



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 28.02.2018

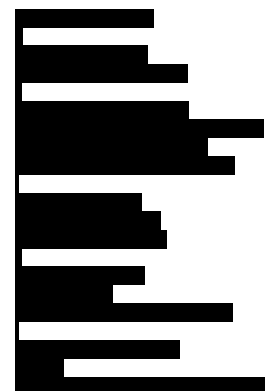
Osoby do kontaktu:

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 problemu decyzyjnego 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.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Opis wyboru komparatora; ⊗ Opis interwencji i komparatora; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych oraz rodzaju i jakości dowodów; ⊗ Określenie dalszych kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez 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	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja	14
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie i monitorowanie przebiegu choroby.....	17
3.4.1. Diagnostyka	17
3.4.2. Monitorowanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	29
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	39
4. Interwencja – desmopresyna.....	39
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny (Noqturina®)	41
4.2. Desmopresyna dostępna w Polsce	45
4.3. Wyznaczanie limitu finansowania leku Noqturina®	46

5. Komparatory	50
5.1. BSC	54
6. Efekty zdrowotne	54
7. Rodzaj i jakość dowodów	56
8. Kierunki analiz	57
8.1. Analiza kliniczna.....	57
8.1. Analiza ekonomiczna	60
8.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	61
9. Załączniki	62
9.1. Wyniki badania ankietowego.....	62
9.1.1. Ekspert 1.....	62
9.1.2. Ekspert 2.....	70
9.1.3. Ekspert 3.....	78
9.1.4. Ekspert 4.....	86
9.1.5. Ekspert 5.....	95
9.1.6. Ekspert 6.....	103
9.1.7. Ekspert 7.....	111
9.1.8. Ekspert 8.....	119
9.2. Oświadczenia ekspertów klinicznych.....	127
9.2.1. Ekspert 1.....	127
9.2.2. Ekspert 2.....	129

9.2.3. Ekspert 3.....	131
9.3. Objaśnienia siły rekomendacji i poziomów dowodów	133
9.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	137
10. Spis tabel	138
11. Bibliografia	139

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AVP	ang. <i>arginine vasopressin</i> – wazopresyna; hormon antydiuretyczny
BACH	ang. <i>Boston Area Community Health Survey</i> – epidemiologiczne badanie ankietowe przeprowadzone w populacji aglomeracji bostońskiej
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zdefiniowana dawka dobową
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUS	ang. <i>hours of undisturbed sleep</i> – godziny nieprzerwanego snu
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUD	ang. <i>International Consultation on Urological Diseases</i> – międzynarodowe porozumienie na rzecz chorób urologicznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
ICS	ang. <i>International Continence Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji
IPSS	ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> – Międzynarodowa Skala Nasilenia Objawów Związanych z Prostatą
ISU	ang. <i>International Society of Urology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Urologiczne
LUTS	ang. <i>lower urinary tract symptoms</i> – objawy ze strony dolnych dróg moczowych
MZ	Minister Zdrowia
N-QoL	ang. <i>Nocturia Quality of Life Questionnaire</i> – swoisty dla nokturii kwestionariusz oceny jakości życia
NBS	ang. <i>Neurogenic Bladder Society</i> – stowarzyszenie na rzecz osób z pęcherzem neurogennym

Skrót	Rozwinięcie
NCGC	ang. <i>National Clinical Guideline Centre</i> – krajowe centrum wytycznych klinicznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NZCA	ang. <i>New Zealand Continence Association</i> – Stowarzyszenie na rzecz osób z problemem nietrzymania moczu w Nowej Zelandii
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PDD	ang. <i>prescribed daily dose</i> – najczęściej przepisywana dawka dobową
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> – Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
uAVP	ang. <i>urinary arginine vasopressin</i> – hormon antydiuretyczny w moczu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI	ang. <i>work productivity and activity impairment</i> – kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej

Streszczenie

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

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Noqturina® (desmopresyna, DDAVP) stosowanego w leczeniu chorych na nokturie spowodowaną nocną poliurią jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

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

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

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

POPULACJA

Analiza problemu decyzyjnego wykonana została dla populacji dorosłych chorych na nokturie spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią, zgodnie ze wskazaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Noqturina®*).

Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia zależy w głównej mierze od etiologii choroby. Opiera się ono głównie na zastosowaniu terapii behawioralnej, zwłaszcza na początkowym etapie leczenia. Kluczowa jest zmiana stylu życia oraz stosowanie się chorego do zaleceń lekarza. Kiedy terapia behawioralna przestaje być skuteczna należy wdrożyć postępowanie farmakologiczne (kontynuując terapię behawioralną). W analizowanej populacji chorych farmakoterapia polega na zastosowaniu przede wszystkim analogu wazopresyny (desmopresyny).

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Noqturina® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Noqturina®*). Stanowią ją dorośli chorzy na nokturie spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią.

Chorobowość w populacji osób ze schorzeniami urologicznymi może być w literaturze zawyżona, a znaczna część chorych nie zgłasza się do lekarza, co utrudnia wiarygodne oszacowanie wielkości populacji, która będzie w praktyce klinicznej stosowała lek Noqturina®. Dane przedstawione w literaturze budzą poważne wątpliwości. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie desmopresyna (w postaci desmopresyny octanu) stosowana w opisanym wskazaniu.

Założono, że lek ten będzie refundowany w odrębnej (nowej) grupie limitowej, w której lek *Noqturina®*, 50 µg, *liofilizat doustny 30* będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował jednakową cenę za opakowanie przeznaczone dla kobiet i mężczyzn.

KOMPARATOR

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego desmopresyna jest jedynym farmakoterapeutykiem skutecznym w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią. W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest więc BSC¹ – najlepsze leczenie wspomagające, w ramach którego uwzględniana będzie terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ² w sprawie minimalnych wymagań*, wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny liczby nocnych mikcji, odpowiedzi na leczenie, czasu nieprzerwanego pierwszego snu, oceny diurezy, jakości życia ocenianej za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL (ang. *Nocturia Quality of Life Questionnaire*), jakości snu, oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. *work productivity and activity impairment*) oraz profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie zmian liczby nocnych mikcji) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących wyboru opcji terapeutycznych.

¹ ang. *best supportive care*

² Minister Zdrowia

Rodzaj i jakość dowodów

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

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

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa desmopresyny względem wybranego komparatora tj. BSC.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla desmopresyny stosowanej w leczeniu chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią zostały przeprowadzone co najmniej 2 badania randomizowane: CS40 (publikacja Sand 2013) i CS41 (publikacja Weiss 2013). Są to badania III fazy, podwójnie zaślepione (z zastosowaniem placebo), przeprowadzone odpowiednio u kobiet (dawka 25 µg) i mężczyzn (dawka 50 µg), u których stwierdzono nokturię spowodowaną nocną poliurią o niewyjaśnionej przyczynie. Badania te umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny względem BSC u chorych w analizowanym wskazaniu w 3-miesięcznym okresie obserwacji.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Noqturina® (desmopresyny octan) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Noqturina® (desmopresyny octan) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach BIA (analizy wpływu na system ochrony zdrowia, ang.

budget impact analysis) ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Noqturina[®] w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Noqturina® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

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

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla desmopresyny, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Noqturina®*, stanowią dorośli z objawową nokturią spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem [21].

3.2. Definicja

Według Międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10³, nokturia oznaczana jest kodem R.35.1.

Nokturia (zwana również nykturią) jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (ICS, ang. *International Continence Society*) jako dolegliwość zmuszająca do obudzenia się w celu oddania moczu jedno- lub wielokrotnie w ciągu nocy (z zastrzeżeniem, że mikcja jest poprzedzona snem, który także po niej następuje) [1, 69]. Jednocześnie należy wspomnieć, iż prawie co drugi mężczyzna w wieku 55-75 lat wstaje raz w nocy, aby opróżnić pęcherz, dlatego dla celów epidemiologicznych mianem nokturii określa się co najmniej dwukrotne przebudzenie się i mikcję w czasie przeznaczonym na sen [69]. W związku z tym kliniczne znaczenie przypisuje się nokturii dopiero wówczas, jeżeli występują dwa lub więcej epizodów przerywających nocny sen [34]. **Tym samym, nokturia będzie dalej w analizach rozumiana jako co najmniej dwukrotne wstawanie w nocy w celu oddania moczu.**

Szacuje się, że w 76-88% przypadków przyczyną nokturii jest nocna poliuria [24, 67], która została zdefiniowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji jako produkcja

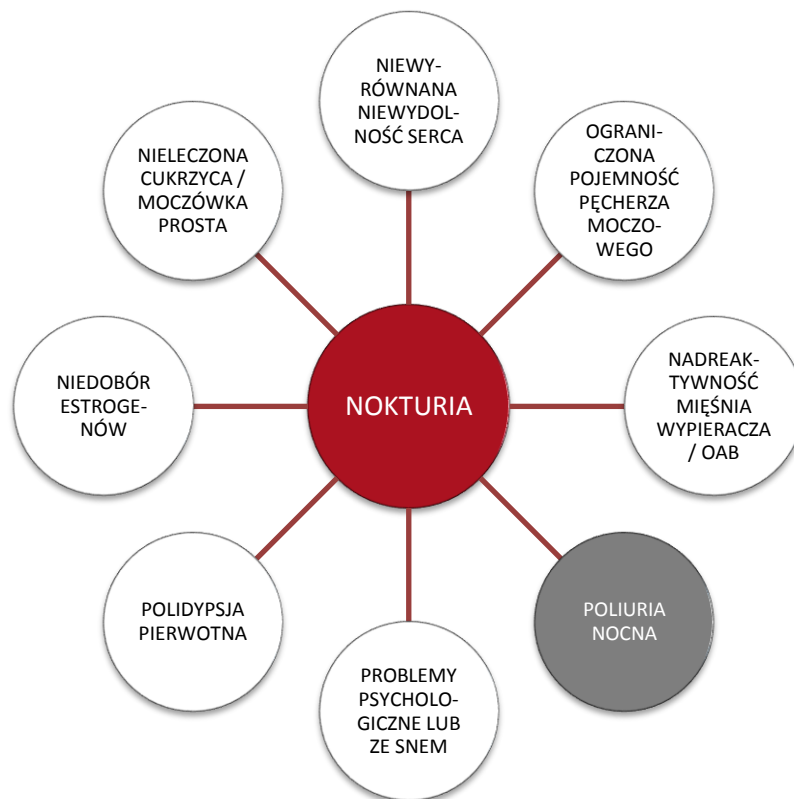
³ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

nadmiernych ilości moczu podczas snu [62]. Nocna poliuria jest dolegliwością o wieloczynnikowej etiologii, może mieć również charakter idiopatyczny [35].

3.3. Etiologia i patogeneza

Nokturia jest złożonym schorzeniem o wieloczynnikowej etiologii, często występującym wraz z innymi współistniejącymi chorobami [26]. Szacuje się, że w 76-88% przypadków przyczyną nokturii jest nocna poliuria [67], kiedy to objętość moczu w nocy przekracza 35% całkowitej normalnej dobowej objętości moczu. Wśród przyczyn nocnej poliurii wymienia się także stany chorobowe przebiegające z obrzękami, takie jak np. niewydolność krążenia, zespół nerczycowy czy niewydolność naczyń żylnych [34]. Ponadto, nocna poliuria może być spowodowana zastoinową niewydolnością serca, dysfunkcją autonomiczną, zespołem obturacyjnego bezdechu sennego, niewydolnością nerek i niedoborem estrogenu [62]. Przyczyny nokturii zostały schematycznie przedstawione na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Przyczyny nokturii



Źródło: opracowanie własne na podstawie [62, 67]

W wielu przypadkach nie można jednoznacznie określić przyczyny nocnej poliurii [35]. Z badania przeprowadzonego w 1991 roku [4] wynika, że idiopatyczna poliuria nocna ma związek ze zmniejszonym nocnym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego, którego poziom wśród zdrowych osób jest najwyższy podczas snu [39].

Hormon antydiuretyczny (AVP, ang. *arginine vasopressin*) jest odpowiedzialny za regulację produkcji moczu w rytmie okołodobowym. Wraz z wiekiem często zmniejsza się nocne wydzielanie AVP, co skutkuje zbliżonym poziomem AVP w ciągu dnia i w nocy. Co z kolei prowadzi do zwiększonej nocnej produkcji moczu przy niezmienionej dobowej produkcji moczu [26, 39]. Ponadto zdolność nerek do zagęszczania moczu może słabnąć z wiekiem z powodu zaburzonej odpowiedzi kanalików nerkowych na AVP [24, 26].

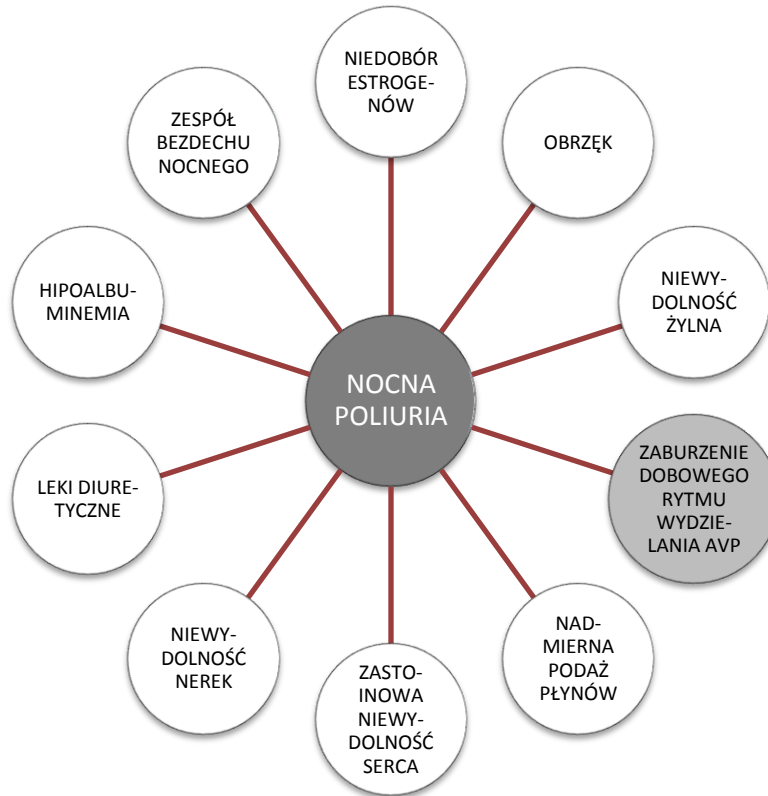
Zaburzenia w rytmie okołodobowym powodujące zmniejszone nocne wydzielanie lub działanie AVP mogą być spowodowane zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym osi podwzgórze-przysadka, chorobą Parkinsona lub stwardnieniem rozsianym. Skutkiem tych zaburzeń jest produkcja bardziej rozcieńczonego moczu [22, 63].

Obserwacje te potwierdzają badania kliniczne. W badaniu *Hirayama 2006* potwierdzono możliwość zastosowania badania poziomu AVP w pobranym rano moczu w diagnostyce idiopatycznej nocnej poliurii. Natomiast w badaniu *Akiyama 2007* określono punkty odcięcia uAVP (ang. *urinary arginine vasopressin* – hormonu antydiuretycznego w moczu) w przypadku nocnej poliurii wynoszące 23,4 pg/ml.

Nocna poliuria o trudnej do określenia etiologii może być również związana ze stylem życia i zachowaniem, a nierzadko znaczenie mają choroby współistniejące i ich leczenie (np. wpływ niektórych leków) [22, 26]. Jej przyczyną może być nadmierne spożycie płynów, szczególnie w porze wieczornej, a także spożycie napojów moczopędnych, takich jak kawa lub alkohol [26, 62]. Nadmierne spożycie płynów może także być skutkiem polidypsji (nadmiernego pragnienia). Pierwotna polidypsja może mieć podłoże psychiczne lub towarzyszyć zmianom w strukturze mózgu spowodowanym wcześniejszym urazem, operacją lub radioterapią [26].

Przyczyny nocnej poliurii zostały schematycznie przedstawione na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Przyczyny nocnej poliurii



Źródło: opracowanie własne na podstawie [64]

3.4. Rozpoznawanie i monitorowanie przebiegu choroby

3.4.1. Diagnostyka

Istotnym elementem rozpoznania nokturii są informacje zebrane w trakcie wywiadu lekarskiego. Należy zbadać, czy istnieje konieczność oddawania moczu w porze nocnej, potwierdzić (lub wykluczyć) schorzenia i stany sprzyjające nokturii, zebrać dane dotyczące wielkości diurezy dobowej oraz ewentualnych zakłóceń jej dobowego rytmu [45]. W przypadku gdy nie uda się ustalić podstawowej przyczyny tego schorzenia, nokturie określa się jako idiopatyczną [24].

Niezwykle użytecznym narzędziem umożliwiającym ocenę zaburzeń jest dzienniczek mikcji, w którym pacjent odnotowuje przez 3 dni porę mikcji, dzienne spożycie płynów oraz ilość

oddawanego moczu [24, 45]. Za pomocą tego narzędzia można określić, czy zaburzenia spowodowane są poliurią, poliurią nocną, zmniejszoną pojemnością pęcherza, czy połączeniem tych przyczyn [63].

Na podstawie informacji zapisanych w dzienniczku można ocenić przede wszystkim:

- ⊕ liczbę mikcji w ciągu dnia;
- ⊕ liczbę epizodów nokturii (mikcja bezpośrednio poprzedzona snem, po której następuje kontynuacja snu);
- ⊕ liczbę mikcji oraz ilości oddawanego moczu w ciągu doby;
- ⊕ maksymalną i średnią objętość mikcji,
- ⊕ istnienie nocnej poliurii (zgodnie z definicją ICS jest to wydalanie w nocy moczu o objętości większej niż 20% dobowej diurezy u osób młodych i większej niż 33% dobowej diurezy u osób starszych (>65 r.ż.), obliczona według wzoru: suma objętości epizodów nokturii/suma objętości mikcji w okresie 24 godzin x 100%.

Uważa się, że prowadzenie dziennika przez 3 kolejne dni jest wystarczające do tego, by zebrać informacje na temat oddawania moczu i wiarygodnie je ocenić [78].

Przy diagnozowaniu poliurii nocnej należy wziąć pod uwagę całkowitą objętość moczu wyprodukowaną po położeniu się spać, ocenianej objętością pierwszej mikcji po wstaniu. Jeżeli dobową objętość moczu jest prawidłowa, objętość moczu w nocy można wyrazić jako odsetek objętości dobowej. Wartość ta różni się w indywidualnych przypadkach i wzrasta wraz z wiekiem. W badaniach *Robertson 1999* [48], *Rembratt 2000* [47] i *Kirkland 1983* [33] wskazano, że w przypadku zdrowych osób w wieku od 21 do 35 lat wartość ta wynosi 14 +/- 4% (przedział ufności 95%: 10; 19%) całkowitej dobowej objętości moczu, natomiast u starszych osób wynosi ona 34 +/- 15% (przedział ufności 95%: 30; 36%) całkowitej dobowej objętości moczu. W związku z tym autorzy badania *Hvistendahl 2007* [17] uznali, iż poliurię nocną podejrzewać można, jeżeli objętość moczu w nocy wynosi więcej niż 20% całkowitej dobowej objętości moczu w przypadku młodych osób i więcej niż 33% w przypadku starszych osób [62].

3.4.2. Monitorowanie

Do narzędzi umożliwiających prawidłowe monitorowanie nokturii i ocenę związanej z nią jakości życia należą:

- ⊗ **pomiar HUS** (ang. *hours of undisturbed sleep* – godziny nieprzerwanego snu)

Budzenie się w pierwszych godzinach po zaśnięciu ma największy wpływ na jakość snu, ponieważ najbardziej regenerująca organizm ludzki faza snu występuje w pierwszej części nocy. Dlatego w ocenie jakości snu jest ważny nie tylko pomiar częstości mikcji nocnych, ale także określenie godzin nieprzerwanego snu, czyli czasu od zaśnięcia do pierwszego przebudzenia w celu oddania moczu [63, 69].

W odnalezionym ankietowym badaniu populacyjnym, zdaniem większości respondentów choroba jest uciążliwa, jeżeli występują 2 epizody nokturii, natomiast dopiero gdy występują 3 epizody nokturii lub większa ich liczba mówić można o umiarkowanej lub znacznej uciążliwości. Występowanie więcej niż 2 epizodów nokturii związane jest z istotnymi zmianami w HRQoL [55].

- ⊗ **kwestionariusz N-QoL** (ang. *Nocturia Specific Quality of Life Questionnaire* – swoisty dla nokturii kwestionariusz oceny jakości życia)

Kwestionariusz N-QoL stworzony przez *International Consultation on Incontinence* jest pierwszym kwestionariuszem służącym do oceny wpływu nokturii na jakość życia. Składa się on z 13 pytań, z których 12 (ocenianych w skali od 0 do 4) dotyczy nokturii, a jedno (oceniane w skali od 0 do 10) ogólnej jakości życia. Kwestionariusz N-QoL został poddany walidacji

w badaniu *Cai 2006* [16] na grupie 111 mężczyzn. W celu walidacji wpływu schorzenia na jakość życia wykorzystano skalę IPSS⁴, w celu pomiaru jakości snu zastosowano kwestionariusz PSQI⁵, a w celu oceny senności w ciągu dnia wykorzystano *Epworth Sleepiness Scale*. Trafność zbieżna N-QoL z IPSS, PSQI i *Epworth Sleepiness Scale* była wysoka [26].

⁴ ang. *International Prostate Symptom Score* – Międzynarodowa Skala Nasilenia Objawów Związanych z Prostatą

⁵ ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index* – Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh

Należy zaznaczyć, że występuje prawie liniowa zależność pomiędzy wzrostem liczby mikcji/noc i niekorzystnym wpływem na jakość życia w obydwu domenach kwestionariusza N-QoL (sen/energia i zaniepokojenie/obawy) [13].

- ⊗ **kwestionariusz WPAI** (ang. *Work Productivity and Activity Impairment* – kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej).

Kwestionariusz ten pozwala dokonywać pomiaru utraty produktywności w przypadku różnych chorób oraz dla ogólnego stanu zdrowia. Składa się on z 6 pytań, obejmujących zagadnienia nieobecności w pracy (wywołanych chorobą lub z innych powodów) oraz oceny wpływu choroby na wydajność pracy i wykonywania codziennych czynności. We WPAI bierze się pod uwagę nie tylko udokumentowaną dzienną absencję pracowników, lecz także czas w ciągu dnia pracy stracony z powodu choroby, w wyniku spóźnień lub wcześniejszych wyjść z nią związanych. Na podstawie odpowiedzi osób badanych kwestionariuszem WPAI można wyliczyć, wyrażone w procentach, współczynniki absenteizmu, prezenteizmu, ogólnego pogorszenia wydajności pracy (ang. *overall work impairment*), który jest sumą utraty produktywności wynikającej z nieobecności w pracy i obniżonej produktywności pracownika jeśli jest w pracy obecny oraz wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności (ang. *daily activity impairment*) [46, 50]. W celu wyznaczenia współczynników absenteizmu i prezenteizmu stosuje się następujące wzory:

$$W_a = \frac{Q2}{Q2 + Q4} \times 100\%$$

$$W_p = \frac{Q5}{10} \times 100\%$$

W_a – współczynnik absenteizmu

W_p – współczynnik prezenteizmu

Q2 – czas pracy (w godz.) utracony z powodu choroby

Q4 – czas spędzony w miejscu pracy (w godz.)

Q5 – stopień utrudnień związanych z chorobą wpływających na wydajność pracy (w skali 0-10) [11].

Pytania kwestionariusza odnoszą się do tygodnia sprzed badania. Trafność i rzetelność kwestionariusza zostały udowodnione w wielu jednostkach chorobowych [46, 50]. Minimalna istotna pod względem klinicznym różnica dla kwestionariusza WPAI wynosi 7 (zwalidowana dla populacji z nadreaktywnym pęcherzem) [54].

3.5. **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Badania osób po 50. roku życia dowodzą, iż nokturia jest najczęstszą przyczyną zaburzeń snu. Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości nokturii nasilają się zaburzenia snu, takie jak częste budzenie się w nocy i słaby sen. Co więcej, zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu nocy, powodując pogorszenie jakości snu, wpływa na obniżenie witalności odczuwanej

w ciągu dnia i ogólnego samopoczucia. Zaburzenia snu prowadzą do osłabienia koncentracji, pogorszenia funkcji poznawczych i zmniejszenia wydajności pracy [41, 69]. Nadmierne zmęczenie i spadek koncentracji na skutek braku snu uważa się za znaczący czynnik ryzyka kolizji drogowych i wypadków przy pracy. Brak snu wtórny do nokturii może zwiększać ryzyko zachorowalności na depresję, choroby wieńcowe i cukrzycę, a także może zwiększać ryzyko umieralności [69]. W badaniu ankietowym *BACH*⁶ [36] potwierdzono zależność między nokturią a znacznym obniżeniem jakości życia. Zaobserwowano w nim również częstsze występowanie depresji wśród osób chorych na nokturię, zwłaszcza w grupie młodszych kobiet i mężczyzn [65].

Warto podkreślić, iż sen jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Szczególne znaczenie ma sen wolnofalowy, czyli najgłębszy etap snu, w którym dochodzi do regeneracji sił psychicznych jak i fizycznych. Nokturia powoduje długotrwałą utratę snu wolnofalowego, który może nie ulec redystrybucji w okresie nocnym, a także prowadzi do ograniczenia fazy REM (późna faza snu) [12, 13]. Wydłużenie czasu do pierwszej mikcji wiąże się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia snu trwającego >6 godzin, wzrasta tym samym szansa na osiągnięcie snu wolnofalowego [14].

⁶ ang. *Boston Area Community Health Survey* – epidemiologiczne badanie ankietowe przeprowadzone w populacji aglomeracji bostońskiej

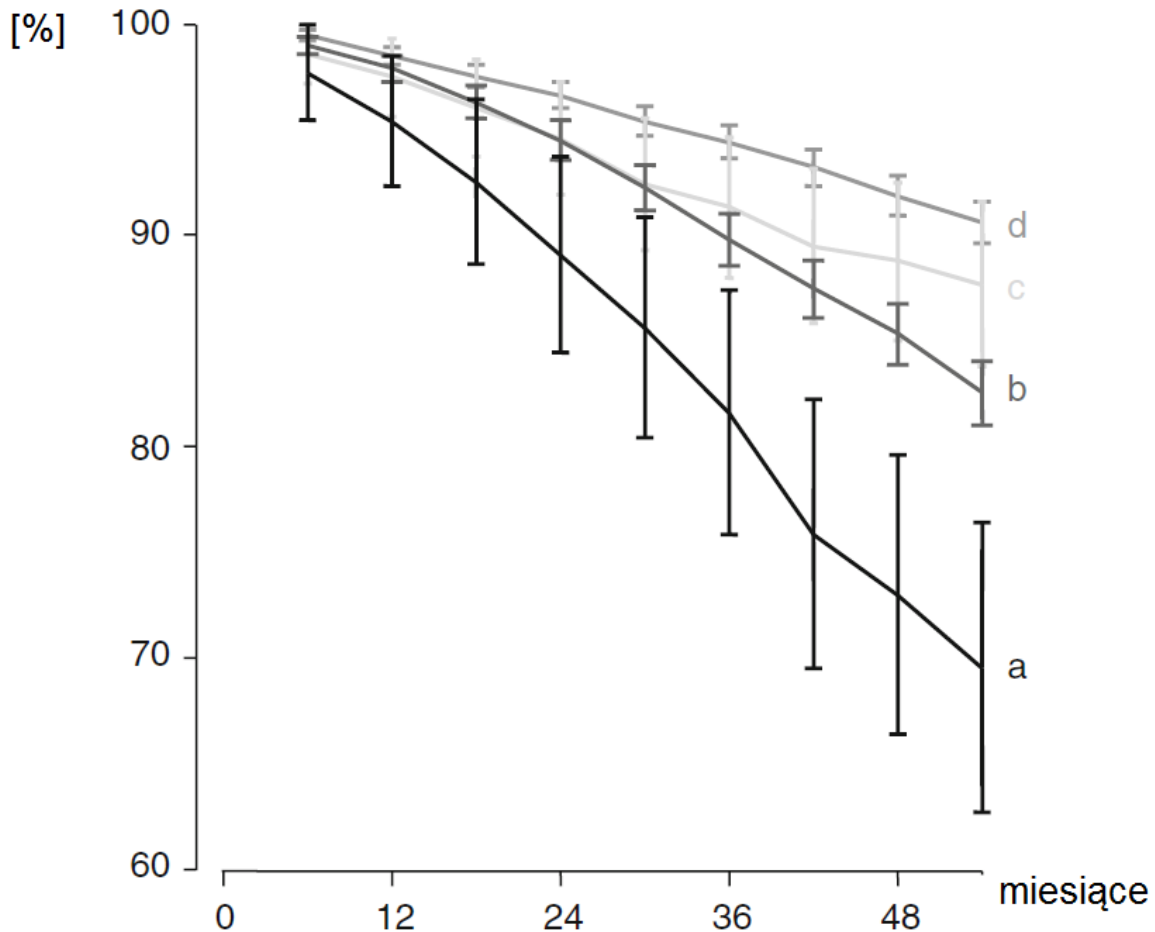
Większość osób z ≥ 2 mikcjami nocnymi ocenia swój stan zdrowia jako zły lub średni [6, 60]. Jest to powiązane z faktem, że nokturia wiąże się np. z chorobami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą [57] czy depresją [36] zwłaszcza u młodych mężczyzn i kobiet [65]. Częstość występowania złego stanu zdrowia określa się na około 39% u kobiet z ≥ 3 mikcjami nocnymi w porównaniu z 5% u kobiet, które nie zgłaszały występowania mikcji w nocy [6].

