



IGNORANTIA NOCET

# Noqturina<sup>®</sup> (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
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](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 27.02.2018

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

27 lutego 2017 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.1.2018.AKJ.JW.AW.3. Pierwotnie analiza została zakończona 18.12.2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> <li>⊗ Aspekty etyczne i społeczne;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny do oceny chorobowości;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Wnioski końcowe;</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>10</b>
2.1. Metodyka analizy .....	10
2.2. Horyzont czasowy .....	12
2.3. Perspektywa .....	12
2.4. Scenariusze porównywane .....	12
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana .....	14
2.5.2. Populacja docelowa wskazana we wniosku.....	22
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	23
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	25
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją .....	27
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	27
2.6. Analiza kosztów .....	28
2.6.1. Desmopresyna .....	29
2.6.2. Koszty leczenia nokturii w obecnej praktyce klinicznej.....	31
2.6.3. Koszt leczenia chorych stosujących DDAVP .....	34
2.7. Podsumowanie danych wejściowych .....	36
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy .....	38
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	38

---

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	38
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>47</b>
3.1. Refundacja w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75-tym roku życia .....	52
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....</b>	<b>53</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>59</b>
8.1. Analiza refundacji leku Minirin Melt <sup>®</sup> .....	59
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	64
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	66
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej .....	68
8.5. Przegląd systematyczny badań do oceny epidemiologii pierwotnego izolowanego moczenia nocnego .....	70
8.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	70
8.5.2. Strategia wyszukiwania .....	70
8.5.3. Selekcja badań.....	71
8.5.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	73
8.6. Oszacowanie odsetka pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią wśród chorych z nocną poliurią ogółem.....	73
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>80</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>82</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>84</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
PDD	ang. <i>prescribed daily dose</i> – najczęściej przepisywana dawka dobową
DDAVP	Desmopresyna
BSC	ang. <i>best-supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
CZN	Cena zbytu netto
UCZ	Urzędowa cena zbytu
CH	Cena hurtowa
CD	Cena detaliczna
ICUR	ang. <i>incremental-cost utility ratio</i> – współczynnik inkrementalnych kosztów-użyteczności
GUS	Główny Urząd Statystyczny
PMN	Pierwotne moczenie nocne
PIMN	Pierwotne izolowane moczenie nocne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Noqturina® (desmopresyna, DDAVP) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

Nokturia jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (ICS - International Continence Society) jako dolegliwość zmuszająca do obudzenia się w celu oddania moczu jedno- lub wielokrotnie w ciągu nocy. 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. Kliniczne znaczenie przypisuje się nokturii dopiero wówczas, jeżeli występują dwa lub więcej epizodów przerywających nocny sen [35].

Zaburzenia snu związane z nokturią są przyczyną wielu kosztów bezpośrednich, pośrednich, a także niematerialnych. Do kosztów bezpośrednich należy zaliczyć przede wszystkim koszty związane z urazami z powodu upadku. Koszty pośrednie wynikają z obniżonej wydajności w pracy, a także częstszych urlopów chorobowych. Do kosztów niematerialnych należą psychiczne konsekwencje choroby, m.in. drażliwość, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych, a także ogólne obniżenie jakości życia.

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 może choroba ta może być nieleczona właściwie ze względu na konieczność ponoszenia całego kosztu przez chorego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

---

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na nokturię spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z badań uiepidemiologicznych i danych NFZ oraz danych sprzedażowych z rynku czeskiego, dostarczonych przez Zamawiającego.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której desmopresyna nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych stosowane jest leczenie wspomagające (BSC). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której desmopresyna będzie finansowana w populacji docelowej ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu hiponatremii oraz kosztu złamań i urazów.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w aptece na receptę i [REDACTED]

[REDACTED] W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, rozpoczynający się od lipca 2018 r. Okres od lipca 2018 roku do czerwca 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1 rok refundacji, okres od lipca 2019 do czerwca 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 2 rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

## **WYNIKI**

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi [REDACTED]  
Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych na koniec pierwszego roku refundacji oraz [REDACTED] chorych na koniec drugiego roku refundacji.

### **Wydatki inkrementalne**

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych desmopresyny nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

W przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2 roku refundacji. W przypadku braku uwzględnienia RSS inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Noqturina® wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2 roku refundacji. W przypadku uwzględnienia RSS inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Noqturina® wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Ponadto, w związku z zaoferowaniem przez Podmiot Odpowiedzialny w ramach instrumentu podziału ryzyka ustalenia limitu wydatków płatnika publicznego można przyjąć, że ryzyko płatnika publicznego związane z niedoszacowaniem populacji zostało w całości wyeliminowane. W sytuacji gdyby poziom wydatków przekroczył ustalony limit, wówczas Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zwrotu kosztów nabycia leku do NFZ. Oznacza to, że wydatki inkrementalne płatnika publicznego mogą zostać obniżone.

