal Polyuria*, Current Bladder Dysfunction Reports 2011; 6 (4): 191-192;
76. Eckford S.D., Carter P.G., Jackson S.R. i in., *An open, in-patient incremental safety and efficacy study of desmopressin in women with multiple sclerosis and nocturia*, BJU International 1995; 76 (4): 459-463;
77. Hilton P., Hertogs K., Stanton S.L., *The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1983; 46 (9): 854-855;
78. Ho D.R., Lin W.Y., Wu C.F. i in., *Clinical observations of the effect of antidiuretic hormone on nocturia in elderly men*, BJU International 2005; 96 (9): 1310-1313;
79. Holm-Larsen T., Andersson F., Meulen E.V.D. i in., *The nocturia impact diary: A self-reported impact measure to complement the voiding diary*, Value in health 2014; 17 (6): 696-706;
80. Jeong J.Y., Kim S.J., Cho H.J. i in., *Influence of type of nocturia and lower urinary tract symptoms on therapeutic outcome in women treated with desmopressin*, Korean Journal of Urology 2013; 54 (2): 95-99;
81. Johnson T.M. 2nd, Miller M., Pillion D.J., Ouslander J.G., *Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding*, Journal of Urology 2003; 170 (2 Pt 1): 480-484;
82. Johnson T.M., Burrige A., Issa M.M. i in., *The relationship between the action of arginine vasopressin and responsiveness to oral desmopressin in older men: a pilot study*, Journal of the American Geriatrics Society 2007; 55 (4): 562-569;
83. Juul K.V., Jessen N., Bliwise D.L. i in., *Delaying time to first nocturnal void may have beneficial effects on reducing blood glucose levels*, Endocrine 2016; 53 (3): 722-729;
84. Juul K.V., Schroeder M., Rittig S., Nørgaard J.P., *National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014; 99(6):2181-2187;
85. Lee H.W., Choo M.-S., Lee J.G. i in., *Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity*, Journal of Korean Medical Science 2010; 25 (12): 1792-1797;
-

-
86. Ljung R., *Use of desmopressin and concomitant use of potentially interacting drugs in elderly patients in Sweden*, European Journal of Clinical Pharmacology 2008; 64 (4): 439-444;
 87. Lose G.R., Lalos O., Freeman R.M., Kerrebroeck P., *Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women*, American journal of obstetrics and gynecology 2003; 189 (4): 1106-1113;
 88. Lose G.R., Lalos O., Freeman R.M. i in., *Desmopressin reduced the frequency of nocturnal voids in women with nocturia*, Evidence-based Obstetrics and Gynecology 2004; 6 (2): 83-84;
 89. Murphy A.M., Goldman H.B., *Clinical trials report: Low-dose oral desmopressin for nocturia*, Current Urology Reports 2011; 12 (5) 313-315;
 90. Rembratt A., Riis A., Norgaard J.P., *Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hiponatremia*, Neurourology and Urodynamics 2006; 25 (2): 105-109;
 91. Tubridy N., Addison R., Schon F., *Long term use of Desmopressin for urinary symptoms in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 1999; 5 (6): 416-417;
 92. Valiquette G., Herbert J., Meade-D'Alisera P., *Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis: A double-blind, crossover trial*, Archives of Neurology 1996; 53 (12): 1270-1275;
 93. Yoong H.F., Sundaram M.B., Aida Z., *Prevalence of nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia*, The Medical journal of Malaysia 2005; 60 (3): 294-296;
-