Jednym z najczęstszych powikłań nokturii wśród starszych osób są złamania i urazy spowodowane nocnym wstawaniem do łazienki. Nokturia związana jest z 25% wzrostem ryzyka upadku. W przypadku starszych mężczyzn z co najmniej dwoma epizodami nokturii ryzyko złamania biodra wzrasta trzykrotnie w porównaniu z mężczyznami nie chorującymi na to schorzenie [26].

Nokturia nie prowadzi bezpośrednio do zgonu, jednak pośrednio może mieć znaczny wpływ na umieralność, co wykazano w wielu badaniach klinicznych. Wyniki badania *Asplund 1999* pokazują, że co najmniej trzy epizody nokturii zwiększają ryzyko zgonu w okresie 54 miesięcy. Przeżycie chorych zostało zobrazowane na poniższym rysunku. Związek ten jest niezależny od wieku, stanu zdrowia, chorób serca, przebytego udaru lub cukrzycy. Inne badania potwierdziły to odkrycie. W badaniu *Nakagawa 2010* potwierdzono zależność między co najmniej dwoma mikcjami w nocy a zwiększonym ryzykiem umieralności wśród starszych osób. Wartości te zostały skorygowane o wiek, płeć, BMI⁷, palenie papierosów, choroby wieńcowe, choroby nerek, cukrzycę i udar. Słaba jakość snu oraz inne konsekwencje nokturii (np. złamanie biodra) mogą przyczyniać się do zwiększonej umieralności [26].

⁷ ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

Rysunek 3.
Krzywa przeżycia chorych na nokturię



a – mężczyźni z ≥ 3 epizodami nocnych mikcji
 b – wszyscy mężczyźni poddani analizie
 c – kobiety z ≥ 3 epizodami nocnych mikcji
 d – wszystkie kobiety poddane analizie
 Źródło: publikacja *Asplund 2007* [4]

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Chociaż istnieją liczne badania epidemiologiczne wskazujące na wzrost częstości występowania nokturii z wiekiem, wiele przypadków tej dolegliwości nie jest zgłaszanych, w związku z czym problem ten pozostaje niedoszacowany. Wielu chorych postrzega nokturię jako wstydlivą dolegliwość lub nieodłączny element starzenia się, dlatego też nie zgłaszają się do lekarza lub nie zdają sobie sprawy z możliwości jej leczenia [26].

Odnaleziono opracowania, na podstawie których możliwe jest oszacowanie wielkości populacji chorych na nokturię.

W metaanalizie 45 badań przeprowadzonych w latach 1990 – 2009 (publikacja *Bosch 2010*) przeanalizowano dostępne dane na temat chorobowości na nokturie w próbkach populacji ogólnej. Z analizy tej wynika, że od 2% do 17% mężczyzn i od 4% do 18% kobiet w wieku 20 – 30 lat budziło się z powodu mikcji co najmniej dwa razy w ciągu nocy. W starszej grupie wiekowej (powyżej 70. r. ż) dolegliwość ta dotyczyła od 29% do 59% mężczyzn i od 28% do 62% kobiet [26, 42]. Z kolei w badaniu populacyjnym *Irwin 2006* przeprowadzonym na 19 165 chorych z 5 państw: Kanady, Niemiec, Włoch, Szwecji i Zjednoczonego Królestwa chorobowość na nokturie (definiowaną jako co najmniej 2 mikcje w ciągu nocy) wynosiła 20,9% wśród mężczyzn i 24% wśród kobiet [63]. Natomiast według danych z publikacji *Król 2010* częstość występowania nokturii w populacji ogólnej wzrasta wraz z wiekiem, kobiety dominują w grupie wiekowej młodszej, a mężczyźni wśród populacji w podeszłym wieku [34].

Z kolei z badania przeprowadzonego w Holandii wynika, że na nokturie choruje 17% mężczyzn w wieku 18-34 lat, 34% w wieku 35-54 lat, 62% w wieku 55-74 lat, a wśród mężczyzn powyżej 75 r. ż. chorobowość wynosi 80%. W przypadku kobiet, na nokturie choruje 36% w wieku 18-34 lat, 51% w wieku 35-54 lat, 86% w wieku 55-74 lat oraz 77% w wieku powyżej 75 r.ż. [77].

Odnalezione dane zostały podsumowane w poniższej tabeli, w której przedstawiono też oszacowanie chorobowości w Polsce.

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego liczba dorosłych osób w Polsce wynosi 31 535 444 (stan na 31.12 2015 r.), w tym 15 056 058 mężczyzn i 16 479 386 kobiet [25]. Uwzględniając te dane oszacowano liczbę osób chorych na nokturie w Polsce, także z podaniem chorobowości w poszczególnych przedziałach wiekowych. Obecnie w Polsce jest prawdopodobnie około 3,15 mln dorosłych mężczyzn i 3,96 mln dorosłych kobiet, u których występuje nokturia.

Tabela 1.
Nokturia – chorobowość wśród dorosłych

Chorobowość wśród dorosłych (def. jako wystąpienie ≥ 2 mikcji w nocy)								
Źródło	Płeć	Przedział wiekowy [lata]						Ogółem
		20 – 30	18 – 34	35 – 54	55 – 74	>70	>75	
<i>Bosch 2010</i> (metaanaliza 45 badań klinicznych)	Mężczyźni	2 – 17%	b/d	b/d	b/d	29 - 59%	b/d	b/d
	Kobiety	4 - 18%	b/d	b/d	b/d	28 - 62%	b/d	b/d
<i>Irwin 2006</i> (badanie populacyjne: Kanada, Niemcy, Włochy, Szwecja, Wielka Brytania)	Mężczyźni	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	20,9%
	Kobiety	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	24%
<i>NZCA 2005</i> (badanie populacyjne: Holandia)	Mężczyźni	b/d	17%	34%	62%	b/d	80%	b/d
	Kobiety	b/d	36%	51%	86%	b/d	77%	b/d
SZACOWANIE NA POPULACJĘ POLSKĄ (Rocznik demograficzny GUS 2016) n z GUS [oszacowana chorobowość]	Mężczyźni	2 991 728 [59 835; 508 594]	4 739 673 [805 744]	5 311 020 [1 805 747]	4 098 430 [2 541 027]	1 405 948 [407 725; 829 509]	906 935 [725 548]	15 056 058 [3 146 716]
	Kobiety	2 887 772 [115 511; 519 799]	4 580 032 [1 648 812]	5 264 715 [2 685 005]	4 835 147 [4 158 226]	2 508 712 [702 439; 1 555 401]	1 799 492 [1 385 609]	16 479 386 [3 955 053]

W metaanalizie *Pesonen 2016* przeprowadzonej na podstawie 13 badań oszacowano zapadalność na nokturie w różnych grupach wiekowych. W grupie dorosłych poniżej 40 r.ż. zapadalność w każdym roku wynosiła 0,4%, w grupie osób w wieku 40-59 lat 2,8%, natomiast wśród osób w wieku powyżej 60 r.ż. 11,5%. Zapadalność na nokturie jest więc silnie skorelowana z wiekiem [44].

Posiłkując się danymi GUS [25] oszacowano liczbę osób z nowozdiagnozowaną nokturą w Polsce, z podaniem zapadalności w poszczególnych przedziałach wiekowych. Obeenie w Polsce w ciągu roku diagnozuje się około 1,35 mln nowych przypadków nokturii wśród dorosłych.


Tabela 2
Nokturia – zachorowalność

Zapadalność wśród dorosłych (def. jako wystąpienie ≥ 2 mikcji w nocy)				
Źródło	Przedział wiekowy [lata]			Ogółem
	<40	40-59	>60	
<i>Pesonen 2016</i> (metaanaliza 13 badań klinicznych)	0,4%	2,8%	11,5%	b/d
SZACOWANIE NA POPULACJĘ POLSKĄ (Rocznik demograficzny GUS 2016) n z GUS [oszacowana zachorowalność]	12 422 551 [49 690]	10 309 939 [288 678]	8 802 954 [1 012 340]	31 535 444 [1 350 708]

Nocna poliuria jest jedną z najczęstszych przyczyn nokturii. W badaniu *Weiss 2011* przeprowadzonym na dwóch kohortach, jednej ze Stanów Zjednoczonych, a drugiej z Europy przeanalizowano częstość występowania nocnej poliurii wśród osób z nokturą. W pierwszej kohorcie liczącej 1003 osób u 641 (64%) chorych potwierdzono nocną poliurię. W drugiej kohorcie liczącej 1412 osób u 806 (57%) chorych potwierdzono nocną poliurię. W badaniu tym potwierdzono występowanie nocnej poliurii u większości chorych na nokturie niezależnie od wieku, płci, pochodzenia i państwa zamieszkania [67]. Z kolei inne źródła podają, że odsetek chorych, u których stwierdza się nocną poliurię jest niższy i zależy od wieku. W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym na chorych w wieku od 50 do 78 lat udowodniono, że nocna poliuria występuje u 41,8% w najmłodszej grupie wiekowej do 56,9% u najstarszych chorych [61].

W związku z faktem, że dane o wielkości populacji chorych z problemami urologicznymi są często przeszacowane, w dalszych obliczeniach uwzględniono niższe odsetki chorych dostępnych w literaturze (41,8% do 56,9% chorych). Szacuje się, że w Polsce może być około 2,97-4,04 mln dorosłych chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią ((3146716 + 3955053) * 0,418 - (3146716 + 3955053) * 0,569 = 2968539 - 4040907).

Ponieważ wskazanie we wniosku refundacyjnym dotyczy chorych, u których **nokturia wywołana jest przez idiopatyczną nocną poliurię**, przedstawioną powyżej wielkość populacji należy jeszcze pomniejszyć o chorych, u których znana jest przyczyna nocnej poliurii. Idiopatyczną nocną poliurię stwierdza się po wykluczeniu m.in.: obrzęku obwodowego / wydzielania przedsionkowego peptydu natriuretycznego, defektu wydzielania dobowego wazopresyny, przyjmowania leków (diuretyki, sterydy), uszkodzenia kanalików nerkowych czy zespołu snu z bezdechem [78]. Odsetek chorych z idiopatyczną nocną poliurią wyznaczono na podstawie danych literaturowych opisanych szczegółowo w analizie BIA (ang. *budget impact analysis* – analiza wpływu na system ochrony zdrowia), która jest integralną częścią analizy HTA i w analizie uwzględniono, że odsetek chorych z idiopatyczną nocną poliurią wynosi 32,51%. Można więc szacować, że w Polsce może być około 965 072 – 1 313 699 dorosłych z nokturią wywołaną przez idiopatyczną nocną poliurię (2968539 * 0,3251 = 965 072; 4040907 * 0,3251 = 1 313 699). Uwzględniając jednak fakt, że chorobowość w populacji osób ze schorzeniami urologicznymi może być w literaturze zawyżona oraz fakt, że znaczna część chorych nie zgłasza się do lekarza, należy mieć na względzie, że rzeczywista wielkość populacji, która będzie w praktyce klinicznej stosowała lek Noqturina® prawdopodobnie będzie znacznie niższa.

Powyższe dane epidemiologiczne sugerują jedynie teoretyczną populację, która mogła by być leczona lekiem Noqturina®. W rzeczywistości jednak przedstawione wskaźniki chorobowości przewyższają realistyczne możliwości refundacji opiniowanej technologii. Problem przeszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne wydaje się dotyczyć także innych schorzeń urologicznych. 



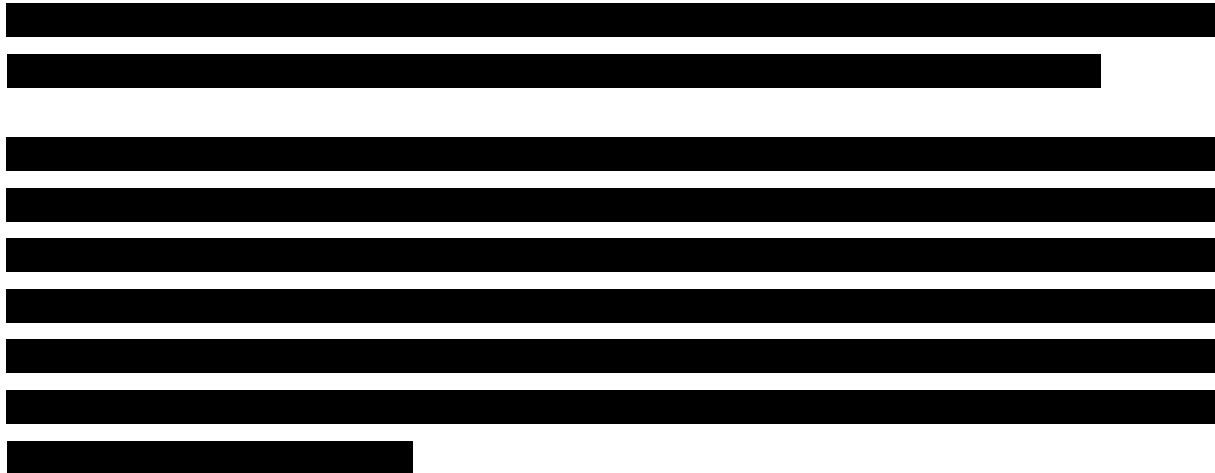












Obciążenia społeczno-ekonomiczne i wpływ choroby na jakość życia

Nokturia jest dolegliwością mającą znaczny wpływ na jakość życia, zmniejszenie wydajności w pracy, a nawet zwiększenie ryzyka umieralności. Pogarszająca się jakość życia ma związek głównie z zaburzeniami snu. W badaniu *Tikkinen 2010* wykazano, że nokturia powoduje znacznie niższe wyniki w 14 z 15 obszarów HRQoL (ang. *health-related quality of life* – jakość życia zależna od stanu zdrowia) [42].

Nokturia ma wpływ nie tylko na osoby dotknięte tą dolegliwością, ale również na ich partnerów, których jakość snu także ulega pogorszeniu (*Sells 2000*). Ze względu na chorobę partnera mogą oni nawet spać w oddzielnych pomieszczeniach, co wpływa na ich związek (*Kim 2009*) [42].

Zaburzenia snu związane z nokturią mają znaczny wpływ na utratę wydajności w pracy, szczególnie wśród młodszych osób, które częściej są czynne zawodowo. Korzystanie ze zwolnień lekarskich wiąże się z istotnymi kosztami społecznymi (*Asplund 1996*) [42].

W badaniu przeprowadzonym w Polsce w 2005 r. analizowano wpływ nokturii na komfort życia i aktywność życiową w zależności od wieku, wykształcenia i aktywności zawodowej. W badaniu uczestniczyło 201 mężczyzn z nokturią w wieku powyżej 50 lat i ich partnerki. Z badania wynika, że nokturia jest objawem najbardziej uciążliwym wśród objawów z dolnego odcinka dróg moczowych. Ma ona negatywny wpływ na samopoczucie i przyczynia się do znacznego przemęczenia. Jakość życia mężczyzn i ich partnerek obniża się z powodu nokturii, zwłaszcza u osób starszych i lepiej wykształconych. U jednej trzeciej badanych nokturia ma negatywny wpływ na życie seksualne i towarzyskie. Połowa mężczyzn

przyjmowała leki w celu zmniejszenia nokturii, a ich stosowanie wzrastało z wiekiem i wykształceniem, podobnie jak i potrzeba rozmów na ten temat z partnerką i lekarzem [68].

Należy także podkreślić, że nokturia rzadko występuje w całkowitej izolacji od innych chorób powodujących dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym istotną część budżetu chorych z nokturią pochłania leczenie licznych chorób współistniejących, co może być także powodem nieleczenia nokturii. 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. Ponieważ nokturia dotyczy często osób starszych, u których występuje wiele jednostek chorobowych, leczenie poliurii może odbywać się w tej populacji kosztem innych chorób lub też choroba ta może być nieleczona właściwie ze względu na konieczność ponoszenia całego kosztu przez chorego.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią przedstawiono w poniższych podrozdziałach (Rozdziały 3.7.1 i 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Nokturia jest schorzeniem, w którym terapię objawową stosuje się do końca życia. Jedynym lekiem skutecznym w przypadku nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią jest desmopresyna, którą dodaje się do terapii behawioralnej [76, 78].

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nokturii. W części dokumentów wyszczególnione były standardy leczenia dla nokturii spowodowanej nocną poliurią, a tylko w nielicznych wskazywano na sposób postępowania terapeutycznego u chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią (w tym w wytycznych polskich). Dodatkowo przeanalizowano wskazania terapeutyczne oraz sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opisujących standardy postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania nocnej poliurii, w tym 1 wytyczne polskie.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
EAU ⁸	2015 [72, 73]	Leczenie nieneurogenego LUTS u mężczyzn (w tym nokturii i nocnej poliurii)
NBS ⁹	2010 [76]	Leczenie nokturii i nocnej poliurii
NICE ¹⁰ , NCGC ¹¹	2010 [75]	Leczenie LUTS u mężczyzn (w tym nocnej poliurii)
ICUD ¹² , ISU ¹³ , EORTC ¹⁴	2006 [74]	Leczenie LUTS u mężczyzn (w tym nokturii spowodowanej nocną poliurią)
NZCA ¹⁵	2005 [77]	Leczenie nokturii (bez względu na przyczynę)

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTU ¹⁶	2017 [78]	Diagnostyka i leczenie chorych z nokturią (w tym nokturii spowodowanej nocną poliurią)

⁸ ang. *European Association of Urology* – Europejskie Towarzystwo Urologiczne

⁹ ang. *Neurogenic Bladder Society* – stowarzyszenie na rzecz osób z pęcherzem neurogennym

¹⁰ ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

¹¹ ang. *National Clinical Guideline Centre* – krajowe centrum wytycznych klinicznych

¹² ang. *International Consultation on Urological Diseases* – międzynarodowe porozumienie na rzecz chorób urologicznych

¹³ ang. *International Society of Urology* – Międzynarodowe Towarzystwo Urologiczne

¹⁴ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka

¹⁵ ang. *New Zealand Continence Association* – Stowarzyszenie na rzecz osób z problemem nietrzymania moczu w Nowej Zelandii

¹⁶ Polskie Towarzystwo Urologiczne

W większości wytycznych zaleca się zastosowanie terapii behawioralnej, zwłaszcza na początkowym etapie leczenia. Polskie wytyczne zalecają stosowanie tej terapii niezależnie od leczenia farmakologicznego. Natomiast w zagranicznych wytycznych zalecenia te oparte są na dowodach o niewysokiej sile, ponieważ trudno jest znaleźć badania dotyczące skuteczności terapii behawioralnej. Najwyższą siłą rekomendacji dla tego postępowania odnotowano

w najnowszych wytycznych klinicznych – EAU 2015 (rekomendacja została wydana w oparciu o dowody pochodzące z co najmniej jednego badania randomizowanego). Jedynie w wytycznych NICE, NCGC z 2010 roku nie przedstawiono stanowiska w sprawie terapii behawioralnej.

Następnie, leczenie nocnej poliurii sprowadza się do włączenia farmakoterapii.

We wszystkich wytycznych zawarto rekomendacje dotyczące **desmopresyny**. Według polskich wytycznych (PTU 2017) w przypadku nocnej poliurii, w której zastosowanie reżimu płynowego nie przynosi poprawy w zakresie zgłaszanych objawów, terapia opiera się na wykorzystaniu syntetycznego analogu wazopresyny – desmopresyny, która wykazuje działanie antydiuretyczne poprzez receptory wazopresynowe typu V2, wpływając na resorpcję zwrotną wody w obrębie kanalików nerkowych. Leczenie nokturii spowodowanej nocną poliurią przy pomocy desmopresyny jest jedyną opcją farmakoterapii. W najnowszych wytycznych zagranicznych (EAU 2015) określono, że analogi wazopresyny można stosować w przypadku leczenia nokturii spowodowanej nocną poliurią (rekomendacja została oparta na badaniach klinicznych dobrej jakości i o wysokiej spójności dotyczących konkretnych rekomendacji

i zawierających co najmniej jedno badanie randomizowane). W wytycznych tych zalecono jednak, aby u mężczyzn powyżej 65. roku życia nie stosować desmopresyny, jeżeli stężenie sodu w surowicy jest poniżej normy, a wszystkich chorych należy monitorować pod kątem możliwości wystąpienia hiponatremii. W wytycznych NBS 2010 zalecono stosowanie desmopresyny w przypadku nocnej poliurii i nokturii (rekomendacja wydana na podstawie dowodów pochodzących z dużego badania RCT z jednoznacznymi wynikami). Z kolei w wytycznych NICE, NCGC 2010 określono, że należy rozważyć podawanie **desmopresyny doustnie mężczyznom z nocną poliurią, jeżeli wykluczone zostały inne medyczne przyczyny, a pozostałe formy leczenia nie przyniosły skutku (w tym leczenie diuretykami pętlowymi)**. Oznacza to, że diuretyki pętlowe nie są zalecane w leczeniu nocnej poliurii o nieznannej przyczynie. Rekomendacja ta oparta została na małym przekrojowym badaniu RCT przeprowadzonym na 20 mężczyznach, porównującym

desmopresynę z placebo. Natomiast w wytycznych ICUD, ISU, EORTC 2006 stwierdzono, że stosowanie desmopresyny w leczeniu nocnej poliurii jest **mocno zalecane ze względu na jednoznaczne wyniki świadczące o jej skuteczności u dorosłych chorujących na nokturie spowodowaną nocną poliurią**. W wytycznych zalecono jednak szczególną ostrożność przy stosowaniu desmopresyny wśród starszych pacjentów (powyżej 65. roku życia). Rekomendacja oparta została na spójnych dowodach naukowych pochodzących z niskiej jakości RCT lub z metaanalizy wysokiej jakości prospektywnych badań kohortowych. W wytycznych NZCA 2005 zaleca się stosowanie desmopresyny m.in. wśród zdrowych młodych dorosłych z nocną poliurią z niewyjaśnionej przyczyny. Jednak zastosowanie desmopresyny u osób starszych wymaga szczególnej ostrożności oraz monitorowania (w szczególności masy ciała i poziomu sodu w surowicy). Rekomendacja ta oparta została na randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym. Produkt leczniczy Noqturina® zawiera desmopresynę w niskiej dawce (25 µg lub 50 µg) przez co jej stosowanie jest bezpieczniejsze u osób starszych. W wytycznych nie doprecyzowano jakiej dawki desmopresyny dotyczy zalecenie, możliwe jednak (ze względu na rok wydania dokumentów), że dotyczą desmopresyny w wysokich dawkach, co uzasadnia wskazania ostrożności podczas stosowania tego leku u osób po 65. r.ż.

W trzech wytycznych zagranicznych zawarto rekomendacje dotyczące diuretyków pętlowych, natomiast w wytycznych ICUD, ISU, EORTC 2006 określono, że nie ma wystarczających dowodów, aby wydać rekomendację. W wytycznych NICE, NCGC 2010 wskazano, że należy rozważyć podawanie mężczyznom z nocną poliurią diuretyków pętlowych (np. furosemidu) późnym popołudniem (rekomendacja ta została oparta na jednym małym badaniu, w którym nie było informacji o metodzie randomizacji ani zaślepienia). W wytycznych NBS 2010 stwierdzono, że stosowanie diuretyków takich jak azosemid, furosemid czy bumetanid w ciągu dnia w przypadku nocnej poliurii jest skuteczne (rekomendacja ta oparta została na małym badaniu RCT z jednoznacznymi wynikami). Z kolei w wytycznych NZCA 2005 zalecono rozważenie stosowania diuretyków pętlowych (takich jak furosemid) podawanych w porze popołudniowej w dalszym procesie terapeutycznym w celu pozbycia się obrzęków w przypadku niektórych chorych. W polskich wytycznych terapia ta nie jest wspomniana jako opcja leczenia nokturii spowodowanej nocną poliurią.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wskazano jedynie w wytycznych NBS 2010. stwierdzono, że leki takie jak imipramina mogą być skuteczne w leczeniu nokturii i nocnej poliurii (rekomendacja poparta została przynajmniej jednym badaniem nierandomizowanym z równoczesową grupą kontrolną).