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**



W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu desmopresyny (Noqturina<sup>®</sup>) do finansowania ze środków ██████████

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z nokturią spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem. Dotychczas większość chorych stosowała jedynie terapię behawioralną. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami z terapii desmopresyna w pierwszym roku refundacji skorzysta ok. 20,3 tys. chorych oraz w drugim roku refundacji ok. 40,5 tys. chorych. W konsekwencji finansowanie leku Noqturina<sup>®</sup> zapewni chorym z populacji docelowej dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało ze wzrostem kosztów terapii po stronie płatnika publicznego.

**Wzrost wydatków wynikać będzie z faktu, że obecnie nie są dostępne żadne refundowane technologie medyczne w populacji docelowej.**

Konkludując, należy oczekiwać, że finansowanie leku Noqturina<sup>®</sup> przyczyni się do poprawy sytuacji dorosłych chorych na nokturię spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem w Polsce. Ponadto, stosowanie leku Noqturina<sup>®</sup> przyczyni się do zmniejszenia liczby urazów spowodowanych upadkami oraz redukcji strat PKB spowodowanych ograniczeniem aktywności zawodowej.

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Noqturina® (desmopresyna, DDAVP) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

Nokturia jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (ICS - International Continence Society) jako dolegliwość zmuszająca do obudzenia się w celu oddania moczu jedno- lub wielokrotnie w ciągu nocy. 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. Kliniczne znaczenie przypisuje się nokturii dopiero wówczas, jeżeli występują dwa lub więcej epizodów przerywających nocny sen [35].

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Noqturina® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o 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 (*Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

---

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [1, 48, 64].

2. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano na podstawie zagranicznych danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego [18].
  3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od maja 2018 roku.
  4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
  5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (BSC).
  6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
  7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
  8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
  9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania dokładniejszych wyników).
  10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.
-

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [48].

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2018 roku do czerwca 2020 roku. Okres od lipca 2018 roku do czerwca 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1 rok refundacji, okres od lipca 2019 do czerwca 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 2 rok refundacji. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest art. 11. ust. 3 *Ustawy o refundacji* [64], zgodnie, z którym pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

## 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny<sup>1</sup>) oraz perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego i perspektywę świadczeniobiorcy.

## 2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [40]).

---

<sup>1</sup> Zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [65]

W nowym scenariuszu przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w aptece na receptę. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

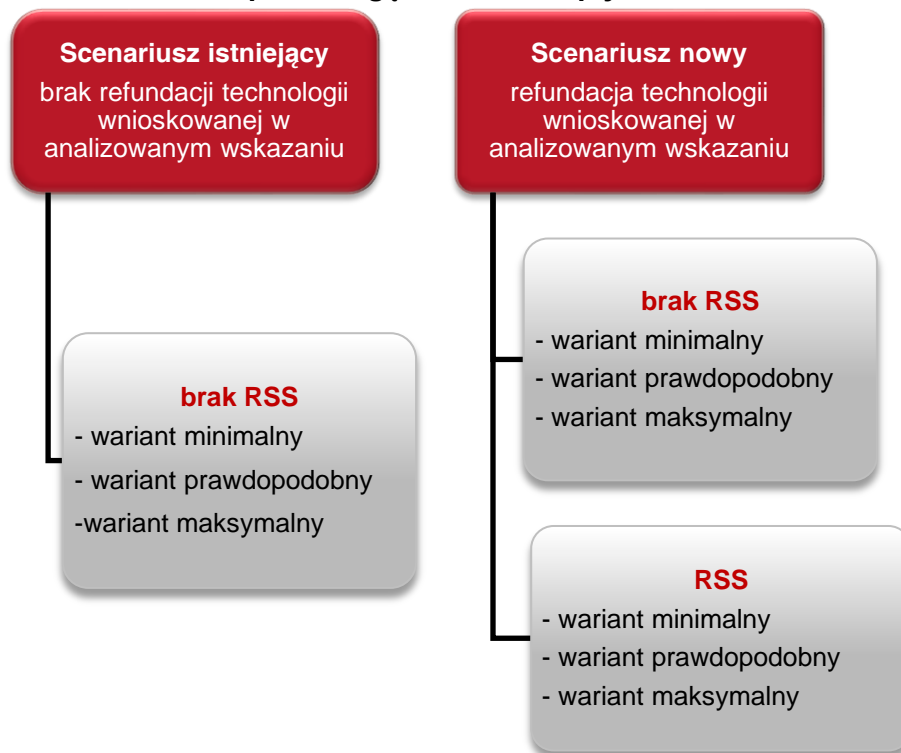
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika został wyznaczony jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

### Rysunek 1.

#### Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Noqturina®* [14], desmopresyna wskazana jest w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym, nocnym wielomoczem u dorosłych.