Tabela 3.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nokturii oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (poziom dowodu / siła rekomendacji*)	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
EAU 2015	Desmopresyna	Analogi wazopresyny można stosować w przypadku leczenia nokturii spowodowanej nocną poliurią. (1b / A) W leczeniu nokturii lub nocnej poliurii desmopresynę należy stosować raz dziennie przed snem. Optymalna dawka desmopresyny różni się w przypadku poszczególnych chorych, w związku z czym leczenie rozpoczynać należy od małych dawek (0,1 mg na dzień) i stopniowo zwiększać dawkowanie do 0,4 mg na dzień aż do osiągnięcia maksymalnej skuteczności. Chorzy powinni unikać przyjmowania płynów co najmniej godzinę przed przyjęciem leku i osiem godzin po jego podaniu. U mężczyzn powyżej 65. roku życia nie należy stosować desmopresyny, jeżeli stężenie sodu w surowicy jest poniżej normy. Wszystkich chorych należy monitorować pod kątem możliwości wystąpienia hiponatremii.	Produkt leczniczy Noqturina® wskazany jest do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.	Desmopressinum Produkt leczniczy Noqturina® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Finansowaniem objęty jest natomiast inny produkt (Minirin Melt®) zawierający tę samą substancję czynną.
NBS 2010		Zaleca się jej stosowanie w przypadku nocnej poliurii i nokturii. (I / F [nierozstrzygnięta - szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia hiponatremii])	Produkt leczniczy Minirin Melt® wskazany jest do stosowania w przypadku: Moczówki prostej ośrodkowej. Pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.	Zakres wskazań objętych refundacją: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
NICE, NCGC 2010		Należy rozważyć podawanie mężczyznom z nocną poliurią doustnej desmopresyny, jeżeli wykluczone zostały inne medyczne przyczyny, a pozostałe formy leczenia nie przyniosły skutku (w tym leczenie diuretykami pętlowymi). Po trzech dniach od podania pierwszej dawki należy zmierzyć stężenie sodu w surowicy. Jeżeli stężenie sodu w surowicy nie mieści się w prawidłowym zakresie, należy przerwać leczenie desmopresyną.	Nokturii u dorosłych związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu produkowanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5.-6. rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (poziom dowodu / siła rekomendacji*)	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>(Znaleziono małe przekrojowe badanie RCT przeprowadzone na 20 mężczyznach, porównujące desmopresynę z placebo. W badaniu analizowano skuteczność i bezpieczeństwo 20 mikrogramów desmopresyny w postaci aerozolu do nosa przed położeniem się spać. Istnieją jednak pośrednie dowody świadczące o możliwej różnicy w biodostępności i farmakokinetyce aerozolu do nosa i postaci doustnej).</p>		<p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: moczówka prosta przysadkowa</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
<p>ICUD, ISU, EORTC 2006</p>		<p>Stosowanie desmopresyny w leczeniu nocnej poliurii jest mocno zalecane ze względu na jednoznaczne wyniki świadczące o jej skuteczności u dzieci z moczeniem nocnym i u dorosłych chorujących na nokturie spowodowaną nocną poliurią. Przyjmowanie desmopresyny może być związane z wyższym ryzykiem rozwoju hiponatremii i zatrzymywaniem wody w organizmie, należy zatem zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu desmopresyny wśród starszych pacjentów (powyżej 65. roku życia).</p> <p>(2 / A)</p>		
<p>NZCA 2005</p>		<p>Desmopresyna jest rekomendowana do stosowania m.in. wśród zdrowych młodych dorosłych z nocną poliurią z niewyjaśnionej przyczyny. Producent leku nie zaleca stosowania go u osób >65. r.ż. Zastosowanie desmopresyny u osób starszych wymaga więc szczególnej ostrożności oraz monitorowania (w szczególności masy ciała i poziomu sodu w surowicy).</p> <p>(1)</p>		
<p>PTU 2017</p>		<p>W przypadku nocnej poliurii, w której zastosowanie reżimu płynowego nie przynosi poprawy w zakresie zgłaszanych objawów, terapia opiera się na wykorzystaniu desmopresyny. Leczenie nokturii spowodowanej nocną poliurią przy pomocy desmopresyny jest jedyną opcją farmakoterapii.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (poziom dowodu / siła rekomendacji*)	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
NBS 2010	Diuretyki pętlowe	Stosowanie diuretyków (azosemidu, furosemidu, bumetanidu) w ciągu dnia jest skuteczne w przypadku nocnej poliurii. Azosemid jest szczególnie wskazany u chorych z podwyższonym poziomem przedślonkowego peptydu natriuretycznego. (II / C)	<p>Produkt leczniczy Furosemidum Polfarmex® wskazany jest do leczenia obrzęków, będących objawem chorób układu krążenia (zastoinowej niewydolności serca), wątroby i nerek (w tym marskości wątroby i zespołu nerczycowego) oraz leczenia nadciśnienia tętniczego, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie</p> <p>Produkt leczniczy Furosemidum Polfarma® stosowany jest u dorosłych i dzieci w leczeniu obrzęków związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, z marskością wątroby i chorobami nerek, gdy wskazane jest zastosowanie leków moczopędnych o silnym i szybkim działaniu.</p> <p>Produkt leczniczy Furosemidum Polfarma® wskazany jest również w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych, głównie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.</p>	<p>Furosemidum (Furosemidum Polfarmex® i Furosemidum Polfarma®)</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Zakres wskazań poza rejestracyjnych objętych refundacją: objawowe przerzuty w OUN – profilaktyka i leczenie wspomagające</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt Pozostałe diuretyki pętlowe nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce</p>
NICE, NCGC 2010		Należy rozważyć podawanie mężczyznom z nocną poliurią diuretyków pętlowych (np. furosemidu) późnym popołudniem. (Znaleziono jedno małe badanie, w którym nie było informacji o metodzie randomizacji ani zaślepienia)		
ICUD, ISU, EORTC 2006		Nie ma wystarczających dowodów świadczących o skuteczności diuretyków pętlowych (furosemid, bumetanid) w leczeniu nokturii, aby wydać rekomendację.		
NZCA 2005		Powinno się rozważyć stosowanie diuretyków pętlowych (takich jak furosemid) podawanych w porze popołudniowej w dalszym procesie terapeutycznym w celu pozbycia się obrzęków, ponieważ są one prostą i skuteczną metodą leczenia <u>w przypadku niektórych chorych</u> , pod warunkiem monitorowania w kierunku hipotonii ortostatycznej i zaburzeń elektrolitowych. (B)		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (poziom dowodu / siła rekomendacji*)	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
NBS 2010	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina) mogą być skuteczne w leczeniu nokturii i nocnej poliurii (działanie antydiuretyczne), mogą także wykazywać aktywność sympatykomimetyczną i antycholinergiczną, a tym samym wpływać na OUN i jako inhibitor mięśni gładkich. (III / D)	<p>Produkt leczniczy Amitriptylinum VP® wskazany jest do objawowego leczenia depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia.</p> <p>Produkty lecznicze Anafranil® i Anafranil SR® wskazane są do leczenia stanów depresyjnych o różnej etiologii i symptomatologii, np. endogennych, reaktywnych, nerwicowych, organicznych, maskowanych oraz inwolucyjnych postaci depresji, depresji związanych ze schizofrenią oraz zaburzeniami osobowości, zespołów depresyjnych związanych z podeszłym wiekiem, w przebiegu przewlekłych stanów bólowych i przewlekłych chorób somatycznych, zespołów natręctw, fobii i napadów lęku.</p> <p>W populacji dzieci i młodzieży produkty te wskazane są do leczenia moczenia nocnego (tylko u dzieci powyżej piątego roku</p>	<p>Amitriptylinum (Amitriptylinum VP®)</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Zakres wskazań poza rejestracyjnych objętych refundacją: neuralgia; ból neuropatyczny</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Clomipraminum (Anafranil®, Anafranil SR®)</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (poziom dowodu / siła rekomendacji*)	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			życia i pod warunkiem wykluczenia przyczyn organicznych).	
EAU 2015	Terapia behawioralna	Mężczyznom z LUTS należy zawsze przed leczeniem lub równocześnie z nim zaproponować porady dotyczące stylu życia. (1b / A)	n/d	n/d
NBS 2010		Na początkowym etapie leczenia nocnej poliurii zaleca się poradnictwo dotyczące stylu życia oraz terapię behawioralną. (E) Zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pouczenie i poradnictwo dotyczące przyjmowania płynów skutkujące 24-godzinną objętością moczu wynoszącą 20–25 ml/kg, co odpowiada dziennemu przyjmowaniu wody wynoszącemu od 2,0% do 2,5% masy ciała; ⊗ terapię ruchową; ⊗ inne (w tym maksymalnie 30-minutową drzemkę w ciągu dnia z uniesionymi stopami). 		
ICUD, ISU, EORTC 2006		W leczeniu nokturii u mężczyzn zaleca się zastosowanie terapii behawioralnej. (3 / C)		
NZCA 2005		Rozsądne wydaje się ograniczenie ilości i rodzaju płynów przyjmowanych przed położeniem się spać. Nie udało się znaleźć badań dotyczących skuteczności konserwatywnych terapii w leczeniu samej nokturii wśród starszych osób. Istnieją dowody świadczące o tym, że ograniczenie przyjmowania płynów, herbaty, kawy oraz alkoholu w porze nocnej może być pomocne.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (poziom dowodu / siła rekomendacji*)	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego porozumienia na rzecz osób dotkniętych problemem nietrzymania moczu (ang. <i>International Consultation on Incontinence</i>):</p> <p>Konserwatywne leczenie nokturii wydaje się być skuteczne w przypadku wielu pacjentów, chociaż brakuje na to twardych dowodów.</p> <p>(D)</p> <p>Należy zoptymalizować farmakoterapię niewydolności serca. Udowodniono skuteczność terapii uciskowej przeciwdziałającej ucieczce płynów do tzw. trzeciej przestrzeni w nogach oraz unoszenia nóg po południu w celu zmniejszenia klinicznego lub subklinicznego obrzęku spowodowanego pionową postawą.</p> <p>(4)</p>		

*objaśnienia siły rekomendacji i poziomów dowodów przedstawiono w załączniku (Rozdział 9.1.3)

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹⁷. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 9.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – desmopresyna

Produkt leczniczy Noqturina® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 10 czerwca 2016 roku. Dopuszczony jest on do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego [58]. Podmiotem odpowiedzialnym jest Ferring GmbH. Produkt leczniczy Noqturina® dostępny jest w postaci liofilizatu doustnego. Jeden

¹⁷ [Redacted footnote text]

liofilizat doustny zawiera 25 µg lub 50 µg desmopresyny w postaci desmopresyny octanu [21].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Noqturina®

Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	kod ATC: H01BA02; wazopresyna i jej analogi
Działanie leku	Noqturina® zawiera desmopresynę, syntetyczny analog naturalnie występującego hormonu przeciwdiuretycznego – argininowazopresyny (AVP). Desmopresyna naśladuje działanie przeciwdiuretyczne wazopresyny, wiążąc się z receptorami V2 w kanalikach zbiorczych nerek i powodując zwrotne wchłanianie wody do ustroju. To wchłanianie zwrotne zmniejsza z kolei wytwarzanie moczu w nocy. Ze względu na proponowane małe, specyficzne dla płci dawki (25 mikrogramów dla kobiet i 50 mikrogramów dla mężczyzn) oraz ograniczony czas działania produktu leczniczego Noqturina®, aktywność przeciwdiuretyczna ogranicza się do okresu snu nocnego.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Noqturina® jest wskazany do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka produktu leczniczego Noqturina® to 25 µg desmopresyny dla kobiet i 50 µg desmopresyny dla mężczyzn, na 1 godzinę przed snem, podane podjęzykowo bez popijania wodą. Przyjmowanie pokarmu może zmniejszać intensywność i czas działania przeciwdiuretycznego małych dawek desmopresyny.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Wnioskowane wskazanie dotyczy włączenia leku na listę refundacyjną
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Noqturina® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Pacjenci, 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 zatrzymaniem płynów. Jeśli występuje jakiegokolwiek podejrzenie współistnienia takiego stanu, nie zaleca się leczenia desmopresyną.</p> <p>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 nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i/lub hiponatremii z występowaniem lub bez występowania objawów (ból głowy, nudności i/lub wymioty, zwiększenie masy ciała i, w ciężkich przypadkach, drgawki).</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hiponatremii. U pacjentów 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 leczenia.</p> <p>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.</p> <p>Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Noqturina®, jeśli stężenie</p>

	<p>sodu w surowicy zmniejsza się poniżej poziomu dolnej granicy normy.</p> <p>Desmopresynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami równowagi wodnej i/lub elektrolitowej.</p> <p>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).</p> <p>Środki ostrożności mające na celu uniknięcie wystąpienia hiponatremii, w tym zwracanie szczególnej uwagi na ograniczenie podaży płynów oraz częstsze oznaczanie stężenia sodu w surowicy, należy zachować w przypadku równoczesnego stosowania leków powodujących nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, chloropromazyne, leki moczopędne, karbamazepina i niektóre leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonylomocznika, zwłaszcza chloropropamid, a także w przypadku równoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe lub pętlowe do leczenia nadciśnienia lub innych chorób nie związanych z zatrzymaniem płynów. U pacjentów tych konieczne jest kontrolowanie stężeń sodu.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ciężkie zaburzenia czynności pęcherza moczowego i przeszkodę podpęcherzową.</p> <p>Ostrożność wymagana jest w przypadku mukowiscydozy, choroby wieńcowej serca, nadciśnienia, przewlekłych chorób nerek i stanu przedzucawkowego.</p> <p>Jeśli po rozpoczęciu leczenia desmopresyną ilość moczu oddawanego w nocy nie zmniejsza się, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie moczówki prostej pochodzenia nerkowego.</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących lit, w razie gdyby podanie desmopresyny w celu leczenia nokturii maskowało wczesny etap moczówki prostej pochodzenia nerkowego wywołanej przez lit. Nie zaleca się stosowania desmopresyny u pacjentów, u których stwierdza się lub podejrzewa moczówkę prostą pochodzenia nerkowego wywołaną przez lit.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Noqturina® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Desmopresyna pod inną nazwą handlową (Minirin Melt®) jest lekiem refundowanym dostępnym w aptece na receptę w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ moczówka prosta przysadkowa; ⊗ pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6. r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego; ⊗ pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5.-6.rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego (wskazanie pozarejestryjne).

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Noqturina® [21], ulotki produktu leczniczego Noqturina® [58] oraz Obwieszczenia MZ [42]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny (Noqturina®)

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, stanowisk lub opinii wydanych przez

AOTMiT dotyczących stosowania tego leku w opisywanej populacji chorych. Poniżej przedstawiono więc dokumenty wydane jedynie przez zagraniczne organizacje.

Łącznie odnaleziono dwie rekomendacje: SMC 2017 oraz AWMSG 2017.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Desmopresyna	SMC ¹⁸	2017 [79]
	AWMSG ¹⁹	2017 [70]

Zagraniczne organizacje wydały 2 rekomendacje dotyczące finansowania desmopresyny w leczeniu chorych na objawową nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem.

Przyczyną odrzucenia wniosku o finansowanie desmopresyny w leczeniu chorych na objawową nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem przez SMC w styczniu 2017 r. był brak odpowiedniej analizy ekonomicznej wymaganej we wniosku o finansowanie. Jako słabe strony analizy wskazano m.in., że w modelu założono, iż stan zdrowia chorych pozostaje niezmienny do końca życia; nie przedstawiono wystarczających danych klinicznych do poparcia założenia, że efekt terapeutyczny obserwowany w grupie BSC jest spowodowany PLC, a może być spowodowany także naturalnymi fluktuacjami lub innymi czynnikami; słabe wyniki ekstrapolacji na dożywotni horyzont czasowy; model nie odzwierciedlał naturalnego przebiegu choroby; założono, że względne ryzyko złamań związanych z nokturie w badaniach obserwacyjnych jest efektem przyczynowym, czego nie potwierdzają eksperci kliniczni; nie przedstawiono wystarczających danych dotyczących jakości życia związanej z leczeniem. Podkreślono jednocześnie korzystne wyniki dwóch badań fazy III, które wykazały że w porównaniu do placebo, desmopresyna przyjmowana przez chorych na nokturie przez ponad trzy miesiące w zalecanych dawkach, znacznie zredukowała średnią liczbę nocnych mikcji oraz zwiększyła odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie. Firma Ferring Pharmaceuticals Ltd będzie ponownie składała wniosek o finansowanie.

Z kolei w czerwcu 2017 r. eksperci AWMSG wydali rekomendację, iż desmopresyna w postaci liofilizowanych tabletek podjęzykowych zarejestrowana w leczeniu chorych na objawową nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem powinna być

¹⁸ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

¹⁹ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska Agencja HTA

stosowana jedynie w podgrupie chorych po 65. r.ż. Jako uzasadnienie rekomendacji eksperci wskazują, iż w tej podgrupie chorzy mają ograniczone możliwości leczenia oraz tylko w tej podgrupie technologia jest opłacalna. Nocna poliuria najczęściej jest diagnozowana u osób starszych (w Walii jest to ponad połowa chorych), ponadto jest to problem nasilający się z wiekiem.

Szczegółowy opis odnalezionych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji/stanowiska	Populacja	Uzasadnienie
Desmopresyna	SMC 2017	Negatywna	Dorośli chorzy na objawową nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem.	<p>Wyniki dwóch badań fazy III wykazały, że w porównaniu do placebo, desmopresyna przyjmowana przez chorych na nokturie przez ponad trzy miesiące w zalecanych dawkach, znacznie zredukowała średnią liczbę nocnych mikcji oraz zwiększyła odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Nie przedstawiono jednak odpowiedniej analizy ekonomicznej w celu uzyskania akceptacji przez SMC. Decyzja negatywna podyktowana jest więc względami formalnymi.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny wyraził zamiar ponownego przedłożenia wniosku o finansowanie.</p>
	AWMSG 2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na objawową nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem.	Rekomendacja jest pozytywna jedynie dla podgrupy chorych po 65. r.ż., dla której dostarczono wyczerpujące dowody dla analizy kosztów-użyteczności.

4.2. Desmopresyna dostępna w Polsce

Obecnie w Polsce (poza lekiem Noqturina®) dopuszczone do obrotu są następujące preparaty zawierające desmopresynę:

Tabela 6.
Preparaty zawierające desmopresynę dostępne w Polsce

Nazwa handlowa	Postać i dawka	Wskazanie	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Adin®	liofilizat doustny: 60 µg, 120 µg, 240 µg	Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Leczenie objawowe nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).	NIE
Minirin®	roztwór do wstrzykiwań: 4 µg/ml aerozol: 10 µg tabletki: 100 µg i 200 µg	<u>roztwór do wstrzykiwań:</u> Moczówka prosta ośrodkowa. Badanie zdolności zagęszczania moczu przez nerki. Zapewnienie hemostazy w przypadku niewielkich zabiegów chirurgicznych oraz przed wykonaniem inwazyjnej diagnostyki u chorych z łagodną postacią hemofilii A i łagodną postacią choroby von Willebranda, u których uzyskano pozytywny efekt działania preparatu po dawce testowej. W wyjątkowych przypadkach preparat można stosować u chorych z umiarkowaną postacią choroby von Willebranda. <u>aerozol:</u> Moczówka prosta ośrodkowa. Badanie zdolności zagęszczania moczu przez nerki. <u>tabletki:</u> Moczówka prosta ośrodkowa. Moczenie nocne - leczenie u pacjentów powyżej 7. roku życia (wyjątkowo powyżej 5. roku życia) z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.	NIE
Minirin Melt®	liofilizat doustny: 60 µg, 120 µg, 240 µg	Moczówka prosta ośrodkowa Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością	TAK, w zakresie poniższych wskazań: Moczówka prosta

Nazwa handlowa	Postać i dawka	Wskazanie	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>zagęszczania moczu.</p> <p>Nokturia u dorosłych związana z nocnym wielomoczem (objętość moczu produkowanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).</p>	<p>przysadkowa.</p> <p>Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.</p> <p>Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie farmaceutycznej bazy danych BAZYL [23], ChPL Adin® [18], ChPL Minirin® [19], ChPL Minirin Melt® [20] oraz Obwieszczenia MZ [42]

4.3. Wyznaczanie limitu finansowania leku Noqturina®

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Noqturina®* jedna dawka leku *Noqturina®*, 25 µg, *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD²⁰ w populacji kobiet a jedna dawka leku *Noqturina®*, 50 µg, *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD w populacji mężczyzn [21]. Ze względu na fakt, że postać leku nie umożliwi dzielenia dawek, przyjęto różne PDD dla leków przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg). Rozwiązanie to gwarantuje, że dopłaty świadczeniobiorcy (zarówno kobiet jak i mężczyzn) będą jednakowe oraz niskie, w związku z czym lek kwalifikuje się do [REDACTED] zgodnie z art. 14. ust. 1, pkt. 4. *Ustawy o refundacji* [59]).

Różnica w dawkowaniu wynika z większej wrażliwości kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi u kobiet niż u mężczyzn. Większa wrażliwość na wazopresynę skutkuje efektywniejszym zagęszczaniem moczu poprzez nasilanie zwrotnego wchłaniania wody w kanalikach nerkowych. **Podane dawki leku są więc równoważne dla chorych. W ten sposób lek Noqturina® w dawce 50 µg, 30 sztuk zawiera 30 dobowych dawek leku, lek**

²⁰ ang. *prescribed daily dose* – najczęściej przepisywana dawka dobową

Noqturina® w dawce 25 µg, 30 sztuk zawiera 30 dobowych dawek leku. Należy jednak zauważyć, że skuteczność desmopresyny u kobiet i mężczyzn jest zbliżona pomimo stosowania mniejszej dawki przez kobiety. [REDACTED]

[REDACTED] zamieszono w Załączniku 9.2).

Podmiot odpowiedzialny zaproponował zatem jednakową cenę za opakowanie przeznaczone dla kobiet i opakowanie przeznaczone dla mężczyzn.

Założono, że desmopresyna będzie refundowana w odrębnej grupie limitowej, w której lek *Noqturina®*, 50 µg, *liofilizat doustny 30* będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Koszt leku *Noqturina®* dla płatnika publicznego wyznaczono zakładając różne PDD dla leków przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg), pomimo że DDD²¹ dla desmopresyny stosowanej podjęzykowo zostało określone przez WHO na poziomie 240 µg (ustalone dla moczówki prostej, stąd tak duże rozbieżności w dawkowaniu) [53]. Zgodnie z art. 15 ust. 14 *Ustawy o refundacji* w przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD. Takie podejście pozwoli na uniknięcie różnic w odpłatności w przypadku leczenia kobiet i mężczyzn, a w konsekwencji na uniknięcie dyskryminacji cenowej jednej z tych grup pacjentów. Poniżej przedstawiono podejścia alternatywne i ich konsekwencje.

W wyniku wyznaczenia cen leku w oparciu o DDD powstaje znaczna rozpiętość w dopłatach świadczeniobiorcy do opakowania kobiet i mężczyzn. Ponadto, ustalenie poziomu odpłatności przy założeniu DDD nie jest właściwe, gdyż prowadzi do dyskryminacji cenowej kobiet, tzn. zmusza je do ponoszenia wyższego kosztu za taką samą terapię w stosunku do mężczyzn.

Alternatywnym rozwiązaniem jest przyjęcie jednakowego PDD, 50 µg dla obu opakowań. Efektywnie dwa opakowania leku stosowanego w tym samym wskazaniu kwalifikują się do różnych poziomów odpłatności i powstaje duża rozpiętość dopłat świadczeniobiorcy.

²¹ ang. *defined daily dose* – zdefiniowana dawka dobowo

Możliwe jest także przyjęcie PDD, 25 µg dla obu opakowań. Wariant ten przedstawia się analogicznie do przykładów analizowanych powyżej. W związku z powyższym w analizie uznano, że ceny leku *Noqturina*® powinny zostać skalkulowane w oparciu o różne PDD.

Model polityki cenowej oparty na przyjęciu jednakowej ceny za tabletkę produktu leczniczego niezależnie od dawki (tzw. „flat price”) zagwarantuje brak dyskryminacji jednej płci z uwagi na indywidualne dopasowanie dawki (co mogłoby wystąpić w przypadku ceny liniowej w stosunku do zawartości substancji czynnej lub limitu finansowania wyznaczonego w oparciu o DDD). Podmiot odpowiedzialny podaje we wniosku, że taki model finansowania został zaakceptowany w wielu krajach. Z perspektywy płatnika publicznego jednakowa cena leku za tabletkę niezależnie od dawki ułatwia kontrolę kosztów terapii przy jednoczesnym równym dostępie pacjentów do skutecznej dawki. Powyższe wnioski są spójne z obserwacjami autorów publikacji *Lexchin 2009* [37]. Z przeprowadzonej przez nich analizy leków refundowanych w Kanadzie wynika, że w przypadku przyjęcia jednakowych cen za tabletkę wydatki płatnika były zarówno niższe jak i bardziej przewidywalne niż w przypadku leków, których cena była proporcjonalna w stosunku do zawartości substancji czynnej.

Należy także podkreślić, że mechanizm jednakowej ceny jest stosowany w aktualnej praktyce refundacyjnej. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [42] obecnie w ramach programów lekowych zidentyfikowano 4 przypadki oraz w tzw. listy aptecznej zidentyfikowano 26 przypadków technologii medycznych wycenionych zgodnie z opisanym mechanizmem („flat price”). W tabeli poniżej zaprezentowano niektóre zidentyfikowane leki refundowane dostępnych w aptece na receptę (ze względu na fakt, że lek *Noqturina*® będzie refundowany w ramach listy A1).

Tabela 7.
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę wycenione zgodnie z modelem „flat price”

Nazwa, postać oraz substancja czynna	Zawartość opakowania	Dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
Candepres HCT®, tabl. (candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum)	28 szt.	32+12,5 mg	39,96	50,54
		32+25 mg		
Carzap HCT®, tabletki (candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum)	28 tabl.	32+12,5 mg	39,42	49,97
		32+25 mg		

Nazwa, postać oraz substancja czynna	Zawartość opakowania	Dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
Karbicombi®, tabl. powł. (candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum)	28 szt.	32+12,5 mg	47,84	55,00
		32+25 mg		
Indivina®, tabl. (estradiolum + medroxyprogesteronum)	28 szt. (1 blist. po 28 szt.)	1+2,5 mg	28,25	13,69
		1+5 mg		
		2+5 mg		
Estalis®, system transdermalny (estradiolum + norethisteronum)	8 systemów transdermalnych	0,5 mg; 50 µg/dobę + 4,8 mg; 250 µg/dobę	30,24	39,18
		0,6 mg; 50 µg/dobę + 2,7 mg; 140 µg/dobę		
Atozet®, tabl. powł. (ezetimibum + atorvastatinum)	30 szt.	10+40 mg	131,43	153,40
		10+80 mg		
Effentora®, tabl. podjęzykowe (fentanylum)	28 tabl.	100 µg	533,46	586,63
		200 µg		
		400 µg		
PecFent®, aerozol do nosa, roztwór (fentanylum)	1,55 ml (1 butelka)	100 µg/dawkę	146,38	169,87
		400 µg/dawkę		
Effentora®, tabl. podjęzykowe (fentanylum)	28 tabl.	100 µg	533,46	586,63
		200 µg		
		400 µg		
Vellofent®, tabl. podjęzykowe (fentanylum)	30 tabl.	133 µg	572,40	628,52
		267 µg		
		400 µg		
		533 µg		
		67 µg		

Nazwa, postać oraz substancja czynna	Zawartość opakowania	Dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
		800 µg		
Tensart HCT®, tabl. powł. (valsartanum + hydrochlorothiazidum)	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	160+12,5 mg	19,82	26,37
		160+25 mg		
Prestożek Combi®, tabl. (perindoprilum + amlodipinum)	30 szt.	4 mg + 10 mg	9,99	5,79
		4 mg + 5 mg		
	60 szt.	4 mg + 10 mg	19,98	11,58
		4 mg + 5 mg		
	30 szt.	8 mg + 10 mg	19,98	11,58
		8 mg + 5 mg		
	60 szt.	8 mg + 10 mg	39,96	23,16
		8 mg + 5 mg		
Vilpin Combi®, tabl. (perindoprilum + amlodipinum)	30 szt.	10+10 mg	24,84	26,08
		10+5 mg		
		5+10 mg	15,12	15,88

Szczegóły przyjętego podejścia zostaną szczegółowo przedstawione w *Analizie ekonomicznej*, która jest integralną częścią tego raportu.

5. Komparatory

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać

porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy problemu zdrowotnego oraz standardów leczenia nokturii spowodowanej nocną poliurią można stwierdzić, że głównym celem leczenia nocnej poliurii jest poprawa jakości snu przerywanego nocnymi mikcjami, a co za tym idzie – jakości życia.

W wytycznych klinicznych wskazywana jest następująca **farmakoterapia**:

- ⊕ **Desmopresyna** – w wytycznych polskich (PTU 2017) wskazywana jako jedyna forma farmakoterapii w opisywanej populacji, a w najnowszych wytycznych zagranicznych – EAU z 2015 roku opisano desmopresynę jako lek zalecany do stosowania u chorych z nokturią i nocną poliurią (wysoka siła rekomendacji i poziom dowodów). Zgodnie z wytycznymi NICE, NCGC z 2010 roku należy rozważyć podanie doustnej desmopresyny mężczyznom z nocną poliurią, jeżeli wykluczone zostały inne medyczne przyczyny, a pozostałe formy leczenia nie przyniosły skutku (w tym leczenie diuretykami pętlowymi). Zalecenia sformułowano na podstawie umiarkowanych dowodów naukowych. Również w wytycznych NBS z 2010 roku zaleca się stosowanie desmopresyny w przypadku nocnej poliurii i nokturii (jednak z zastrzeżeniem, że powinna być zachowana ostrożność w związku z możliwością wystąpienia hiponatremii). Zalecenie sformułowano na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych. Eksperti z NZCA w roku 2005 zarekomendowali stosowanie desmopresyny u dorosłych z nocną poliurią z niewyjaśnionej przyczyny (wysoka siła dowodów naukowych). Należy także dodać, że w 2006 roku komisja ekspercka (ICUD, ISU, EORTC) wydała wytyczne, w których w leczeniu nocnej poliurii stosowanie desmopresyny jest mocno zalecane ze względu na jednoznaczne dowody skuteczności.

Dostępna obecnie w Polsce desmopresyna (Adin®, Minirin Melt®) wskazana jest w leczeniu objawowym nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem.

Wskazanie to nie jest identyczne ze wskazaniem wnioskowanej technologii oraz nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych.

- ⊕ **Diuretyki pętlowe** – wskazywane tylko w wytycznych zagranicznych. Zgodnie z wytycznymi NICE, NCGC z 2010 roku należy rozważyć podawanie mężczyznom z nocną poliurią diuretyków pętlowych (takich jak furosemid) późnym popołudniem. Jednak w przypadku wykluczenia medycznych przyczyn tego schorzenia zalecana jest już desmopresyna (umiarkowana siła dowodów naukowych). W wytycznych NBS z 2010 zauważono, iż stosowanie w ciągu dnia diuretyków takich jak azosemid, furosemid czy bumetanid jest skuteczne w przypadku nocnej poliurii (umiarkowana siła rekomendacji i poziom dowodów). Nie wskazano jednak dokładnie czy w przypadku idiopatycznego wielomoczu nocnego terapia ta także jest zalecana, można więc przypuszczać, że leki te znajdują zastosowanie u chorych, u których przyczyna nokturii jest znana. Z kolei wg wytycznych NZCA z 2005 roku powinno się rozważyć stosowanie diuretyków pętlowych podawanych w porze popołudniowej w celu pozbycia się obrzęków, ponieważ są one prostą i skuteczną metodą leczenia w przypadku niektórych chorych, pod warunkiem monitorowania w kierunku hipotonii ortostatycznej i zaburzeń elektrolitowych (siła rekomendacji jest umiarkowana). W przypadku tej organizacji również nie doprecyzowano, czy zalecenie będzie dotyczyło także chorych z idiopatycznym wielomoczem w nocy. Według wytycznych wydanych w 2006 roku przez ICUD, ISU, EORTC brakuje wystarczających dowodów naukowych, aby wydać rekomendację odnośnie diuretyków pętlowych. **Warto podkreślić, że terapia ta nie jest wymieniana w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych polskich (PTU 2017) oraz zagranicznych (EAU 2015).**
- ⊕ **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne** – terapia ta jest wymieniana tylko w wytycznych NBS z 2010 roku. Zdaniem ekspertów trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczne w leczeniu nokturii i nocnej poliurii (nie doprecyzowano jednak czy zalecenie dotyczy idiopatycznego wielomoczu nocnego), mogą także wykazywać aktywność sympatykomimetyczną i antycholinergiczną, a tym samym wpływać na OUN i jako inhibitor mięśni gładkich. Siła rekomendacji i poziom dowodów są niskie.

Wytyczne kliniczne wskazują także na zasadność stosowania **terapii behawioralnej** (jedynie autorzy wytycznych NICE z 2010 r. nie zajmują stanowiska w tym obszarze). Autorzy polskich wytycznych (PTU 2017) podkreślają, że terapia behawioralna powinna być

stosowana niezależnie od farmakoterapii, czyli należy ją kontynuować także po wdrożeniu farmakoterapii. Według najnowszych wytycznych zagranicznych (EAU 2015) mężczyznom z LUTS zawsze należy proponować zmianę stylu życia przed lub równoległe z farmakoterapią. Siła rekomendacji i poziom dowodów są wysokie. Zgodnie z wytycznymi wydanymi w 2010 r. przez NBS terapię nocnej poliurii należy rozpocząć od porad dotyczących zmiany stylu życia oraz terapii behawioralnej (niska siła rekomendacji). Zaleca się ograniczenie podaży płynów w ciągu dnia, ćwiczenia fizyczne i inne jak np. drzemki w ciągu dnia. Według ekspertów z NZCA (2005 r.) restrykcje w zakresie objętości i rodzaju przyjmowanych płynów mogą być pomocne. Należy także zoptymalizować przyjmowanie innych leków (np. na niewydolność serca) oraz podjąć działania ograniczające gromadzenie się wody w organizmie. Siła rekomendacji i poziom dowodów są jednak niskie. Autorzy wytycznych ICUD, ISU, EORTC z 2006 r. także zalecają zastosowanie terapii behawioralnej (siła rekomendacji i poziom dowodów są jednak niskie).

W analizowanym wskazaniu nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla terapii innych niż desmopresyna, co może sugerować, że opiniowana technologia medyczna nie ma zalecanego odpowiednika.

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r.* żaden z wyżej wymienionych leków nie jest refundowany w populacji docelowej w Polsce. Dodatkowo żaden z nich, z wyjątkiem desmopresyny, nie posiada wskazania w analizowanej populacji chorych. Co więcej bumetanid i azosemid nie są lekami dopuszczonymi do obrotu w Polsce, a imipraminę można obecnie sprowadzić jedynie w trybie importu docelowego.

Sposób leczenia zależy w głównej mierze od etiologii choroby. Analizowane wskazanie obejmuje nokturie spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią, a na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych nie ma dostępnych opcji farmakoterapeutycznych poza desmopresyną. Główną rolę w terapii nocnej poliurii odgrywa więc desmopresyna, która nie ma finansowanego ze środków publicznych w Polsce odpowiednika, a żadna z farmakoterapii niefinansowanych nie stanowi alternatywy dla desmopresyny. W związku z powyższym zdecydowano o porównaniu desmopresyny z najlepszym leczeniem wspomagającym – BSC, w ramach którego uwzględniana będzie terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.

5.1. BSC

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis komparatora, czyli zgodnie z informacjami przytoczonymi w rozdziale wyżej (Rozdział 4.3), najlepszej terapii wspomagającej (**BSC**). W ramach BSC dla populacji chorych na nokturię spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią uwzględniono przede wszystkim terapię behawioralną oraz objawowe leczenie dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.

W leczeniu nocnej poliurii fundamentalne znaczenie ma terapia behawioralna. Już na początku leczenia chorzy powinni być edukowani i uzyskać fachową poradę dotyczącą zmiany stylu życia. Zaleca się, by chory spożywał w ciągu dnia tyle wody, ile odpowiada 2,0-2,5% jego masy ciała. Pomocna jest terapia ruchowa oraz drzemki w ciągu dnia – najlepiej 30-minutowa z uniesionymi stopami (zgodnie z wytycznymi NBS 2010). Jednocześnie wskazane jest ograniczenie spożywania kawy, herbaty czy alkoholu w godzinach wieczornych oraz zmiana nawyków żywieniowych. Należy także zoptymalizować farmakoterapię niewydolności serca. W łagodzeniu opisywanej dolegliwości udowodniono skuteczność terapii uciskowej przeciwdziałającej ucieczce płynów do tzw. trzeciej przestrzeni w nogach oraz unoszenia nóg po południu w celu zmniejszenia klinicznego lub subklinicznego obrzęku spowodowanego postawą (zgodnie z wytycznymi NZCA 2005). Ponadto, pożądany efekt terapeutyczny przynieść może oddanie moczu bezpośrednio przed snem.

Terapia farmakologiczna stanowi kolejny element BSC. Ogranicza się głównie do przyjmowania przez chorych leków nasennych w celu osiągnięcia nieprzerwanego snu, co poprawia jego jakość i funkcjonowanie w ciągu dnia [10].

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [2] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

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

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);

-
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

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

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

- ⊗ ocena liczby nocnych mikcji;
- ⊗ odpowiedź na leczenie, definiowana jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji;
- ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu / czas do wystąpienia pierwszej nocnej mikcji;
- ⊗ ocena diurezy nocnej oraz całkowitej;
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL (ang. *Nocturia Quality of Life Questionnaire*);
- ⊗ jakość snu;
- ⊗ ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

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

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

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

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie

przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne

(np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [2], *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* [49] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [27].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo desmopresyny z BSC w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [2] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [27]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na nokturie spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią;
- ⊕ **interwencja:** desmopresyna w postaci podjęzykowego liofilizatu, podawana raz na dobę, godzinę przed snem w dawce 25 µg (u kobiet) oraz 50 µg (u mężczyzn);

⊕ **komparatory:**

- ⊗ BSC, definiowane jako terapia behawioralna i/lub farmakoterapia objawowa, dobierane indywidualnie do chorego zgodnie z miejscową praktyką lekarską;
- ⊗ dowolny w przypadku możliwości przedstawienia danych wyłącznie dla chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną (przewidziano uwzględnianie pojedynczych ramion z badań);
- ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy;
- ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych.

⊕ **punkty końcowe:**

- ⊗ ocena liczby nocnych mikcji;
- ⊗ odpowiedź na leczenie, definiowana jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji;
- ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu / czas do wystąpienia pierwszej nocnej mikcji;
- ⊗ ocena diurezy nocnej oraz całkowitej;
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL (ang. *Nocturia Quality of Life Questionnaire*);
- ⊗ jakość snu;
- ⊗ ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI;
- ⊗ profil bezpieczeństwa;

⊕ **metodyka:**

- ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
- ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- ⊗ **badania jednoramienne** (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla desmopresyny stosowanej w leczeniu chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią zostało przeprowadzonych kilka badań randomizowanych. Odnaleziono badania zrealizowane w ramach programu oceny niskich dawek desmopresyny – CS29 [31] i jego przedłużenie CS29/CS31 [38], których wyniki wskazują na istniejące zależne od płci różnice dotyczące

wrażliwości na desmopresynę. Istotne różnice zależne od płci w zakresie wpływu desmopresyny na objętość moczu nocnego wyjaśniają różnice farmakodynamiczne leku. U kobiet występuje większa wrażliwość nerek na działanie desmopresyny w porównaniu z mężczyznami, co podczas długotrwałego stosowania odzwierciedlone jest poprzez dalszą redukcję mikcji nocnych i wydłużenie czasu początkowego snu. Należy jednak zaznaczyć, że różnice zależne od płci obserwowane w badaniu CS29 stwierdzono wyłącznie w analizach *post-hoc*. Podsumowując, wyniki tych badań, można wnioskować, że:

- ⊕ w leczeniu nokturii zaleca się dostosowanie dawki do płci pacjenta;
- ⊕ **mężczyźni:** dawka 50–100 µg desmopresyny w postaci doustnego liofilizatu jest skuteczna i dobrze tolerowana;
- ⊕ **kobiety:** dawka 25 µg desmopresyny w postaci doustnego liofilizatu jest skuteczna przy braku występowania epizodów obniżenia stężenia sodu w surowicy <130 mmol/l.

Potwierdzeniem skuteczności poszczególnych dawek desmopresyny specyficznych dla płci mogą być dwa badania randomizowane przeprowadzone oddzielnie dla każdej płci: CS40 (publikacja Sand 2013 [51]) i CS41 (publikacja Weiss 2013 [66]). Są to badania III fazy, podwójnie zaślepienie (z zastosowaniem placebo), przeprowadzone odpowiednio u kobiet (dawka 25 µg) i mężczyzn (dawka 50 µg), u których stwierdzono nokturie spowodowaną nocną poliurią o niewyjaśnionej przyczynie. Badania te umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny względem BSC u chorych w analizowanym wskazaniu w 3-miesięcznym okresie obserwacji.

W ramach analizy klinicznej zostanie również podjęta próba przeprowadzenia porównania opiniowanej technologii medycznej względem BSC na podstawie badań obserwacyjnych. Wyszukiwane będą także badania jednoramienne oraz dane, na podstawie których wykonana będzie ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji

skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA²², europejska baza danych zgłoszeń

o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration*

– Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

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

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Noqturina® (desmopresyna) u dorosłych chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Noqturina® względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [59] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [49].

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

²² ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

²³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykonany model, w którym uwzględnione będą dane kosztowe adekwatne do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęte będą lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Noqturina® (desmopresyna) w leczeniu chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Noqturina® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

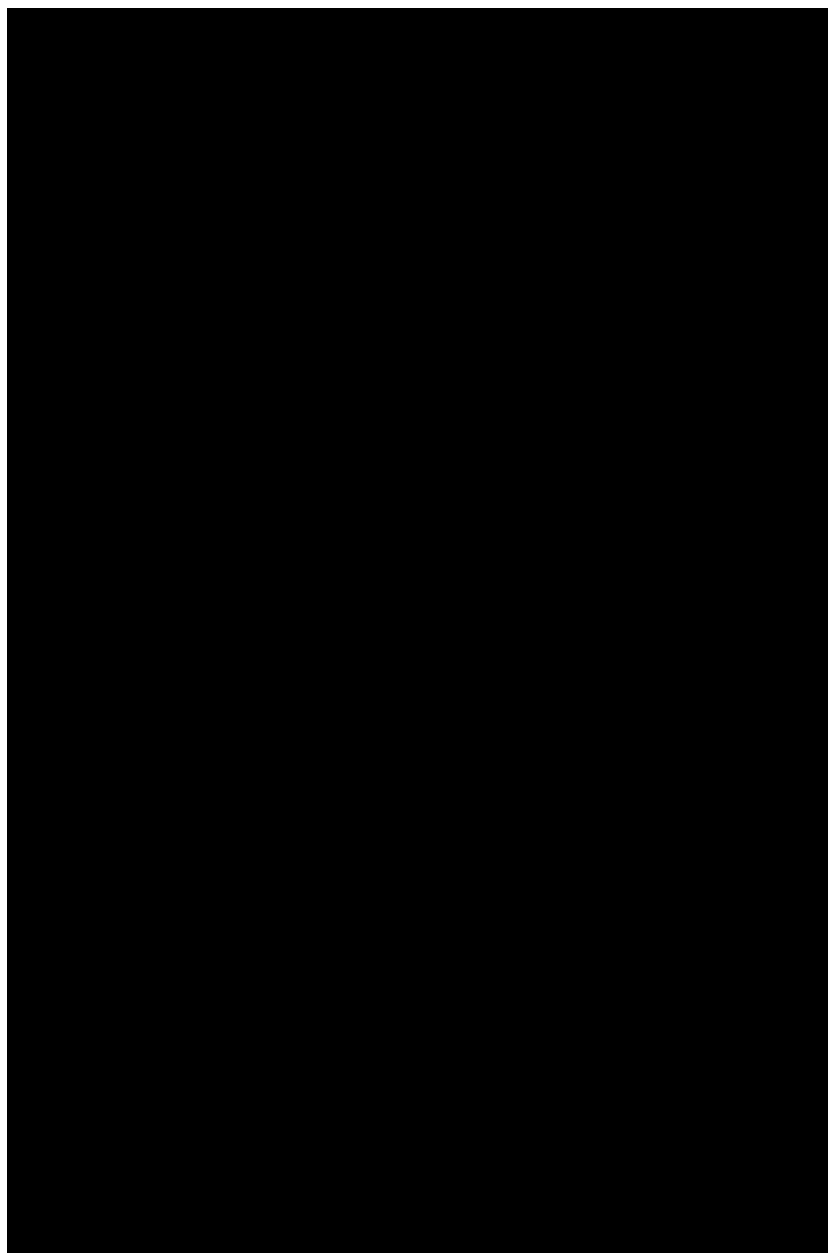
Koszty wynikające z zastosowania desmopresyny zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

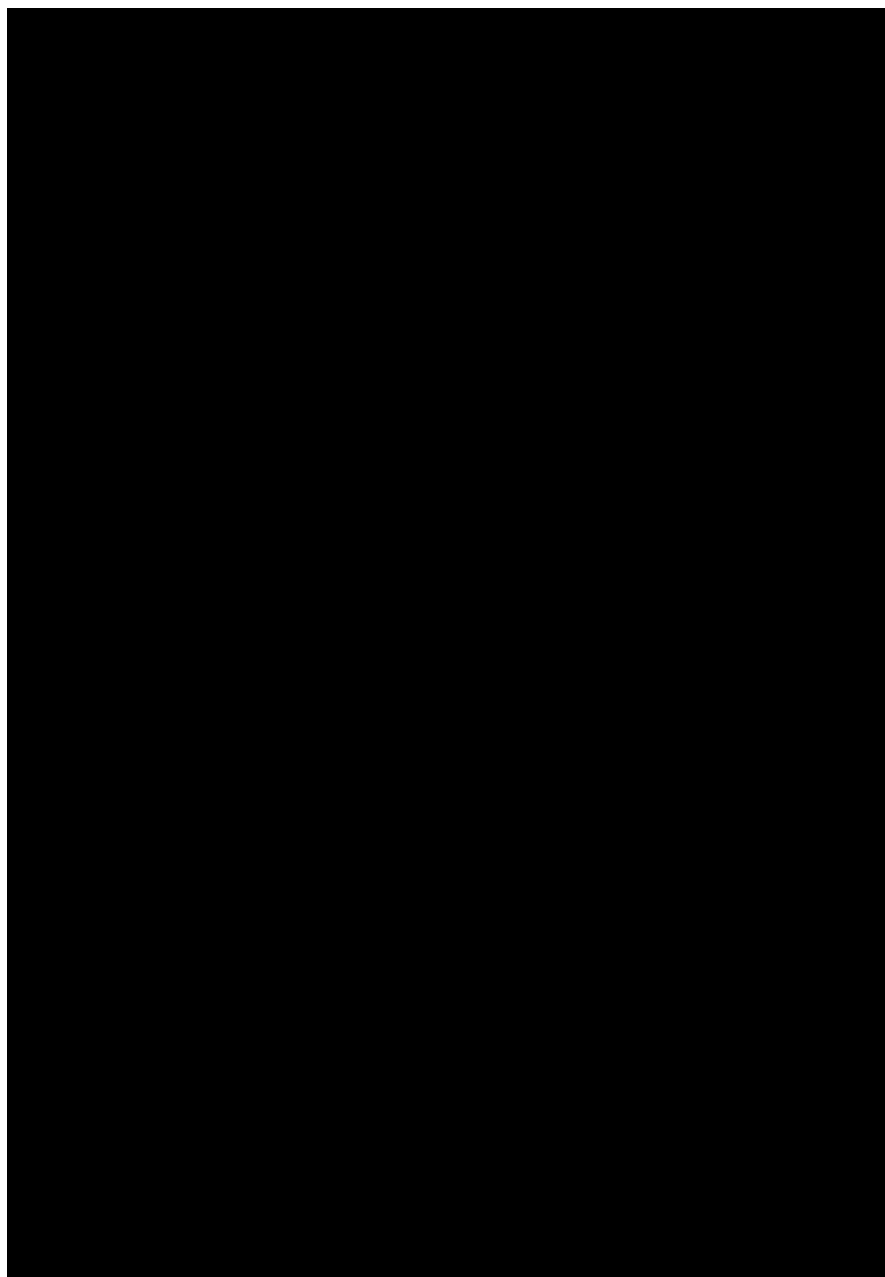
Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych desmopresyny w przedstawionym wskazaniu.