Należy podkreślić, że w oszacowanie populacji docelowej ma charakter formalnego spełnienia minimalnych wymagań. Na podstawie opisanej w poniższych rozdziałach analiz oceniono, że dane epidemiologiczne nie umożliwiają wiarygodnego prognozowania populacji. [REDACTED]

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w pierwszej kolejności należy przedstawić oszacowanie populacji w oparciu o polskie dane epidemiologiczne, a w przypadku braku danych polskich należy wykorzystać zagraniczne [1]. Ponieważ nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych dla nokturii, w niniejszym rozdziale wykonano dwa oszacowania populacji:

- ⊗ w oparciu o zagraniczne dane epidemiologiczne, które dostarczają teoretycznych informacji o potencjalnej skali problemu zdrowotnego,
- ⊗ praktyczne, służące do przeprowadzenia obliczeń wpływu na budżet, przeprowadzone w oparciu o:
  - w pierwszym wariantcie: polskie dane refundacyjne
  - w drugim wariantcie: zagraniczne dane refundacyjne dotyczące desmopresyny.

Przyczyna odstąpienia od szacowania wpływu na budżet w oparciu o dane epidemiologiczne leży w tym, że wskaźniki chorobowości obserwowane w badaniach przewyższają realistyczne możliwości refundacji leku Noqturina®. Problem przeszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne wydaje się dotyczyć szerszej grupy schorzeń związanych z

oddawaniem moczu. Na potwierdzenie tej tezy w załączniku 8.1 przedstawiono analizę refundacji leku Minirin Melt<sup>®</sup>, obecnie refundowanego we wskazaniach:

- ⊗ pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6. roku życia 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;
- ⊗ moczówka prosta przysadkowa.

W wyniku analizy refundacji leku Minirin Melt<sup>®</sup> oszacowano, że w pierwszym roku refundacji tego leku stosowało go niecałe 1,7% chorych z potencjalnej populacji docelowej, oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych. Tak duża rozbieżność podważa zasadność obliczeń wpływu na budżet w analizowanym problemie zdrowotnym w oparciu o dane epidemiologiczne.

Należy także zauważyć, że w ramach badania ankietowego poproszono ekspertów klinicznych o udzielenie odpowiedzi na pytanie: *U ilu chorych w Polsce Pani/Pana zdaniem stwierdza się nokturię spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią w ciągu roku?*. Odpowiedzi ekspertów mieściły się w zakresie od 500 chorych do 4 milionów chorych, przy czym najczęściej powtarzała się wartość ok. 1 000 osób (wskazana przez trzech z ośmiu ekspertów). Ponadto trzech ekspertów uznało, że nie można udzielić odpowiedzi na to pytanie. Odpowiedzi ekspertów-klinicyistów świadczą o znacznej niepewności wynikającej z epidemiologii nokturii, co potwierdza dotychczasowe rozważania.

W świetle powyższych wniosków wykorzystanie danych NFZ wydaje się praktycznym rozwiązaniem, umożliwiającym wiarygodniejsze wyznaczenie skali wydatków związanych z potencjalną refundacją leku Noqturina<sup>®</sup>. Należy także podkreślić, że zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka zabezpiecza płatnika publicznego przed możliwością niedoszacowania populacji docelowej.

### **2.5.1.1. Oszacowanie populacji w oparciu o dane epidemiologiczne**

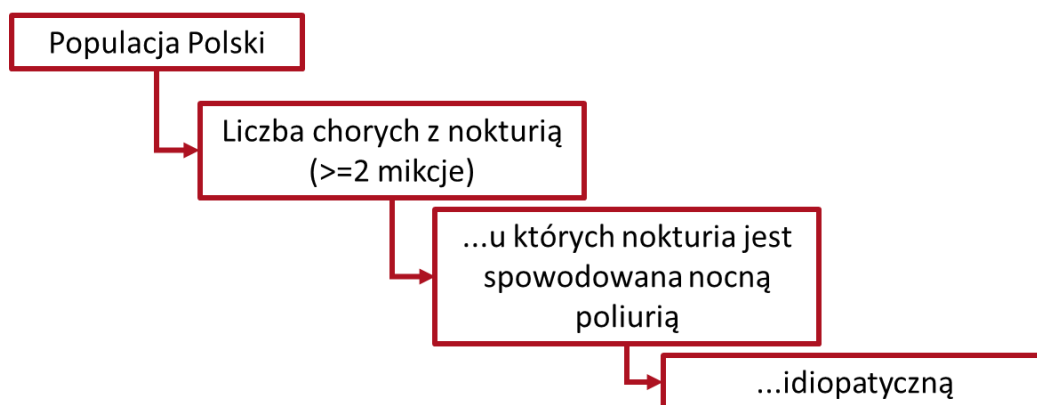
Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych epidemiologicznych (publikacji *Bosch 2010* [10], *van Doorn 2009* [67]) oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [24].