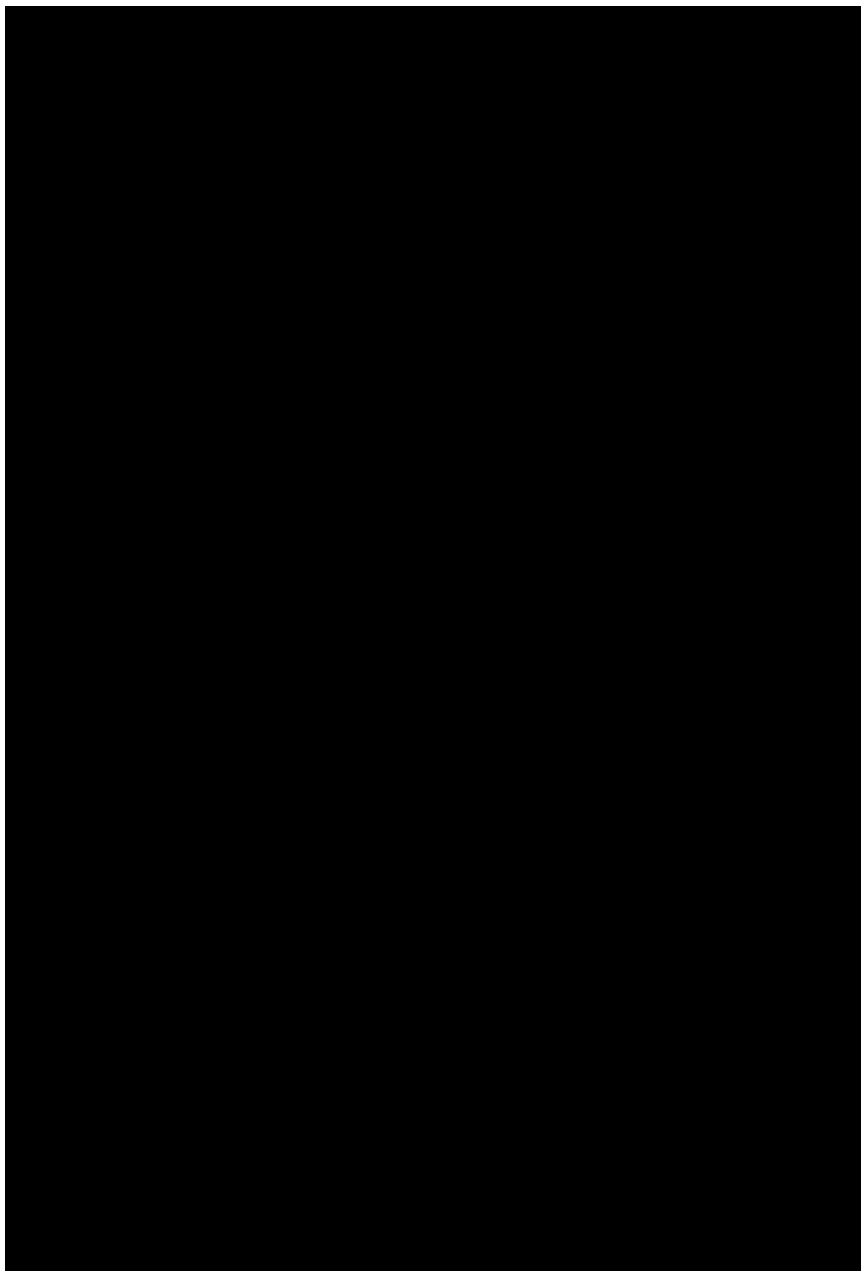
9. Załączniki

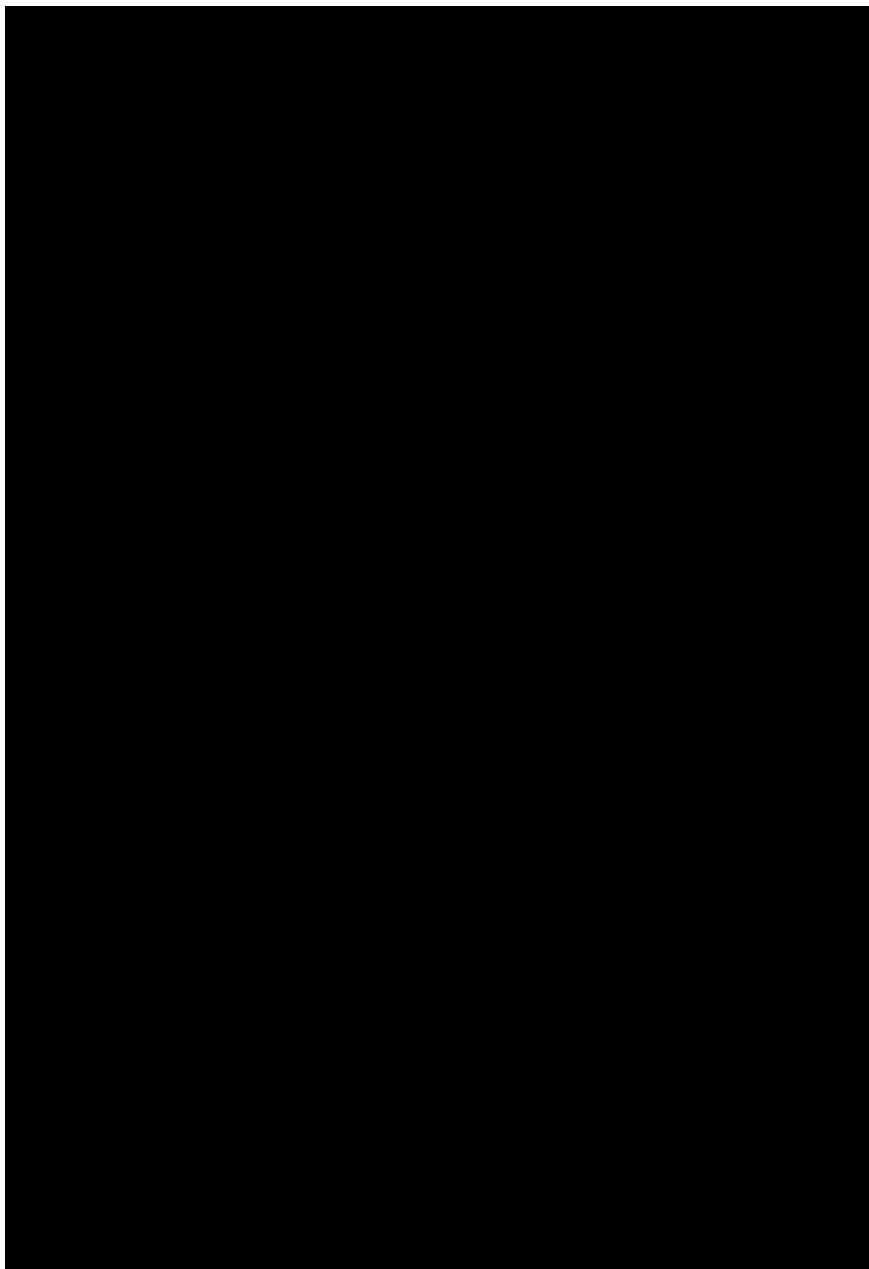
9.1. Wyniki badania ankietowego

9.1.1. Ekspert 1

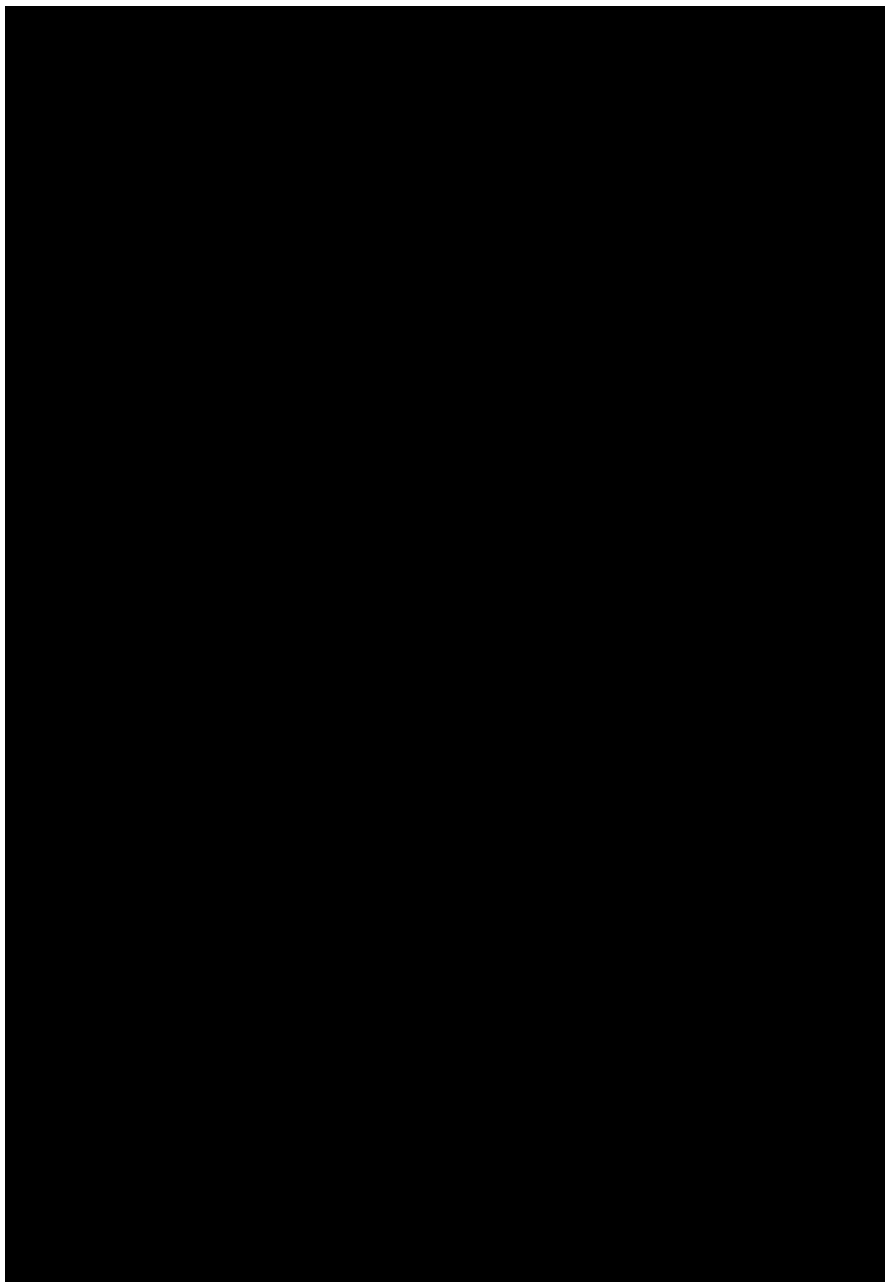


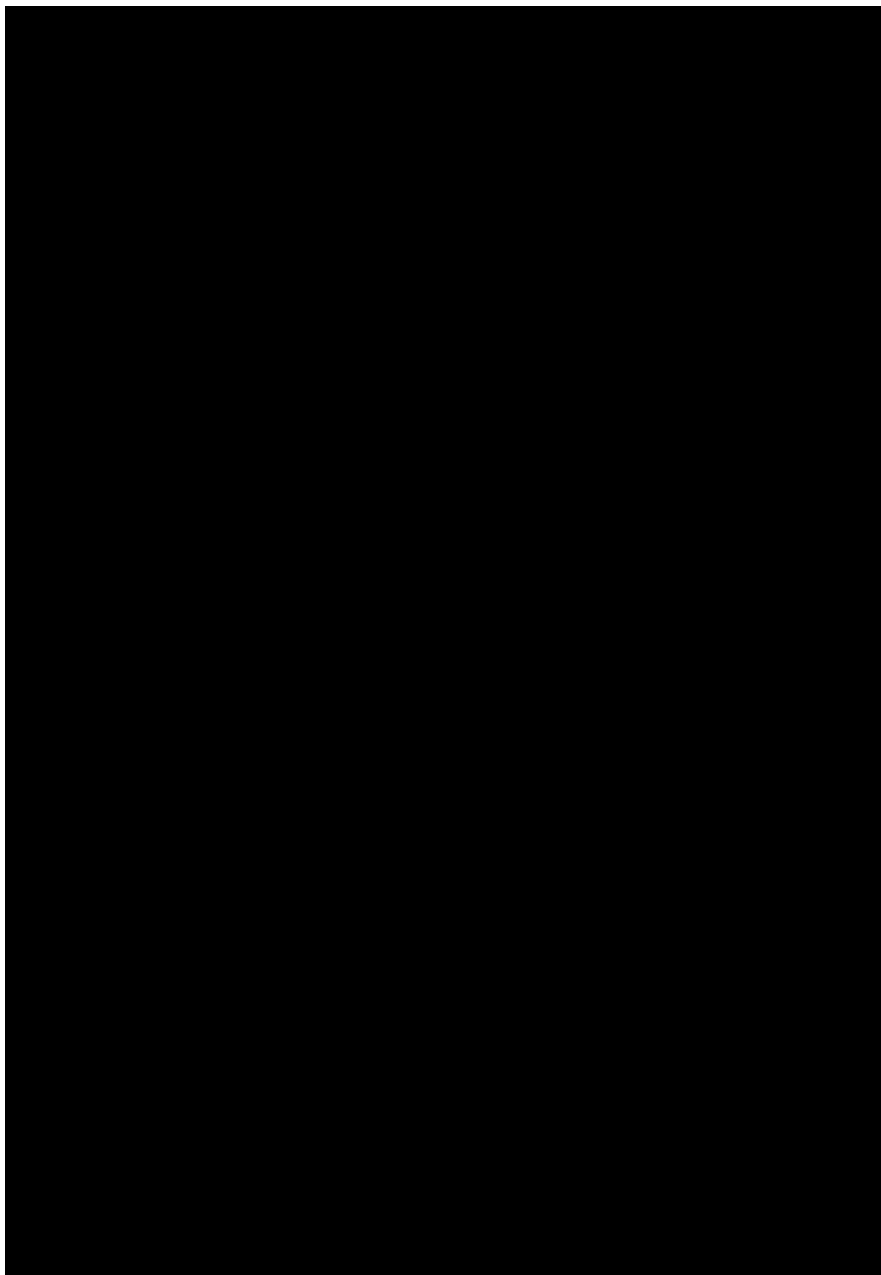














9.1.2. Ekspert 2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

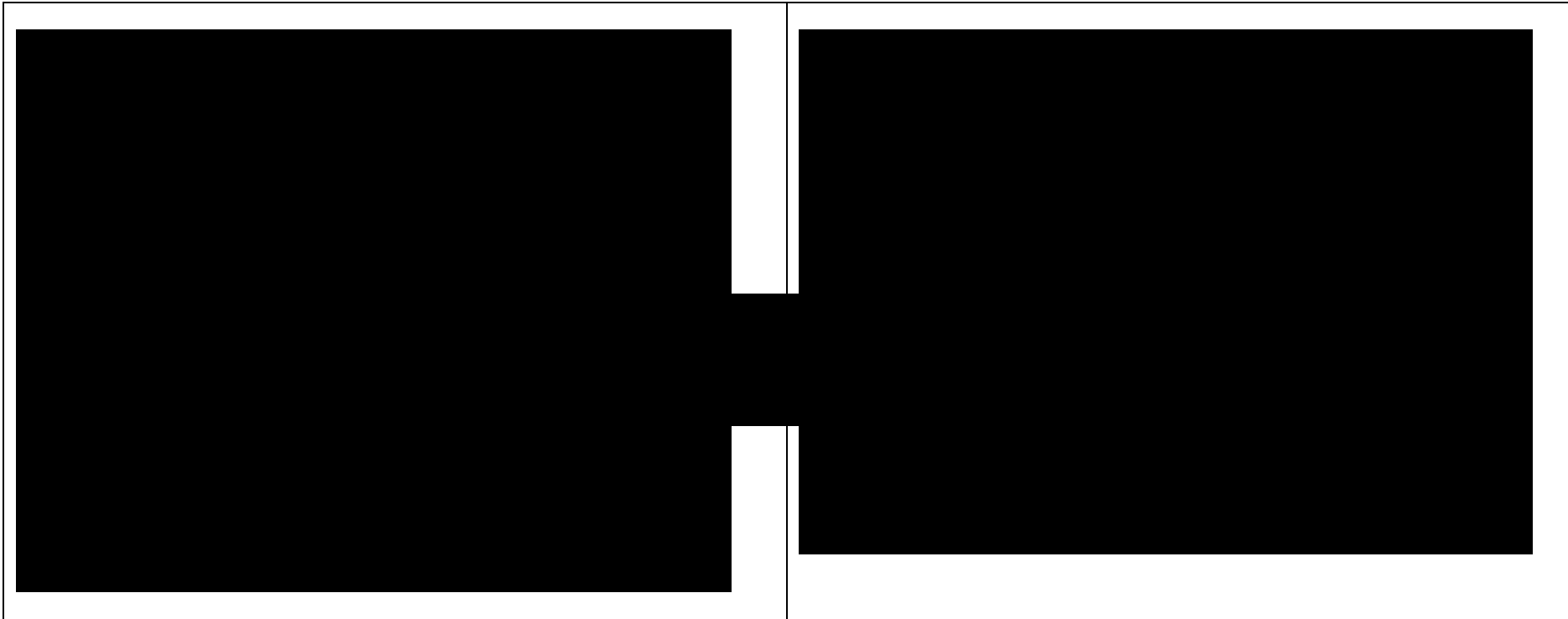
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

1.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

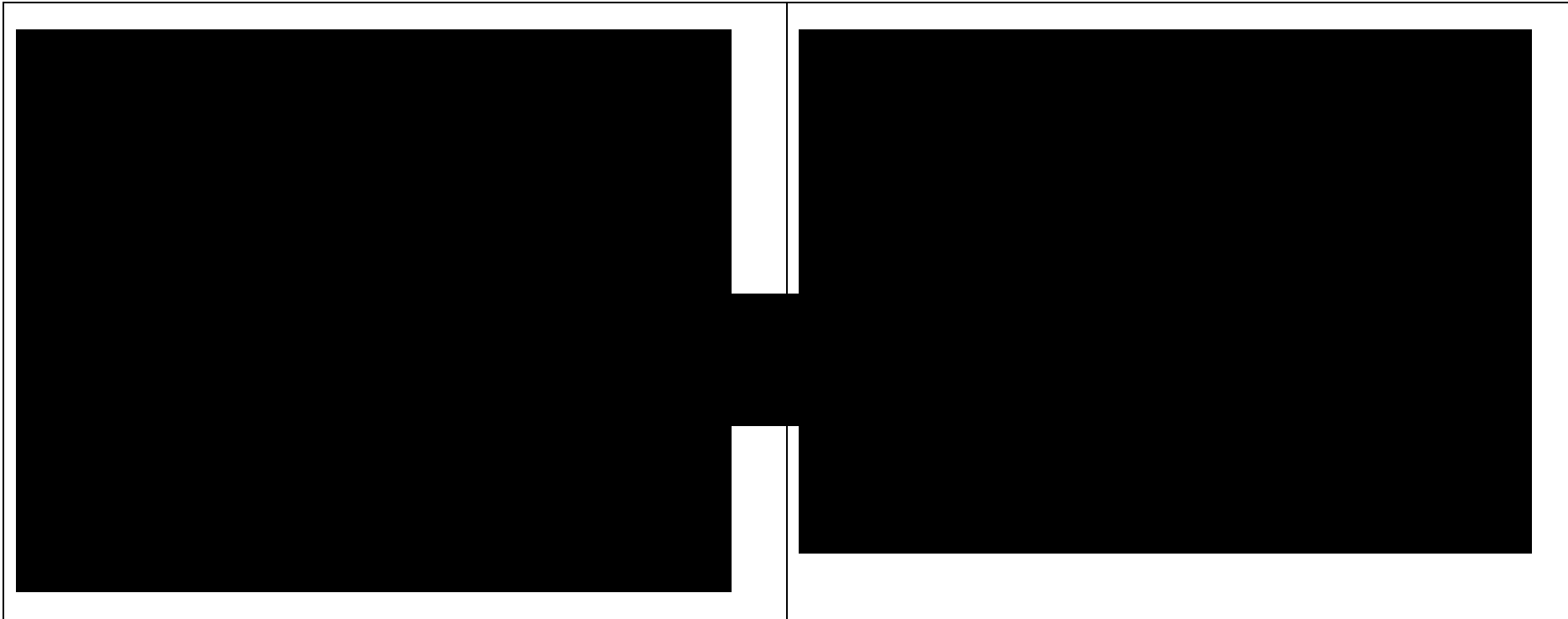
9.1.3. Ekspert 3

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

9.1.4. Ekspert 4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

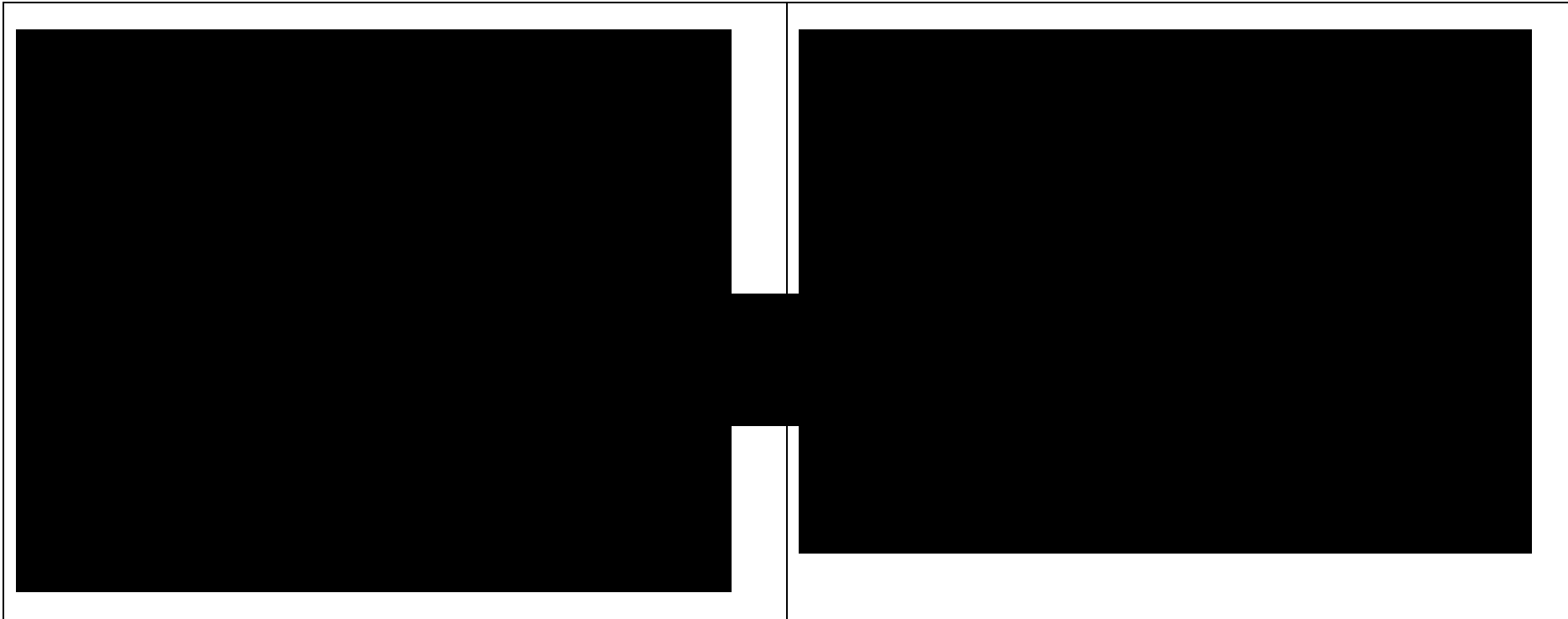
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]











[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



































9.1.5. Ekspert 5

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

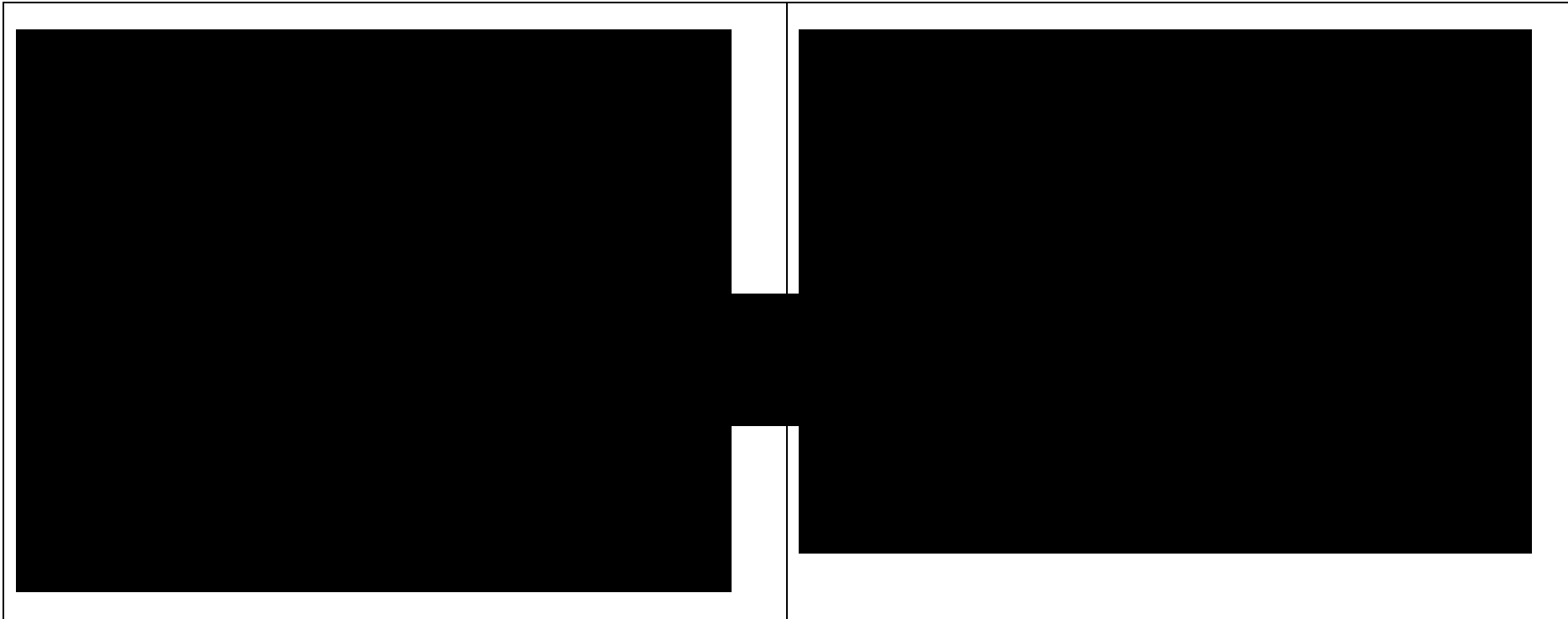
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

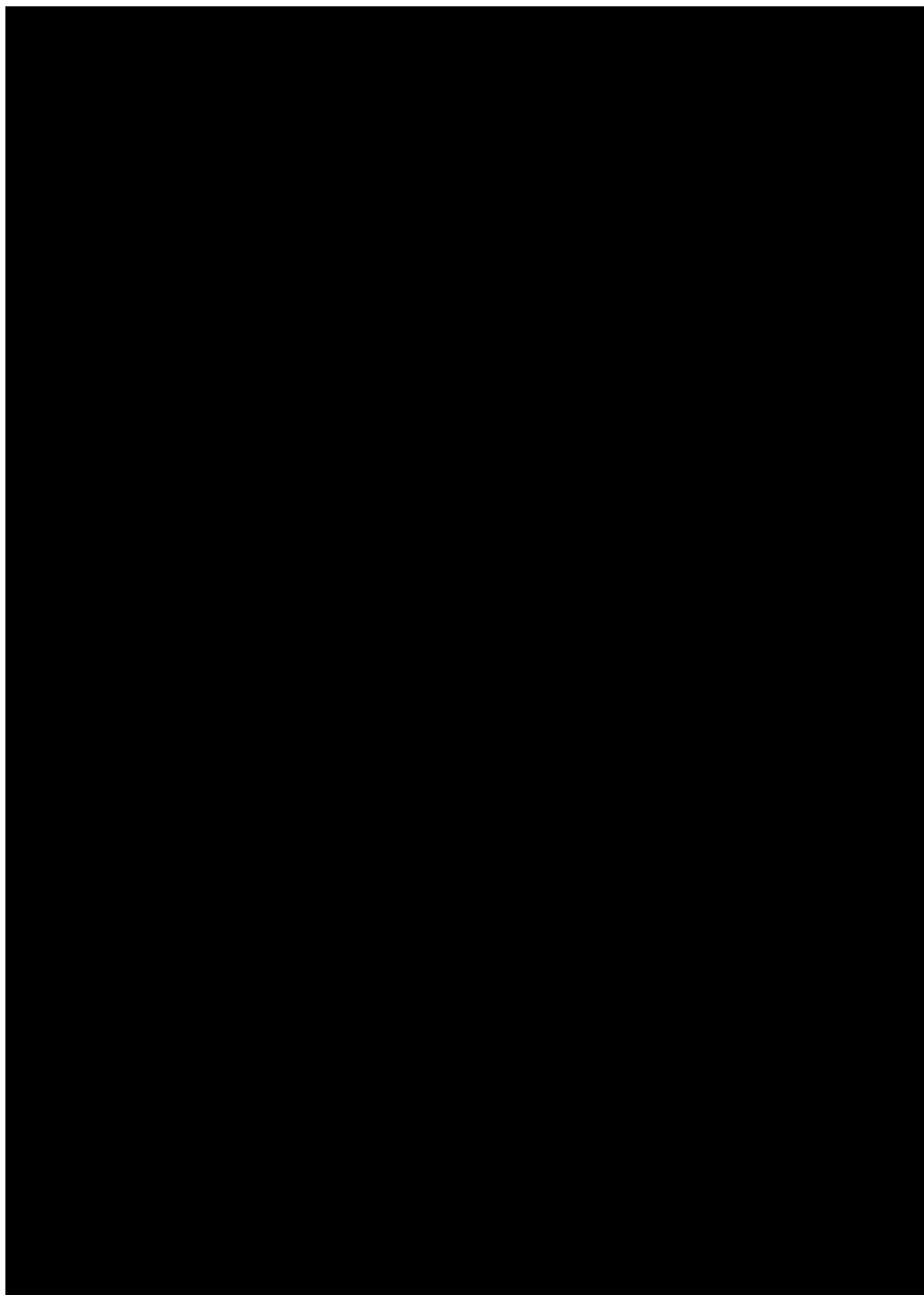
[Redacted text]

[Redacted text]

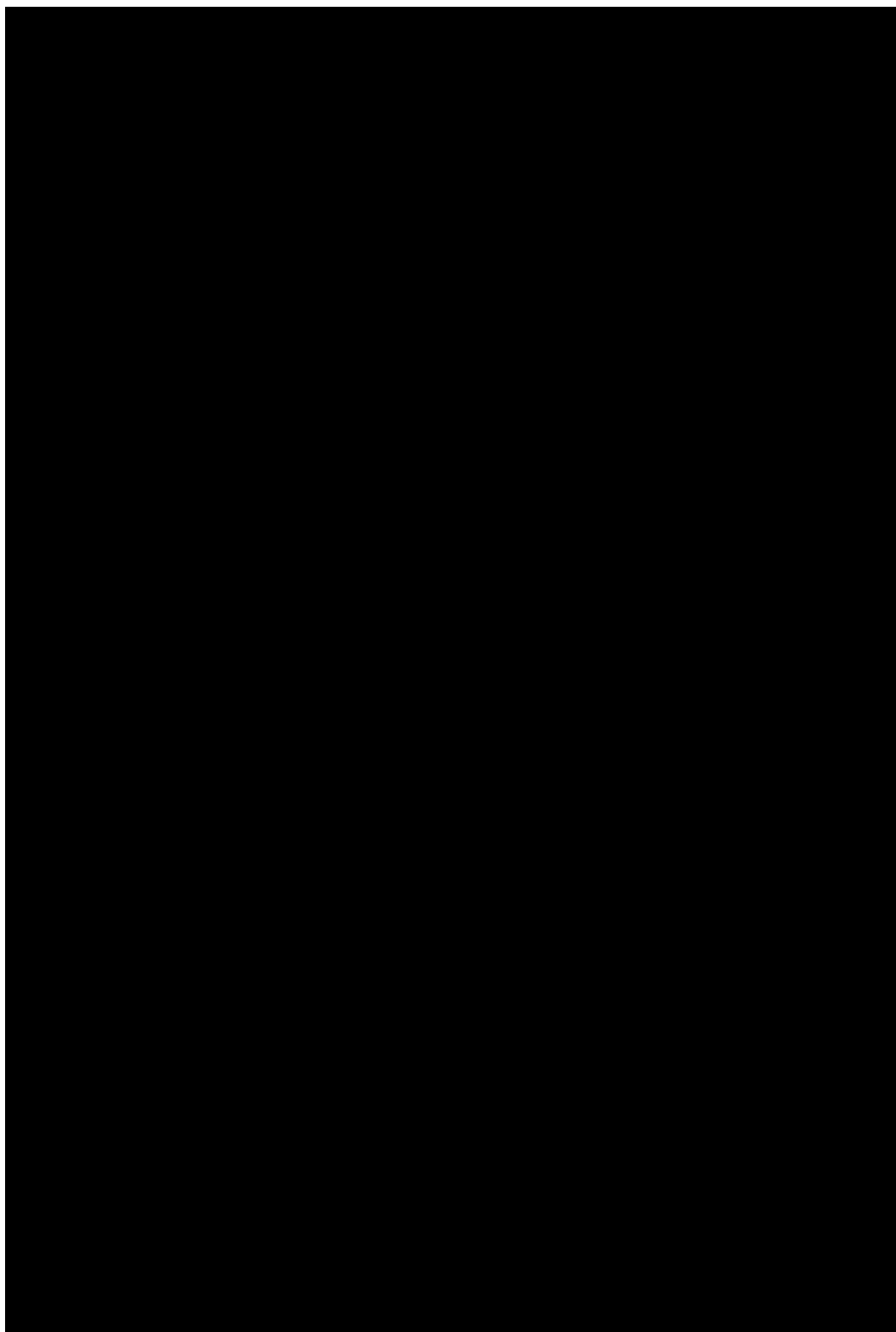
[Redacted text]

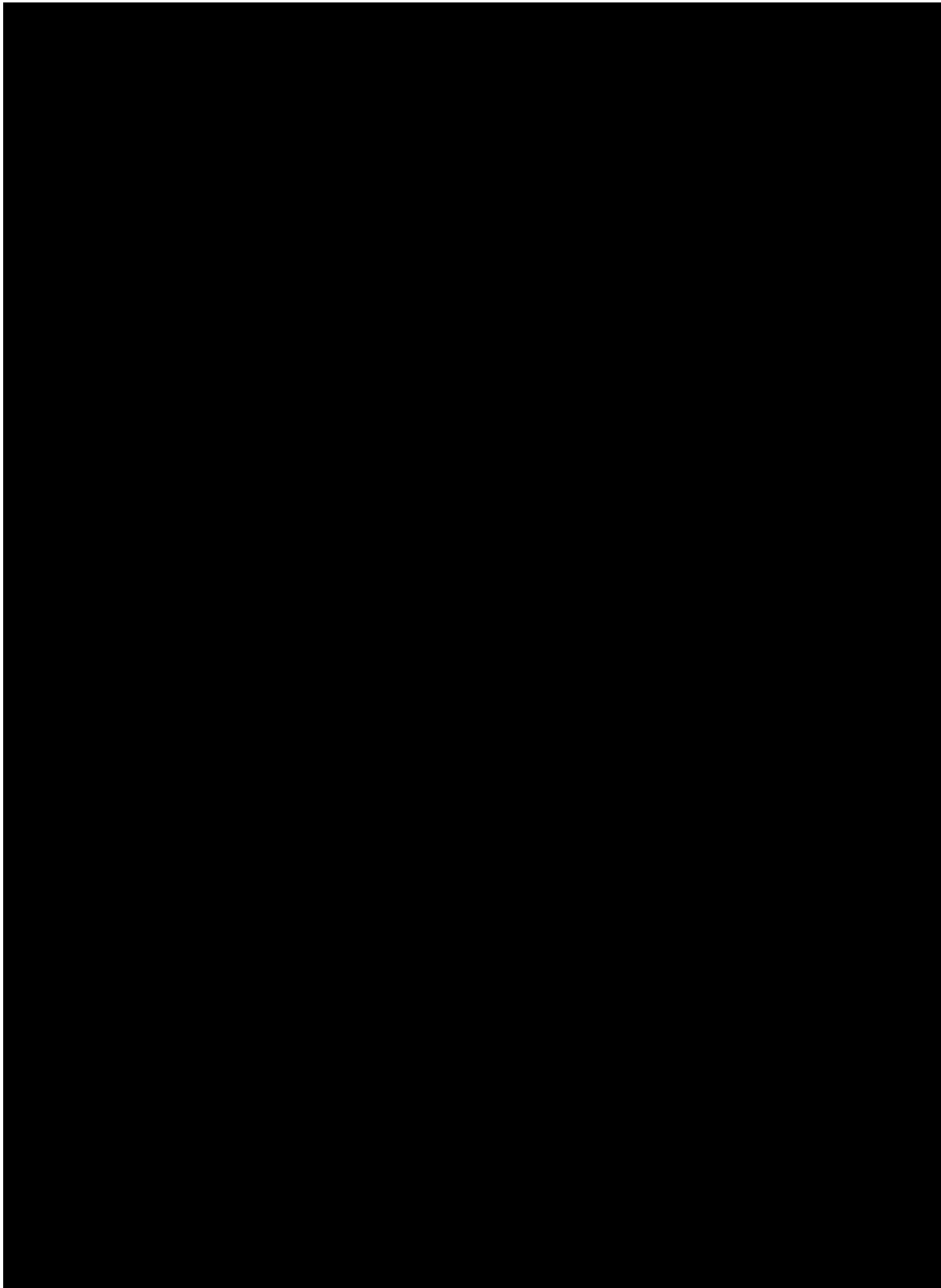
a. [Redacted text]

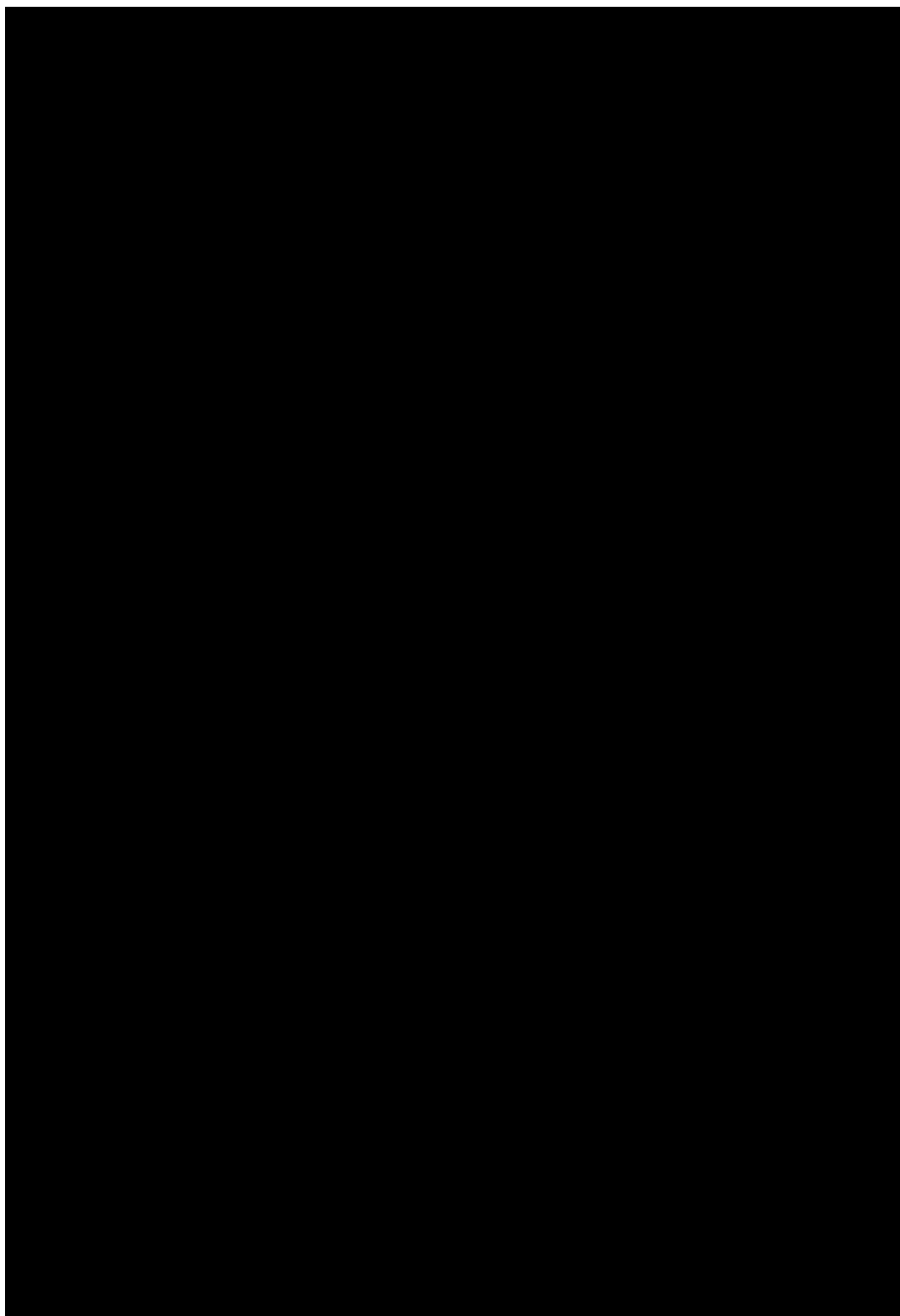
9.1.6. Ekspert 6



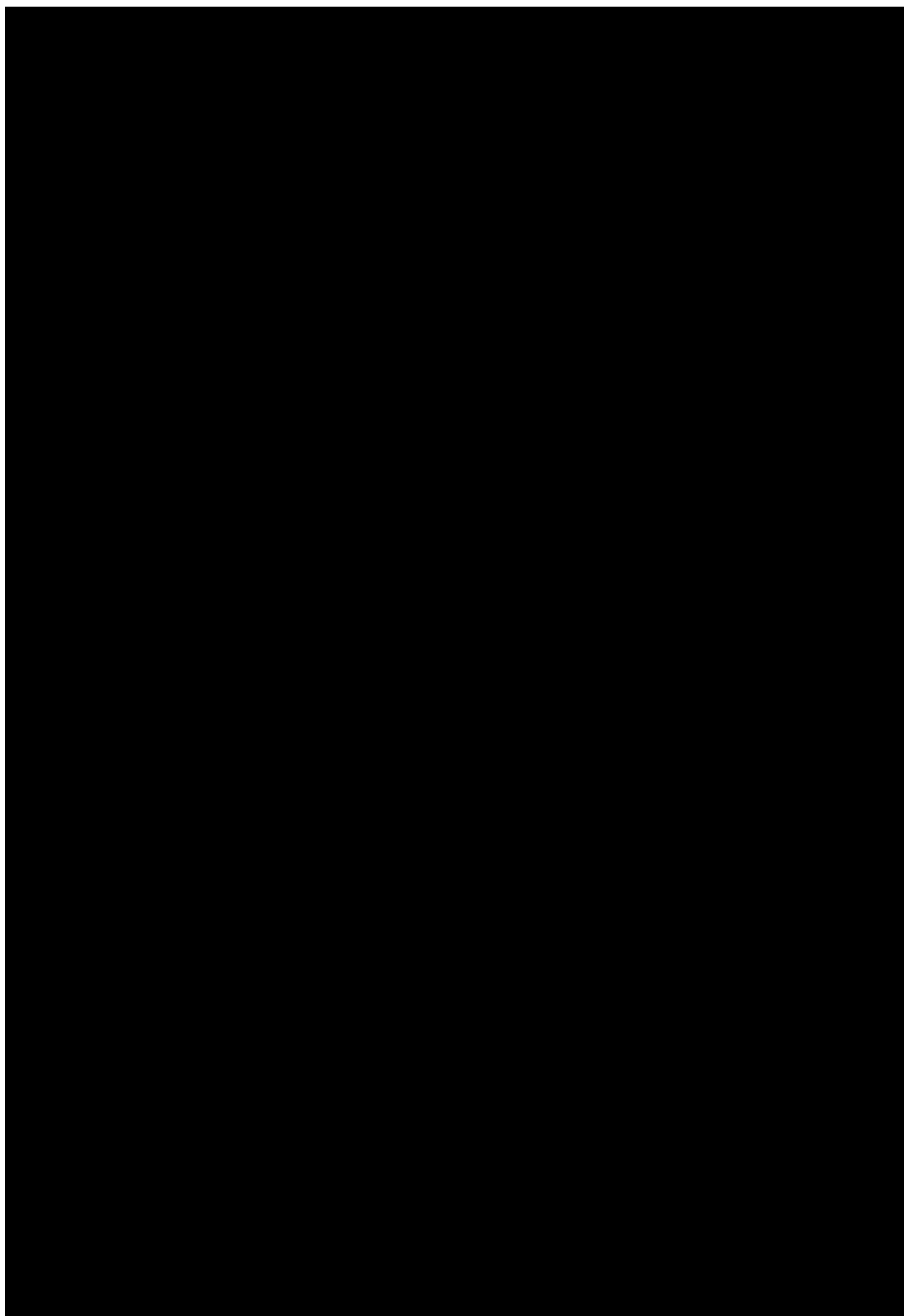


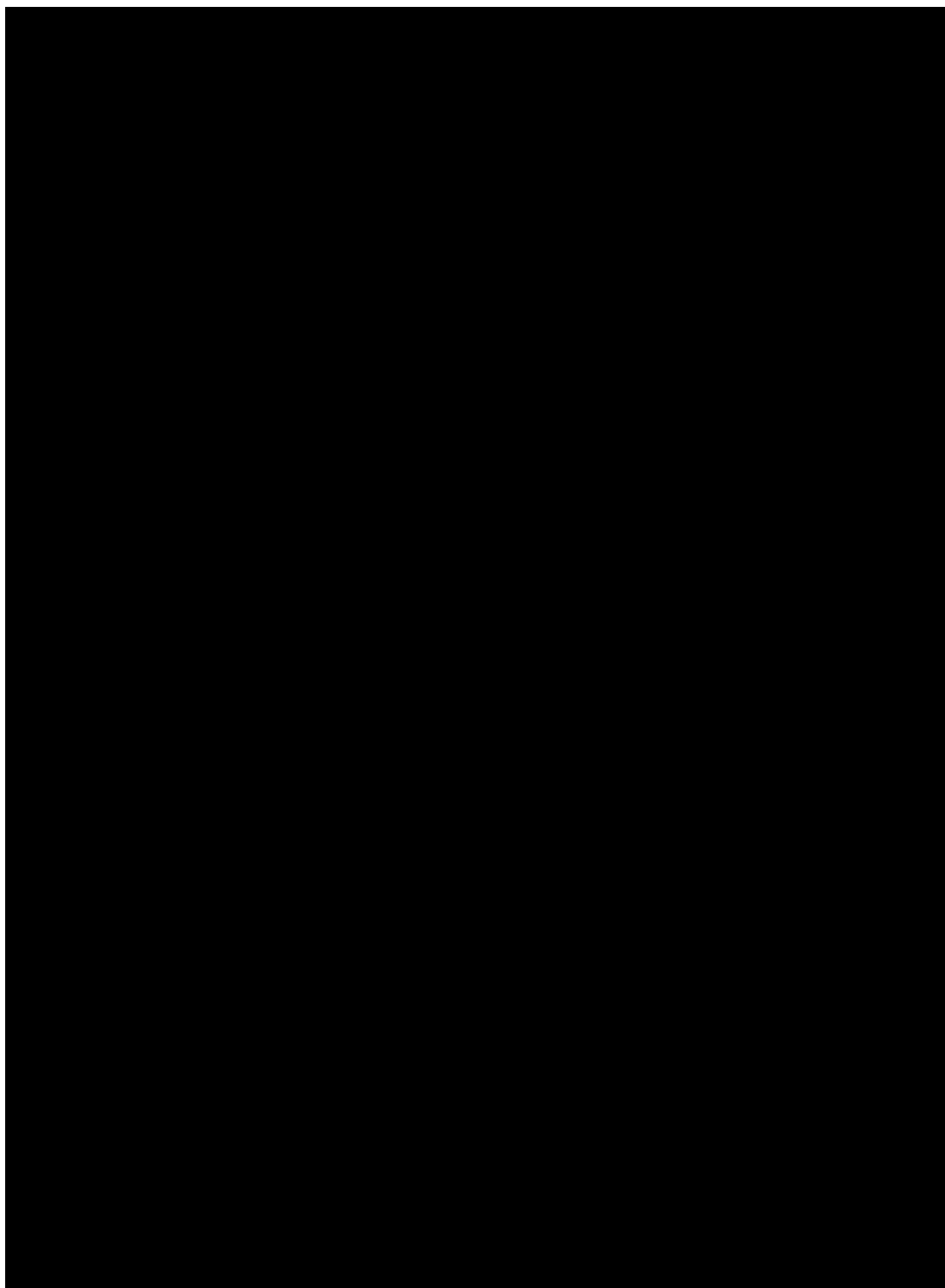




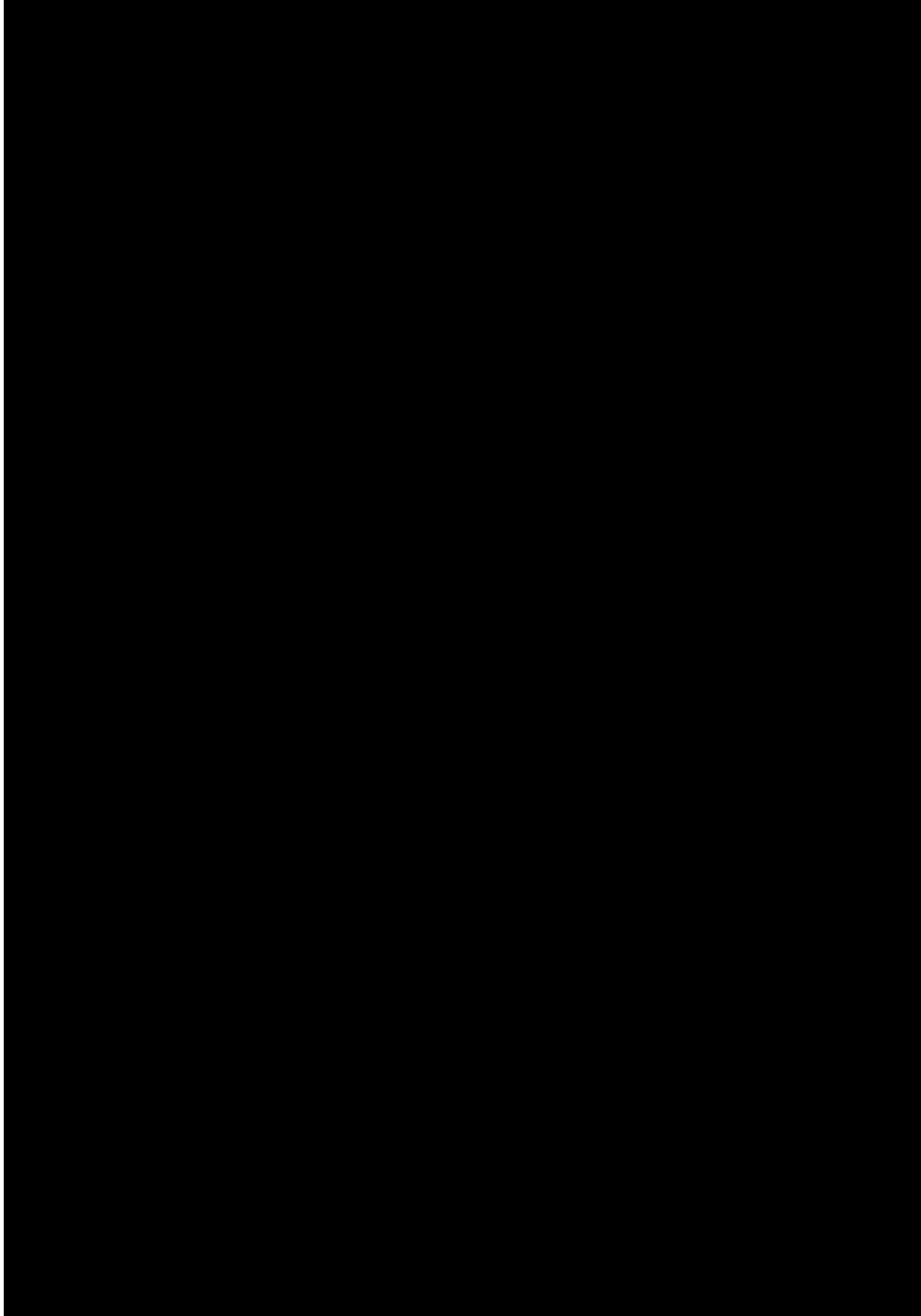


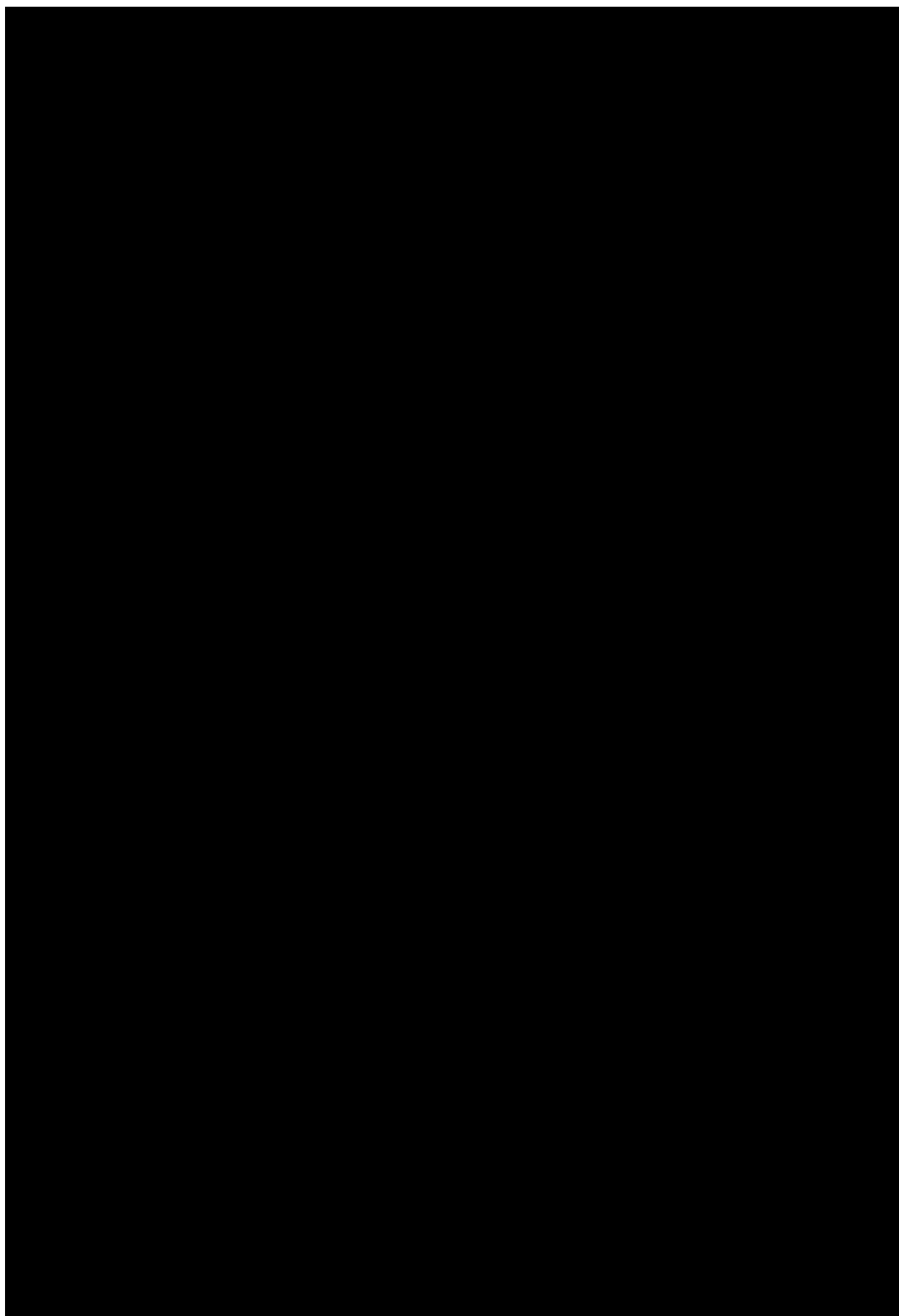


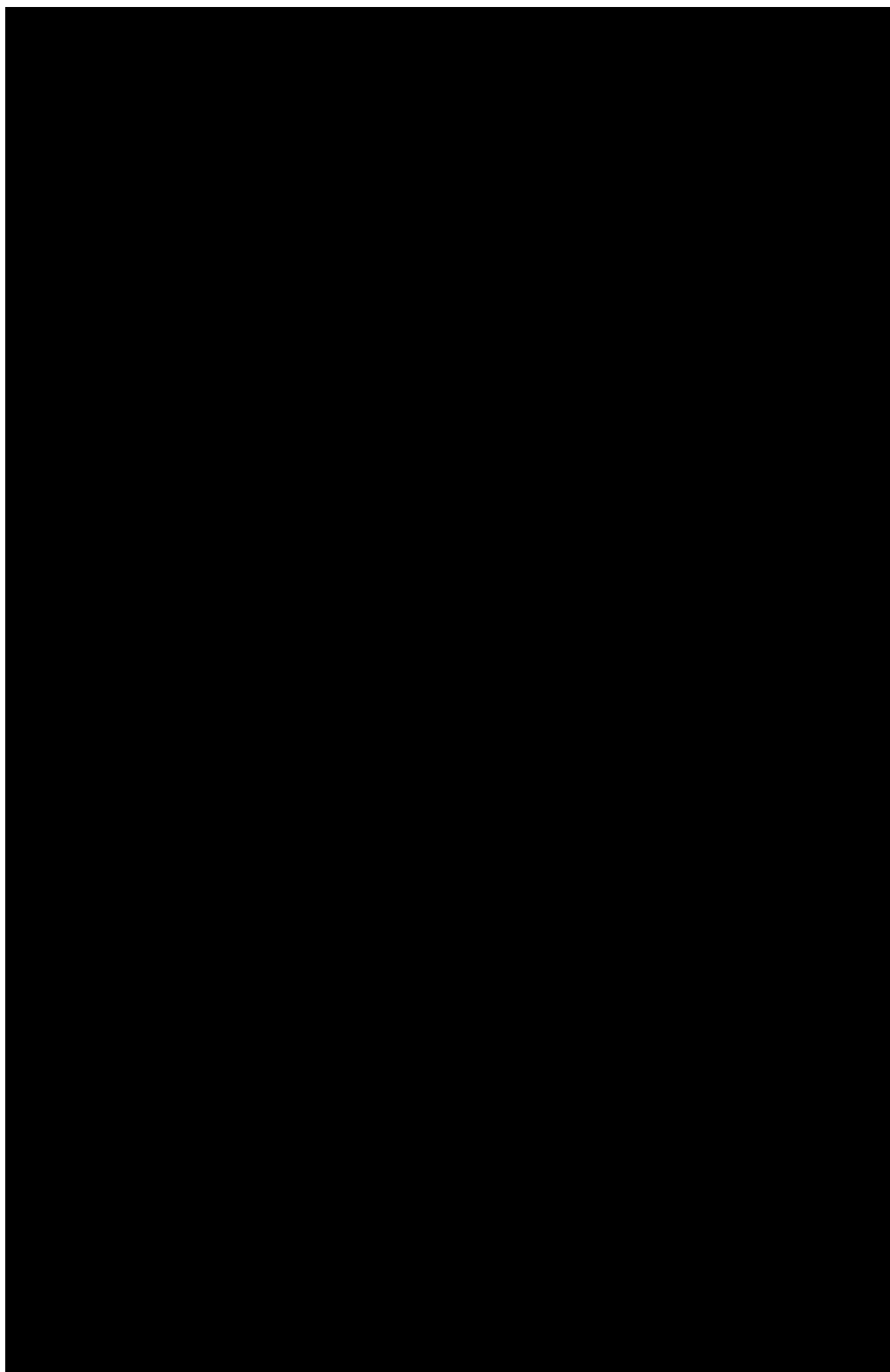




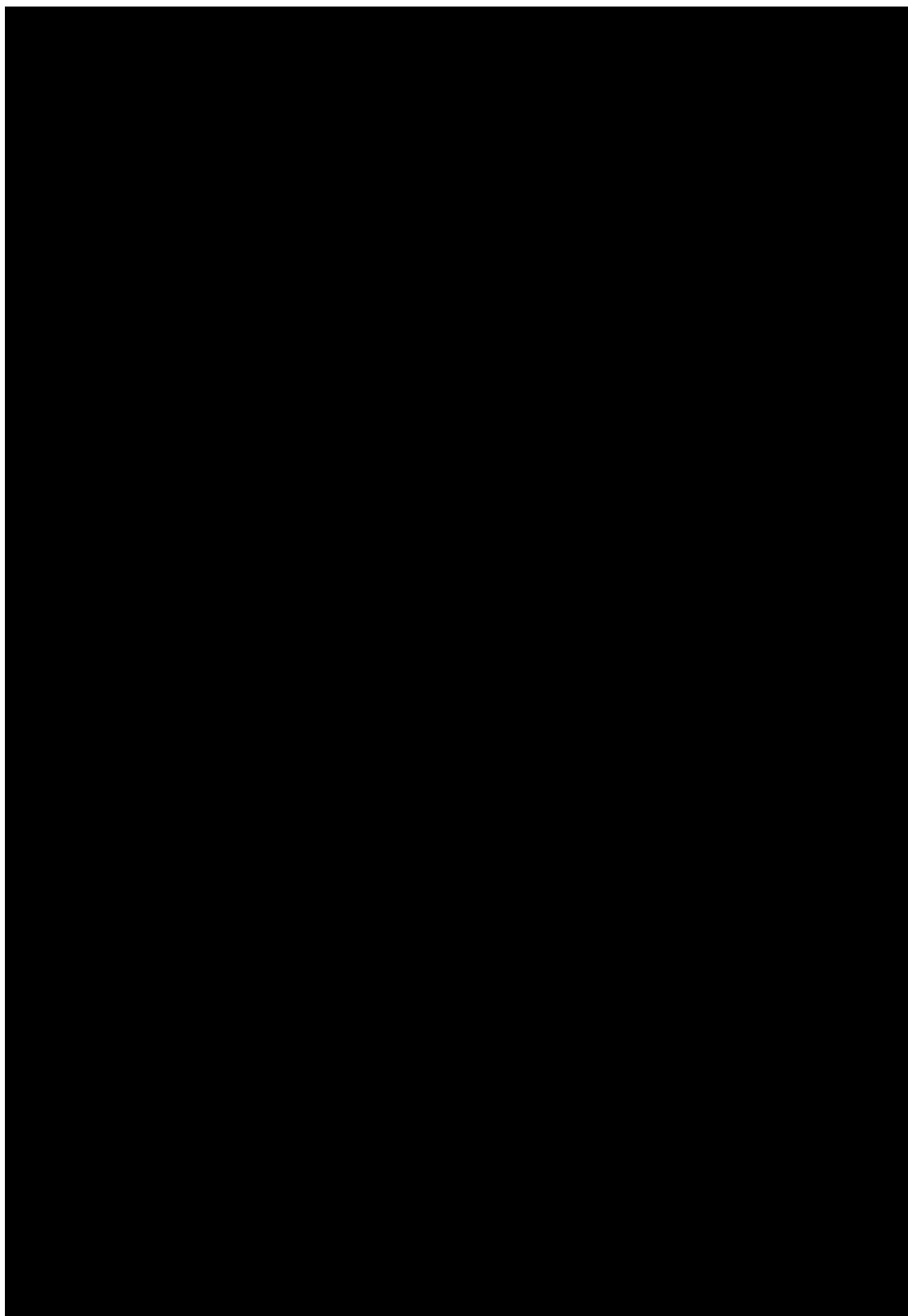
9.1.7. Ekspert 7

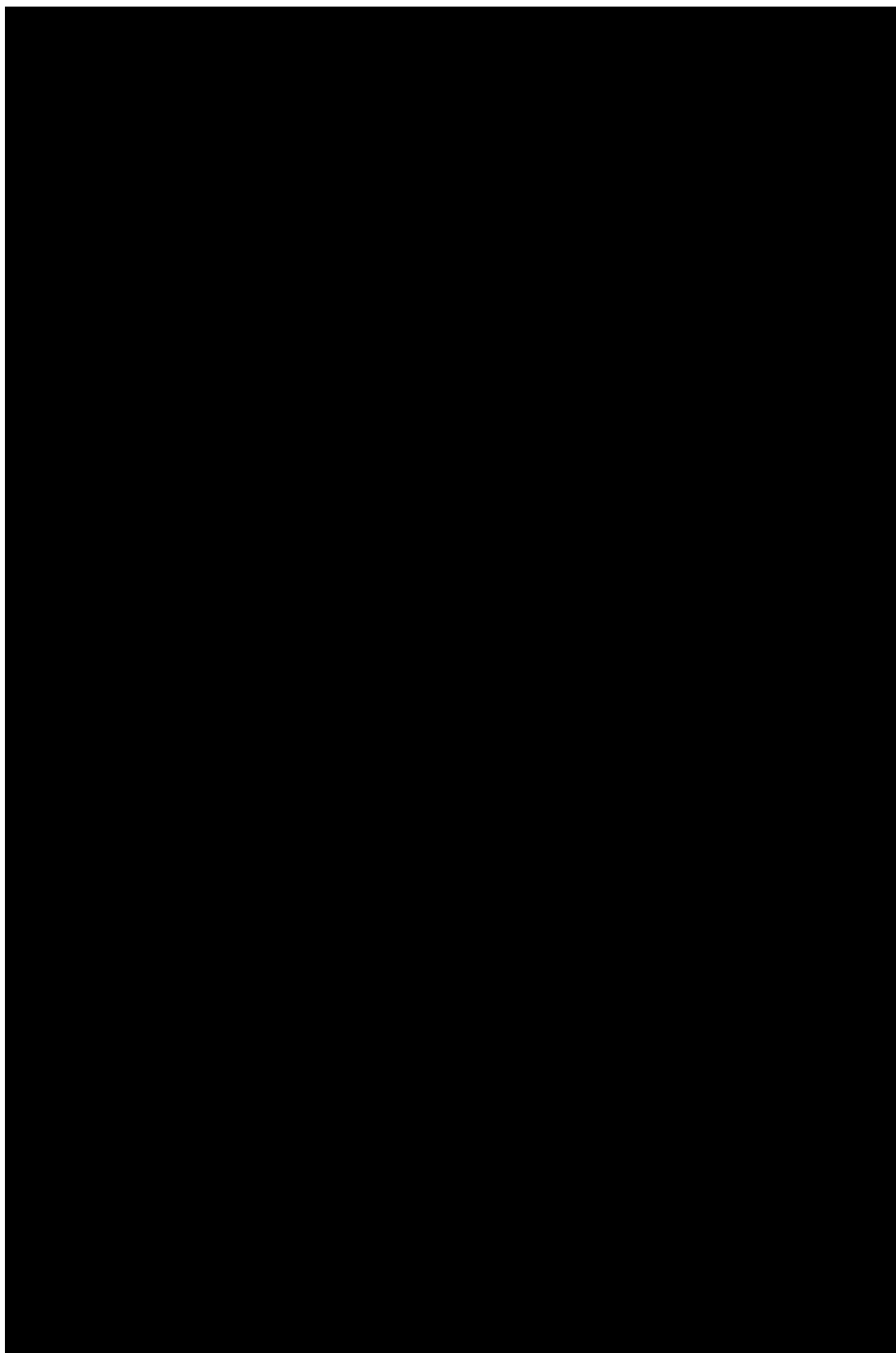


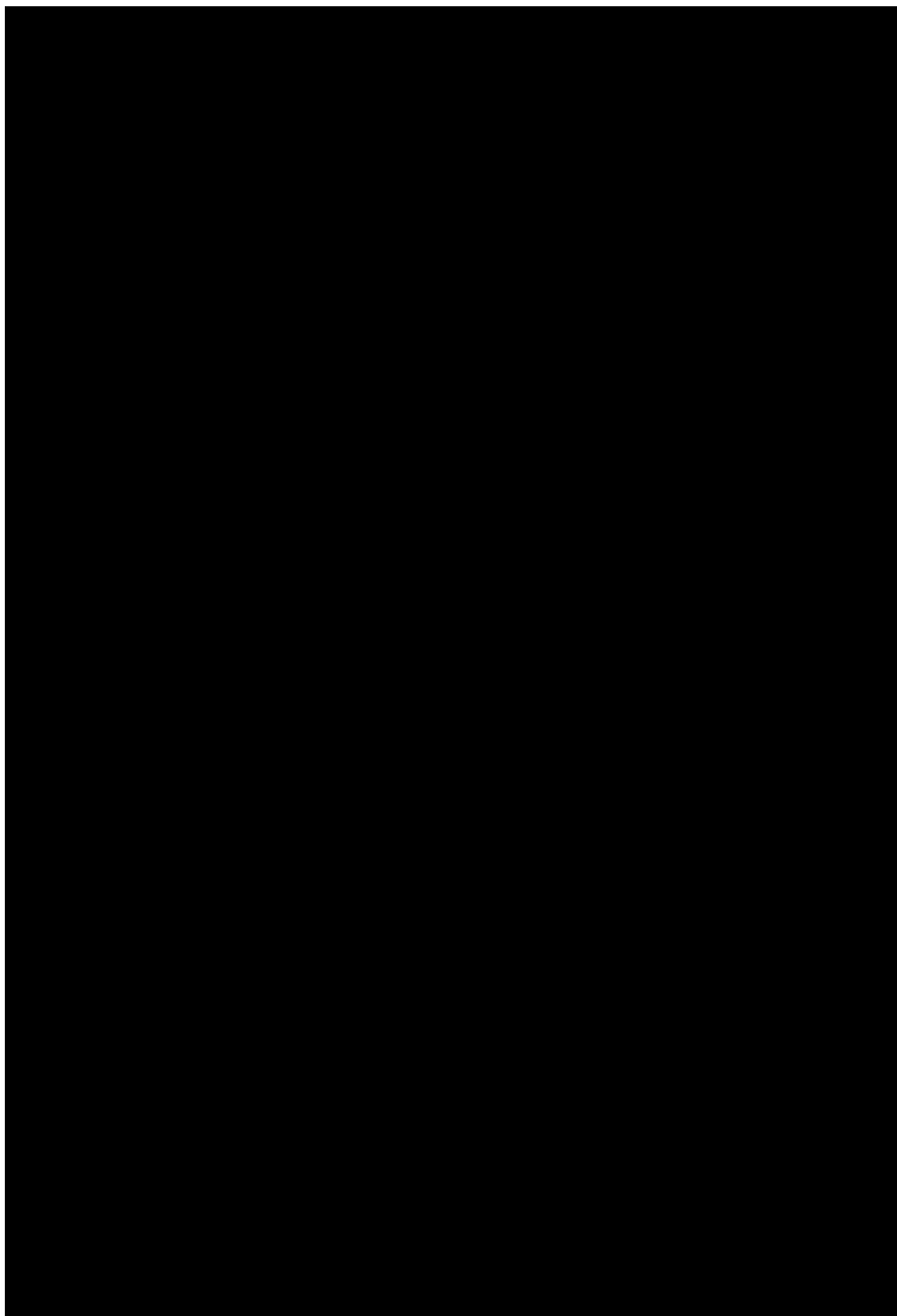


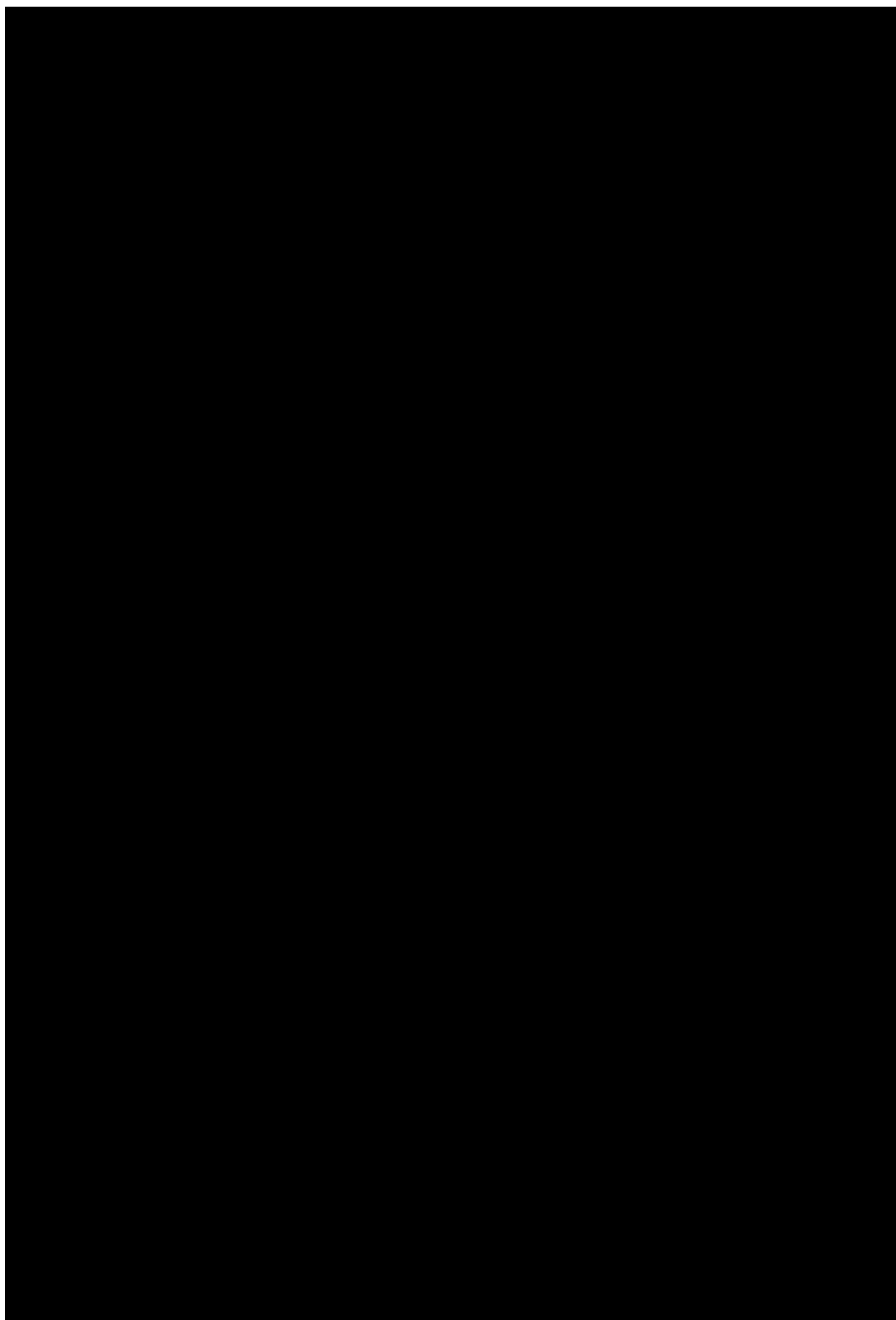




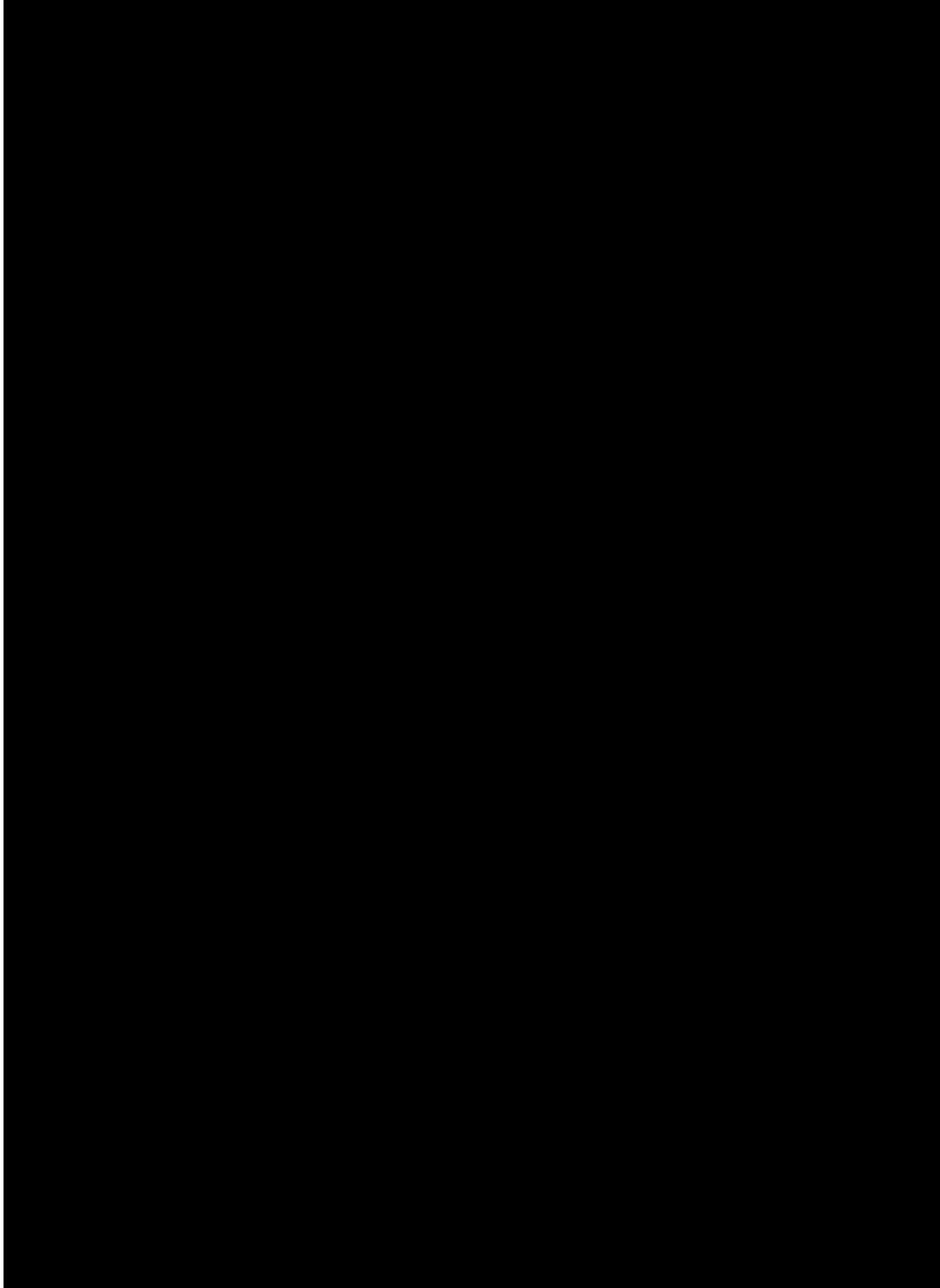


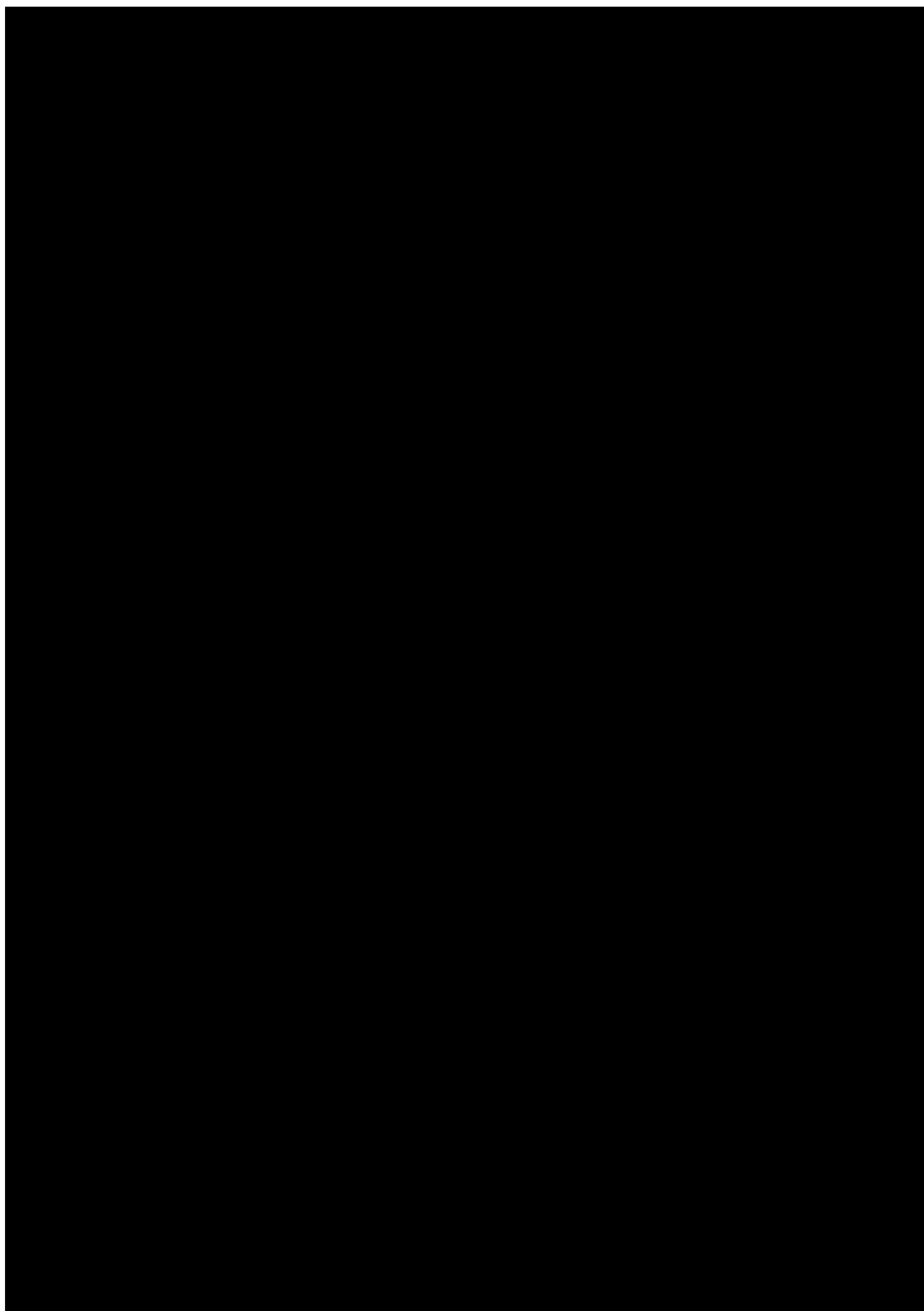




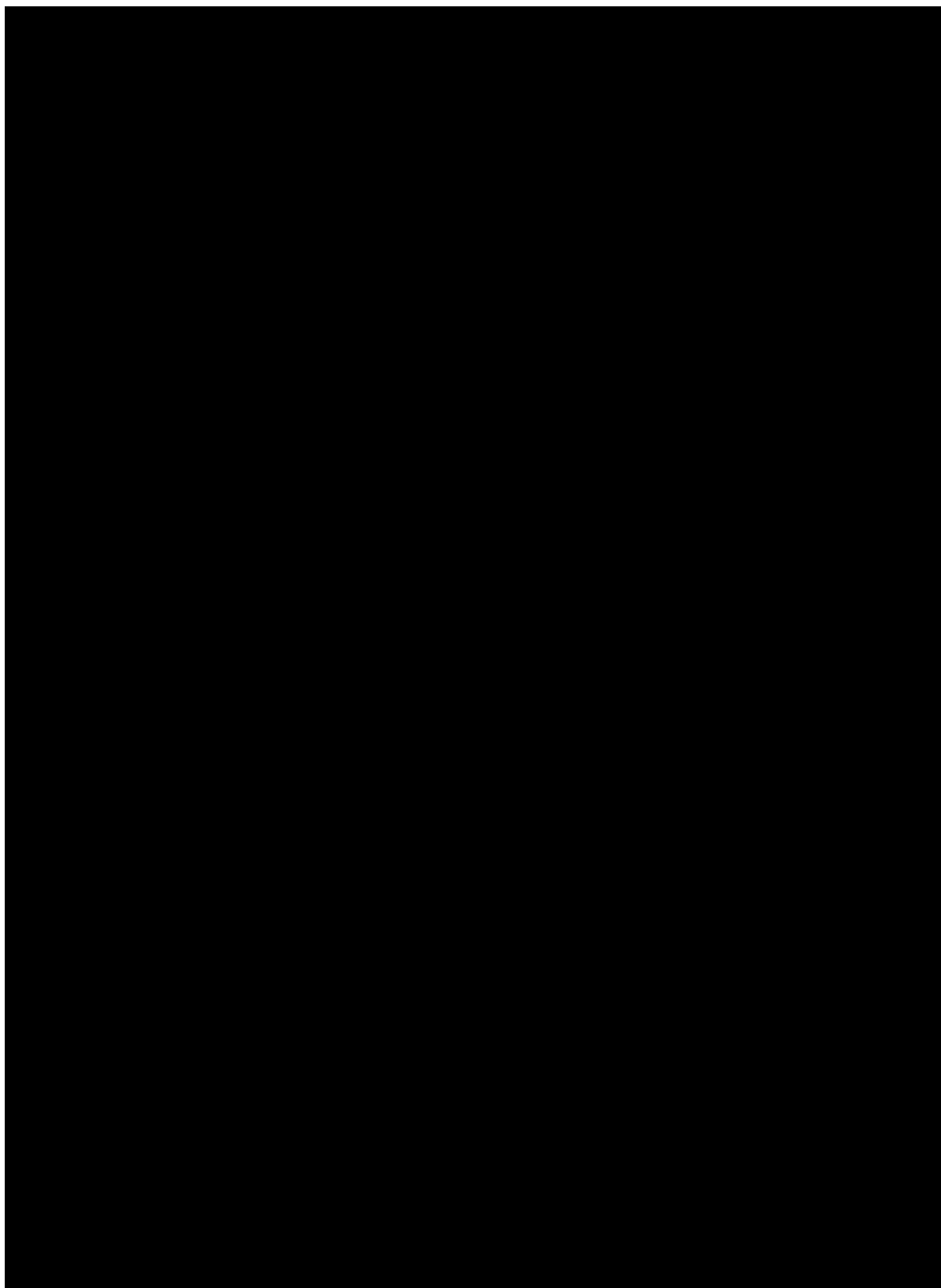


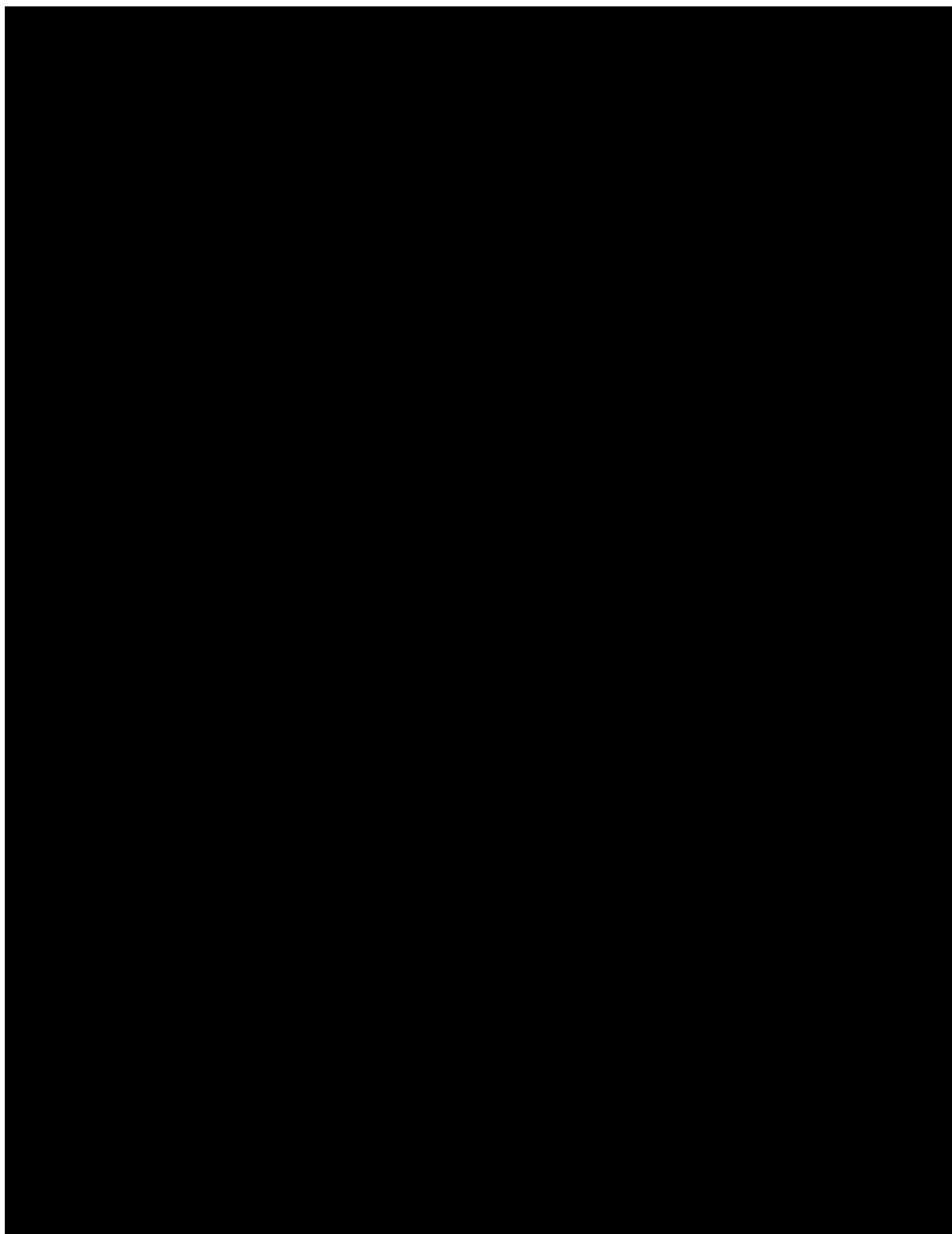
9.1.8. Ekspert 8



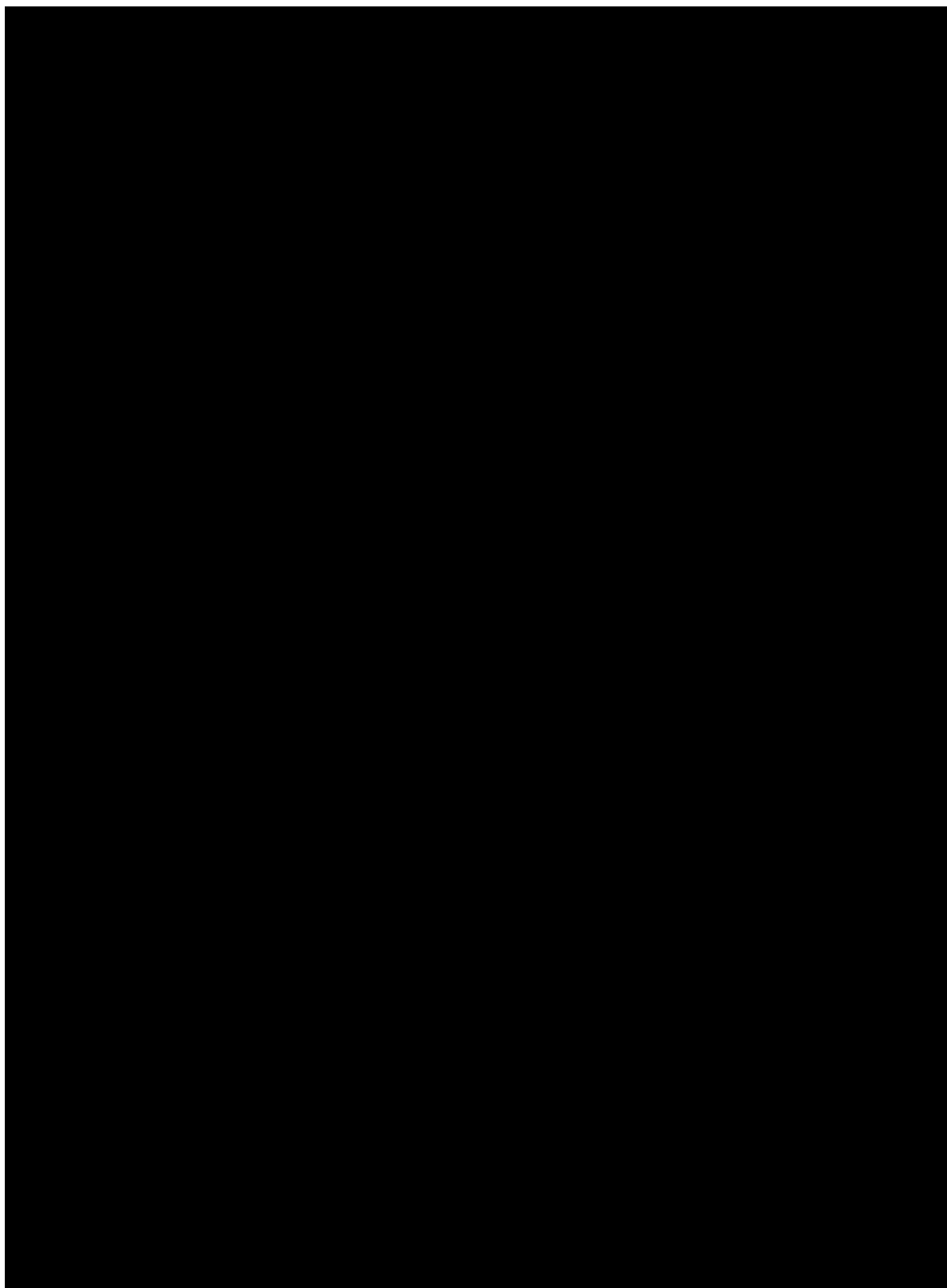








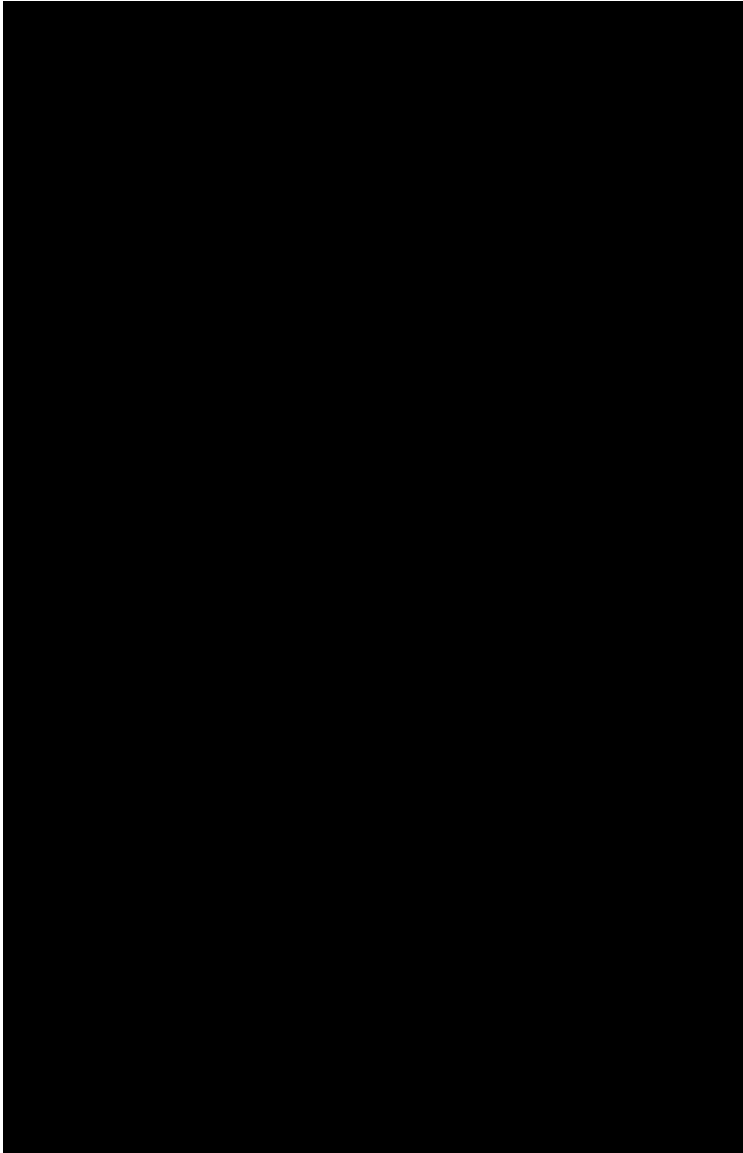


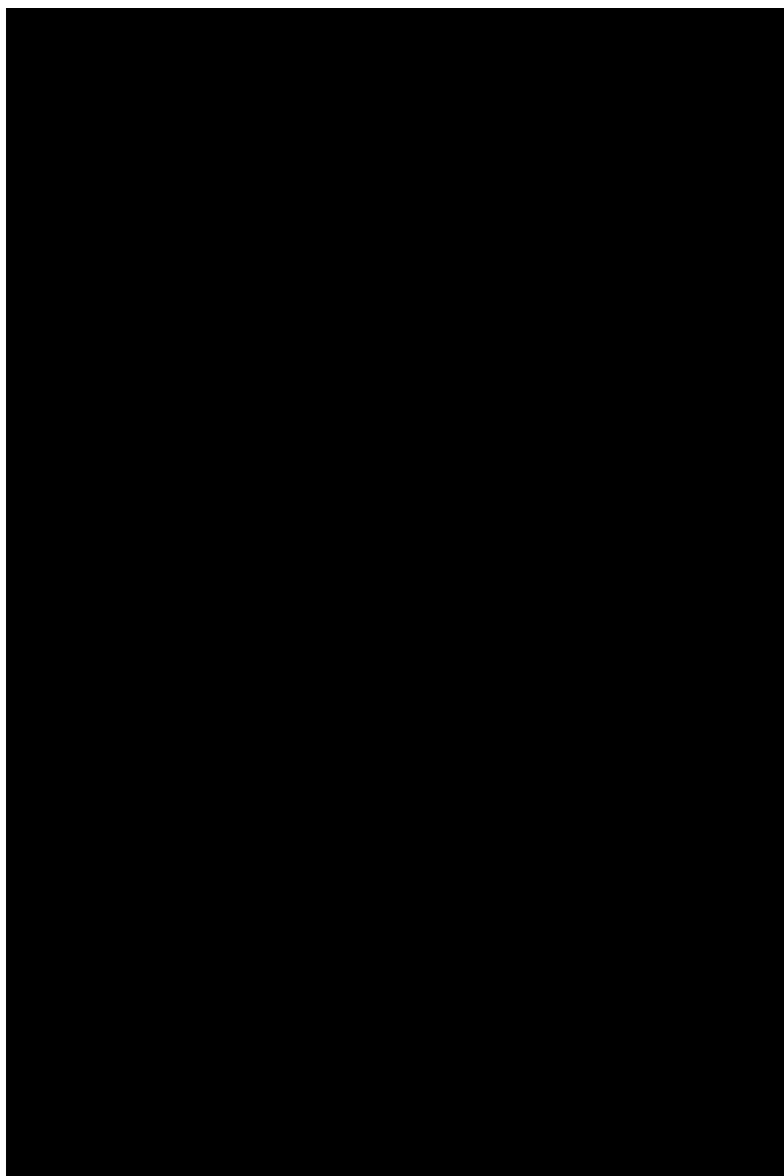




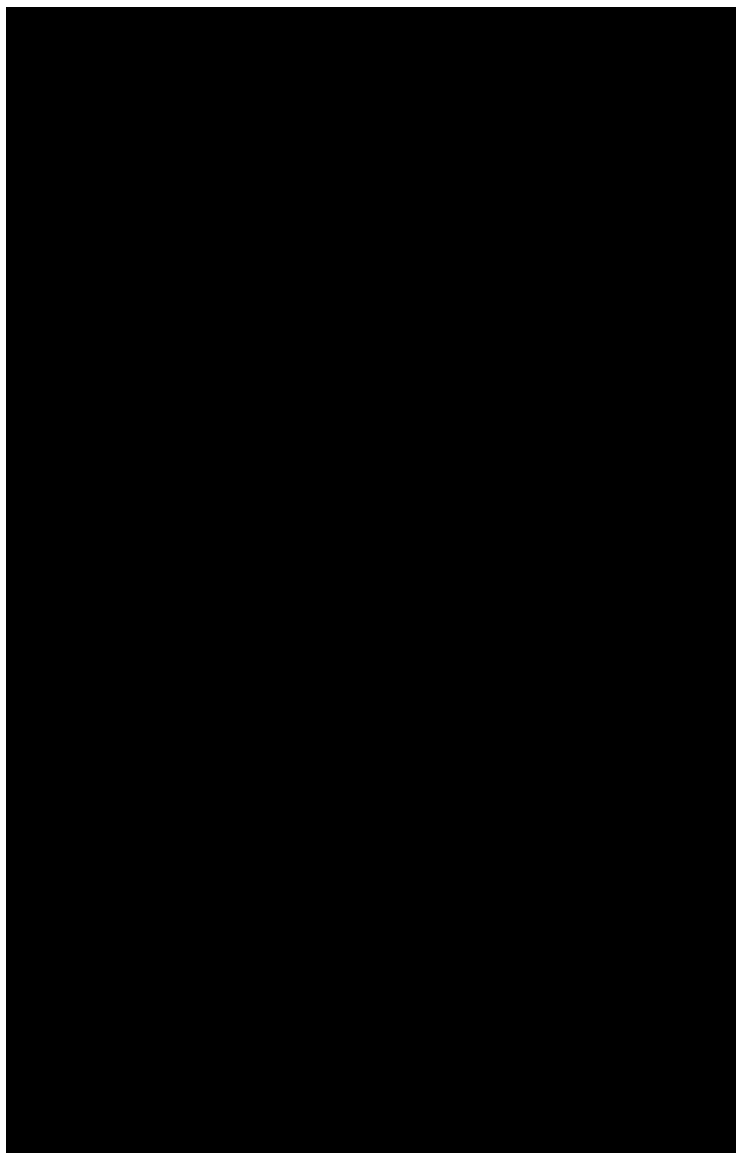
9.2. Oświadczenia ekspertów klinicznych

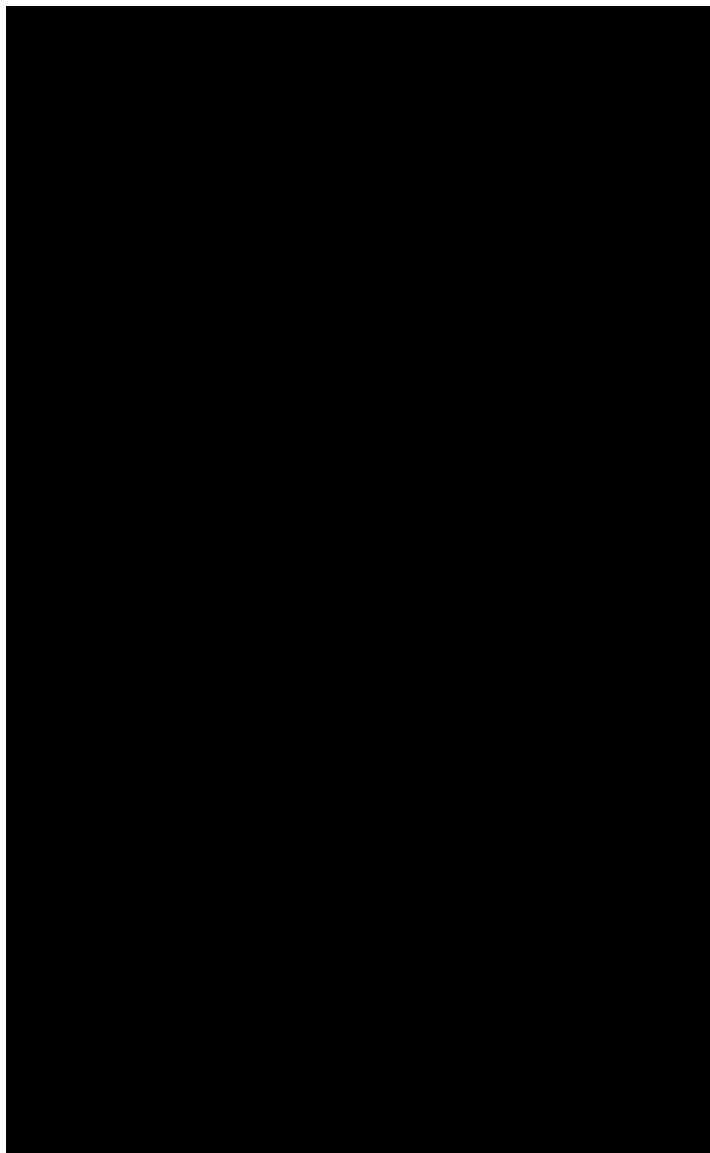
9.2.1. Ekspert 1



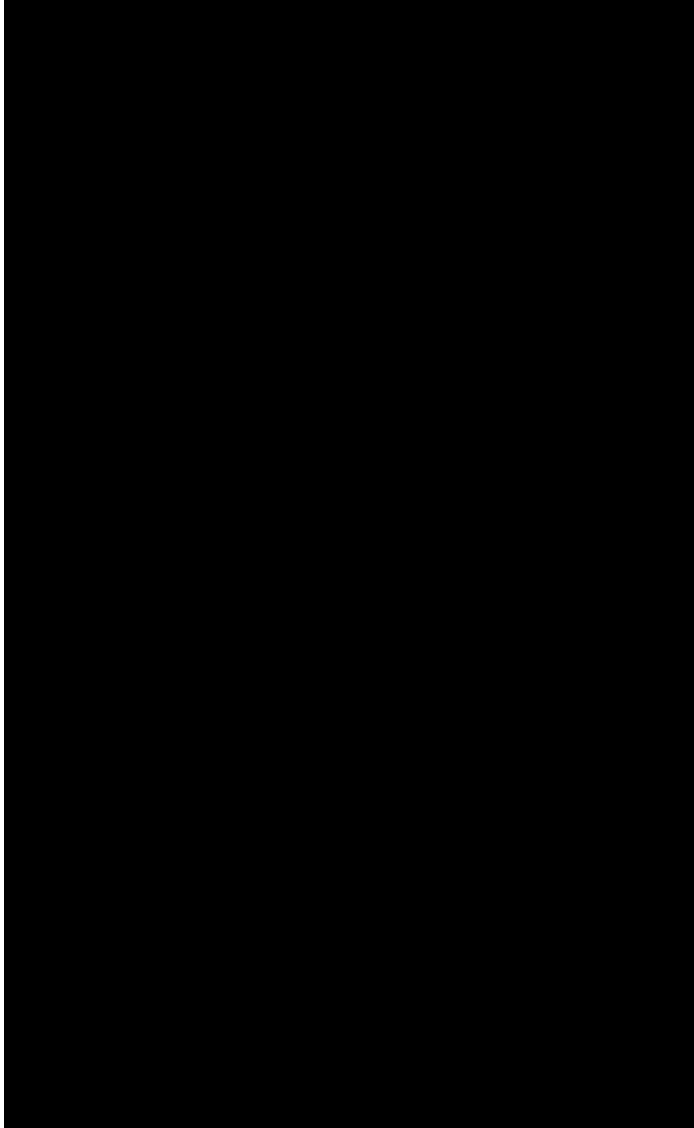


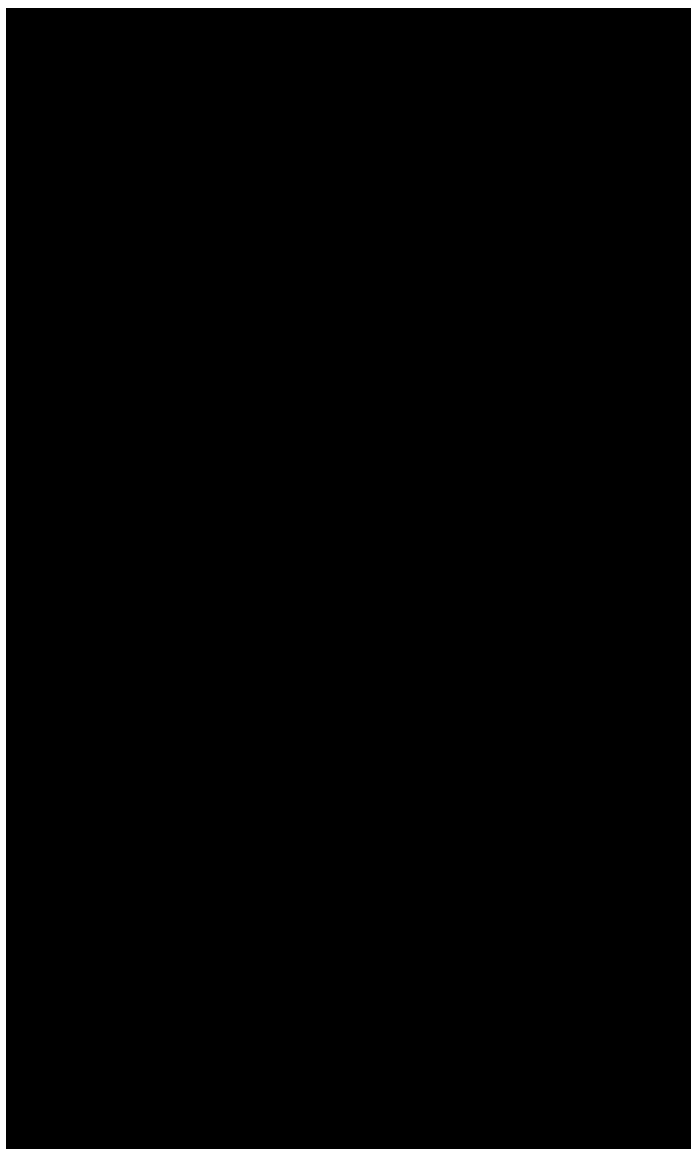
9.2.2. Ekspert 2





9.2.3. Ekspert 3





9.3. **Objaśnienia siły rekomendacji i poziomów dowodów**

EAU 2015:

Poziom dowodów:

- 1a dowody pozyskane z metaanalizy randomizowanych badań
- 1b dowody pozyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania
- 2a dowody pozyskane z dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji
- 2b dowody pozyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego rodzaju
- 3 dowody pozyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań, takich jak analizy porównawcze, analizy współzależności i opisy przypadków
- 4 dowody pozyskane z raportów lub opinii paneli ekspertów lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów

Siła rekomendacji:

- A rekomendacje oparte na badaniach klinicznych dobrej jakości i o wysokiej spójności dotyczących konkretnych rekomendacji i zawierających co najmniej jedno badanie randomizowane
- B rekomendacje oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez randomizowanych badań klinicznych
- C rekomendacje wydane mimo braku dobrej jakości badań klinicznych mających bezpośrednie zastosowanie

NBS 2010:

Poziom dowodów:

-
- I duże badania RCT z jednoznacznymi wynikami
 - II małe badania RCT z jednoznacznymi wynikami
 - III nierandomizowane badanie z równoczesową grupą kontrolną
 - IV nierandomizowane badanie z historyczną grupą kontrolną
 - V seria przypadków (bez grupy kontrolnej) z opinią ekspertów

Siła rekomendacji:

- A rekomendacje poparte co najmniej dwoma badaniami klinicznymi o sile dowodu I
- B rekomendacje poparte badaniem klinicznym o sile dowodu I
- C rekomendacje poparte badaniami klinicznymi o sile dowodu II
- D rekomendacje poparte przynajmniej jednym badaniem klinicznym o sile dowodu III
- E dostępne są jedynie badania kliniczne o sile dowodu IV lub V
- F nierozstrzygnięta (nie zostały jeszcze zatwierdzone w Japonii, ich skuteczność lub bezpieczeństwo nie zostało potwierdzone na japońskich pacjentach)

NICE, NCGC 2010:

Poziom dowodów:

- 1a jednorodny przegląd systematyczny (a) badań o sile dowodu 1 (b)
 - 1b badania o sile dowodu 1 (b)
 - II badania o sile dowodu 2 (c) lub
systematyczny przegląd badań o sile dowodu 2
 - III badania o sile dowodu 3 lub
systematyczny przegląd badań o sile dowodu 3
-

IV konsensus, raporty lub opinie paneli ekspertów lub doświadczenie kliniczne bez jednoznacznej oceny krytycznej lub oparte na fizjologii, badania laboratoryjne lub oparte na fundamentalnych koncepcjach i założeniach

(a) jednorodność informuje, że nie ma lub są niewielkie odchylenia w kierunku lub stopniu wyników między poszczególnymi badaniami włączonymi do przeglądu systematycznego

(b) badania o sile dowodu 1:

1. zaślepienie porównanie opiniowanej technologii ze standardem referencyjnym („złotym standardem”)
2. przeprowadzone zostały na próbie populacji odzwierciedlającej populację, której dotyczy opiniowana technologia

(c) badania o sile dowodu 2 posiadają tylko jedną z następujących cech:

1. wąską populację (próba nie odzwierciedla populacji, której dotyczy opiniowana technologia)
2. niskiej jakości standard referencyjny (w przypadku gdy badania nie są niezależne)
3. porównanie opiniowanej technologii i standardu referencyjnego nie zostało zamaskowane
4. badanie zostało zaprojektowane jako kliniczno-kontrolne

(d) badania o sile dowodu 3 posiadają dwie lub trzy z wyżej wymienionych cech.

ICUD, ISU, EORTC 2006:

Poziom dowodów:

- 1 metaanaliza badań RCT lub wysokiej jakości badanie RCT
 - 2 niskiej jakości RCT lub metaanaliza wysokiej jakości prospektywnych badań kohortowych
 - 3 wysokiej jakości retrospektywne badania kliniczno-kontrolne lub seria przypadków
-

4 opinie ekspertów oparte na fundamentalnych koncepcjach i założeniach lub badaniach laboratoryjnych, nie na dowodach naukowych

Siła rekomendacji

- A zazwyczaj spójne dowody o sile dowodu 1
- B spójne dowody o sile dowodu 2 lub 3 lub „większość dowodów” pochodzących z RCT
- C dowody o sile dowodu 4, większość dowodów pochodzących z badań o sile dowodu 2 lub 3, opinie ekspertów
- D nie można wydać rekomendacji ze względu na nieodpowiednie lub sprzeczne dowody

NZCA 2005:

Poziom dowodów:

- 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT)
- 2 prospektywne badanie kohortowe
- 3 retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne
- 4 seria przypadków
- 5 opinia ekspertów

Siła rekomendacji:

W dokumencie wytycznych ani na stronie organizacji nie zostały zdefiniowane.

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

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.2

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Nokturia – chorobowość wśród dorosłych.....	25
Tabela 2 Nokturia – zachorowalność.....	26
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nokturii oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	33
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Noqturina®.....	40
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	44
Tabela 6. Preparaty zawierające desmopresynę dostępne w Polsce.....	45
Tabela 7. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę wycenione zgodnie z modelem „flat price”	48
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ	137

11. Bibliografia

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M. i in., *The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*, *Neurourology and Urodynamics* 2002, 21: 167-178
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
3. Akiyama T., Hirayama A., Fujimoto K. i in., *Cutoff Value of Urinary Arginine Vasopressin for Nocturnal Polyuria in Elderly Men*, *Urology* 2007, 69 (1): 98-102
4. Asplund R., *Pharmacotherapy for Nocturia in the Elderly Patient*, *Drugs Aging* 2007; 24 (4): 325-343
5. Asplund R., Aberg H., *Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly*, *J. Intern. Med.* 1991, 229 (2): 131-4
6. Asplund R., Aberg H., *Nocturia and health in women aged 40–64 years*, *Maturitas* 2000; 35:143–8
7. Asplund R., Aberg H., *Nocturnal micturition, sleep and well-being in women of ages 40–64 years*, *Maturitas* 1996, 24: 73-81
8. Asplund R., *Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition*, *BJU Int.* 1999; 84: 297-301
9. Asplund R., *Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly*, *BJU International* 2005, 15-21
10. Barkin J., *Nocturia: diagnosis and management for the primary care physicians*, *The Canadian Journal of Urology* 2016, 23 suplement 1
11. Bebrysz M., Fedyna M., Rutkowski J., Hałdaś M., *Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce*, *Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care* 2014, http://m2w.ceestahc.org/media/M2W_Koszty_posrednie_IMIDs_w_Polsce_pelny_tekst_v1_0.pdf (data dostępu 12.09.2017 r.)
12. Bliwise D. L., *Nocturia Is Associated With Loss of Deep Sleep Independently From Sleep Apnea*, *Neurourology and Urodynamics* 34: 392, 2015
13. Bliwise D. L., Rosen R. C., Baum N., *Impact of Nocturia on Sleep and Quality of Life: A Brief, Selected Review for the International Consultation on Incontinence Research Society (ICI-RS) Nocturia Think Tank*, *Neurourology and Urodynamics* 33:S15–S18, 2014

-
14. Bliwise D. L., Holm-Larsen T., Goble S. i in., *Delay of first voiding episode is associated with longer reported sleep duration*, Sleep Health 1, 2015, 211–213
 15. Bosch J. L., Weiss J. P., *The prevalence and causes of nocturia*, J Urol. 2010, 184: 440-6
 16. Cai T., Gardener N., Abraham L. i in., *Impact of surgical treatment on nocturia in men with benign prostatic obstruction*, BJU Int. 2006, 98: 799-805
 17. Hvistendahl G. M., Frøkiær J., Nielsen S., Djurhuus J. Ch., *Gender Differences in Nighttime Plasma Arginine Vasopressin and Delayed Compensatory Urine Output in the Elderly Population After Desmopressin*, THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 178, 2671-2676, December 2007
 18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Adin®*; <https://imeds.pl/adin/charakterystyka> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 19. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin®*; <http://www.ferring.com.pl/ulotki/minirininiekcje2.pdf>, <http://leki.urpl.gov.pl/files/MINIRIN10.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 20. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt®*; <http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/MINIRINMelt.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina®*, <http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Noqturina.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 22. 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*, Eur Urol. 2012, 62 (5): 877-90
 23. Farmaceutyczna baza danych BAZYL; <http://www.karnet.waw.pl/bazyl.html> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 24. Fischer K. M., Xu M., Weiss J. P., *Nocturnal Polyuria: What We Need to Know in 2015*, Curr. Bladder Dysfunct. Rep. 2015, 10: 271-277
 25. Główny Urząd Statystyczny, Rocznik demograficzny 2016, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 26. Harel M., Weiss J. P., *Evaluation and Management of Nocturia in Older Men*, Curr. Bladder Dysfunct. Rep. 2011, 6: 250-257
-

-
27. 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 12.09.2017 r.)
 28. Hirayama A., Fujimoto K., Akiyama T., Hirao Y., *Decrease in nocturnal urinary levels of arginine vasopressin in patients with nocturnal polyuria*, *Urology* 2006, 68 (1): 19-23
 29. Holm-Larsen T., Weiss J., Langkilde L. K., *Economic burden of nocturia in the US adult population*, *J Urol.* 2010, 183
 30. Irwin D. E., Milsom I., Hunskaar S. i in., *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study*, *Eur Urol.* 2006, 50 (6): 1306-14
 31. Juul K. V., Klein B. M., Sandstrom R. i in., *Gender difference in antidiuretic response to desmopressin*, *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1116–F1122
 32. Kim S. C., Lee S. Y., *Men's lower urinary tract symptoms are also mental and physical sufferings for their spouses*, *J Korean Med. Sci.* 2009, 24: 320-325
 33. Kirkland J. L., Lye M., Levy D. W., Banerjee A. K., *Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people*, *BMJ* 1983, 287 (6406): 1665-7.
 34. Król E., Rutkowski B., *Nykturia - niedoceniany, ale wciąż ważny objaw przewlekłej choroby nerek*, *Nefrol. Dializ. Pol.* 2010, 14 (1): 14-16
 35. Kujubu A., *Nocturia in Elderly Persons and Nocturnal Polyuria*, Department of Medicine, UCLA School of Medicine, Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/Chapter19.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 36. Kupelian V., Wei J. T., O'Leary M. P. i in., *Nocturia and quality of life: results from the boston area community health survey*, *Eur. Urol.* 2012, 61: 78-84
 37. Lexchin J., *Pricing of multiple dosage prescription medications: an analysis of the Ontario Drug Benefit Formulary*, *Health Policy* 2009, 91(2), pp. 142-147
 38. Lose G., Mattiasson A., Walter S. i in., *Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia*, *J Urol.* 2004; 172: 1021–1025
 39. Miller M., *Nocturnal Polyuria in Older People: Pathophysiology and Clinical Implications*, *Journal of the American Geriatrics Society* 2000, 48 (10): 1321-1329
 40. Nakagawa H., Niu K., Hozawa A. i in., *Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study*, *J Urol.* 2010; 184: 1413-8
-

-
41. NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, *Low dose desmopressin lyophilisate (Noqdirna) for nocturia in adults*, University of Birmingham 2016, <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/low-dose-desmopressin-lyophilisate-noqdirna-for-nocturia-in-adults/> (data dostępu 12.09.2017 r.)
 42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r.
 43. Osman N. I., Chapple C. R., Wein A. J., *Nocturia: current concepts and future perspectives*, Acta Physiol. 2013, 207: 53–65
 44. Pesonen J. S., Cartwright R., Mangera A., *Incidence and Remission of Nocturia: A Systematic Review and Meta-analysis*, Eur Urol. 2016, 70 (2): 372-81
 45. Rechberger T., Kulik-Rechberger B., *Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w praktyce lekarza rodzinnego*, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 6, 397-407
 46. Reilly M. C., Zbrozek A. S., Dukes E. M., *The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument*, Pharmacoeconomics 1993, 4(5): 353-65
 47. Rembratt A., Robertson G. L., Nørgaard J. P., Andresson K. F., *Pathogenic aspects of nocturia in the elderly: Differences between nocturics and non-nocturics*, spotkanie ICS 2000
 48. Robertson G. L., Rittig S., Kovacs L. i in., Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 1999, 202:36-9
 49. 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
 50. Samoliński B., Raciborski F., Gołąb J. i in., *Konstruktywni. Zdrowie, aktywność i zdolność do pracy*. Raport, Wydawnictwo naukowe SCHOLAR 2015, 200-201
 51. Sand P. K., Dmochowski R. R., Reddy J. i in., *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 Vol. 190, 958-964, September 2013
 52. Sells H., Donovan J., Ewings P., MacDonagh R. P., *The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement*, BJU Int. 2000, 85: 440-445
-

-
53. Światowa Organizacja Zdrowia, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H01BA02 (data dostępu: 6.12.2017 r.)
54. Tang D. H., Colayco D. C., Khalaf K. M. i in., *Impact of urinary incontinence on healthcare resource utilization, health-related quality of life and productivity in patients with overactive bladder*, BJU Int. 2014, 113: 484-491
55. Tikkinen K. A. O., Johnson T. M., Tammela T. L. J. i in., *How many nocturia episodes is clinically meaningful? Results of a population-based study*, <https://www.ics.org/Abstracts/Publish/46/000434.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
56. Tikkinen K. A. O., Tammela T. L. J., Huhtala H. i in., *Is Nocturia Equally Common Among Men and Women? A Population Based Study in Finland*, The Journal of Urology 2006, 175 (2): 596-600
57. Tikkinen K. A., Johnson T. M., Tammela T. L. i in., *Nocturia frequency, bother, and quality of life: how of ten is too often? A population-based study in Finland*, Eur. Urol. 2010, 57: 488–496
58. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta, Noqturina® Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o
59. 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
60. van Dijk L., Kooij D. G., Schellevis S. G., *Nocturia in the Dutch adult population*, BJU International, 2002, 90, 644 – 648
61. van Doorn B., Blanker M., Bosch R., *The epidemiology of nocturnal polyuria (incidence and prevalence): a longitudinal community based study in men between 50 and 78 years of age*, Conference: 39th Annual Meeting of the International-Continence-Society, Volume: 28, 765-766
62. van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. i in., *The standardisation of terminology in nocturia, report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*, Neurourol Urodyn 2002, 21 (2): 179-183
63. van Kerrebroeck P., Andersson K. E., *Terminology, Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Nocturia*, Neurourology and Urodynamics 2014, 33: 2-5
64. van Kerrebroeck P., Hashim H., Holm-Larsen T., *Thinking beyond the bladder: antidiuretic treatment of nocturia*, Int J Clin Pract 2010; 64: 666–7
65. Weiss J. P., Blaivas J. G., Blanker M. H. i in., *The New England Research Institutes, Inc.(NERI) Nocturia Advisory Conference 2012: focus on outcomes of therapy*, BJU International 2013, 111: 700-716
-

-
66. Weiss J. P., Herschorn S., Albei C. D., van der 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 Vol. 190, 965-972, September 2013
67. Weiss J. P., van Kerrebroeck P. E. V., Klein B. M., Nørgaard J. P., *Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia*, J Urol 2011, 186: 1358-63
68. Wolski Z., *Wpływ częstomoczu nocnego na sen i jakość życia polskich mężczyzn*, Urologia Polska 2007, <http://www.urologiapolska.pl/artukul.php?3051> (data dostępu 12.09.2017 r.)
69. Zbrzeźniak M., *Nokturia*, Przegląd Urologiczny 2007, 8 (4): 61-62

Wytyczne i rekomendacje

70. All Wales Medicines Strategy Group, *Desmopressin acetate (Noqdirna®) 25 microgram and 50 microgram oral lyophilizate – NMG Preliminary Appraisal Recommendation, june 2017*
71. Canadian Urological Association, *Canadian Urological Association Guidelines, Levels of Evidence and Grades of Recommendation*, https://www.cua.org/themes/web/assets/files/guidelines/en/levels_evidence_grades_recommendatio.pdf (data dostępu 12.09.2017 r.)
72. European Association of Urology, *European Association of Urology Guidelines*, 2016, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
73. European Association of Urology, *Treatment of Non-neurogenic Male LUTS*, 2015, <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (data dostępu 12.09.2017 r.)
74. International Consultation on Urological Diseases, International Society of Urology, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, *Male Lower Urinary Tract Dysfunction*, 2006, <http://www.icud.info/PDFs/Male-Lower-Urinary-Tract-Dysfunction.pdf> (data dostępu 12.09.2017 r.)
75. National Institute for Health and Care Excellence, National Clinical Guideline Centre, *The management of lower urinary tract symptoms in men 2010*, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65073/pdf/Bookshelf_NBK65073.pdf (data dostępu 12.09.2017 r.)
-

-
76. Neurogenic Bladder Society, *Clinical Guidelines for Nocturia*, Int. J. Urol. 2010, 17: 397-409
77. New Zealand Continence Association, *Nocturia: a guideline for the evaluation and management of a troublesome symptom*, 2005, http://www.continence.org.nz/pdf/nocturia_guidelines.pdf (data dostępu 12.09.2017 r.)
78. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Baranowski W., Barcz E., Chłosta P. i in., *Rekomendacje diagnostyczno-lecznicze dla pacjentów z nokturią*, Przegląd Urologiczny, Suplement 5 (105) 2017
79. Scottish Medicines Consortium, *desmopressin 25 microgram, 50 microgram oral lyophilisate (Noqdirna®)* SMC No. (1218/17), 13 January 2017
-