Rysunek poniżej przedstawia schemat postępowania, które zastosowano w celu oszacowania liczby chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.

**Rysunek 2.**

**Schemat oszacowania populacji, wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.**



Ze strony GUS uzyskano liczebność poszczególnych roczników populacji Polski począwszy od 18. do 99. roku życia. Mnożąc liczbę osób w danym wieku przez odpowiadający im estymowany wskaźnik chorobowości uzyskano łączną liczbę chorych z nokturią. W związku z tym, że kliniczne znaczenie przypisuje się nokturii dopiero wówczas, jeżeli występują dwa lub więcej epizodów przerywających nocny sen [35], chorobowość nokturii wyznaczono uwzględniając krzywą chorobowości  $\geq 2$  mikcji nocnych w zależności od wieku. Odtworzenie krzywej chorobowości  $\geq 2$  mikcji nocnych w zależności od wieku opisano szczegółowo w *Analizie ekonomicznej* [9]. Do estymacji krzywej chorobowości posłużyły dane z publikacji *Bosch 2010*.

**Liczba chorych z nokturią ( $\geq 2$  mikcje nocne)**

Liczbę chorych, u których choroba spowodowana jest nocną poliurią oszacowano na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego *van Doorn 2009*. W abstrakcie tym przedstawiono odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z co najmniej dwiema nocnymi mikcjami w pięcioletnich przedziałach wiekowych: od 50. do 69. roku życia oraz w przedziale od 70. do 78. roku życia.

**Liczba chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią**

**Tabela 1.**

**Odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią**

Grupa wiekowa	Nocna poliuria
---------------	----------------



Grupa wiekowa	Nocna poliuria
50-54	41,8%
55-59	44,3%
60-64	47,5%
65-69	56,7%
70-74*	56,9%
75-78*	56,9%

\*W publikacji podano łączny odsetek w grupie 70-78 lat, w związku z czym założono, że w grupach 70-74 i 75-78 odsetki występowania nocnej poliurii są sobie równe.

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią wzrasta z wiekiem. Na podstawie wizualnej oceny danych uznano, że odsetek nocnej poliurii wzrasta nieliniowo (patrz Rysunek 3). Biorąc pod uwagę, że częstość nocnej poliurii znajduje się w przedziale od 0 do 1, prognozę dopasowano w oparciu o model logitowy, który spełnia oba powyższe warunki. Model logitowy jest opisany równaniem:

$$\text{logit}(p_i) = x_i b + \varepsilon_i$$

Gdzie:

$p_i$  – odsetek chorych z nocną poliurią,

$x_i$  – wektor zmiennych objaśniających:

- ⊕ stała równa 1,
- ⊕ przedział wiekowy: przyjmujący wartości całkowite, przy czym 0 odpowiada przedziałowi 50-54 lat, 1 – 55-59 lat, 2 – 60-64 lat itd.,

$b$  – wektor oszacowań parametrów modelu,

$\varepsilon_i$  – błąd losowy.

W celu uzyskania oszacowania odsetka chorych z nocną poliurią należy wykonać następujące przekształcenie:

$$\hat{p}_i = \frac{\exp(x_i b)}{1 + \exp(x_i b)}$$

**Tabela 2.**  
**Oszacowania parametrów modelu wyjaśniającego odsetek chorych z nocną poliurią**

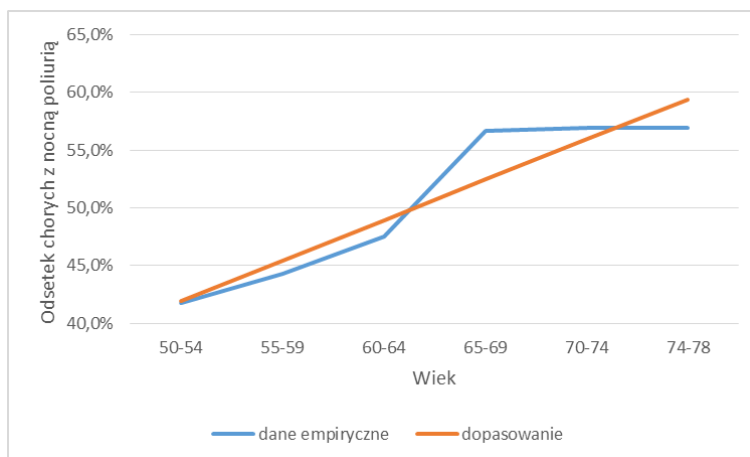
Parametr	Oszacowanie
----------	-------------

Parametr	Oszacowanie
Stała	-0,325
Wiek	0,141

Na poniższym wykresie przedstawiono dane empiryczne wraz z dopasowaniem.

### Rysunek 3.

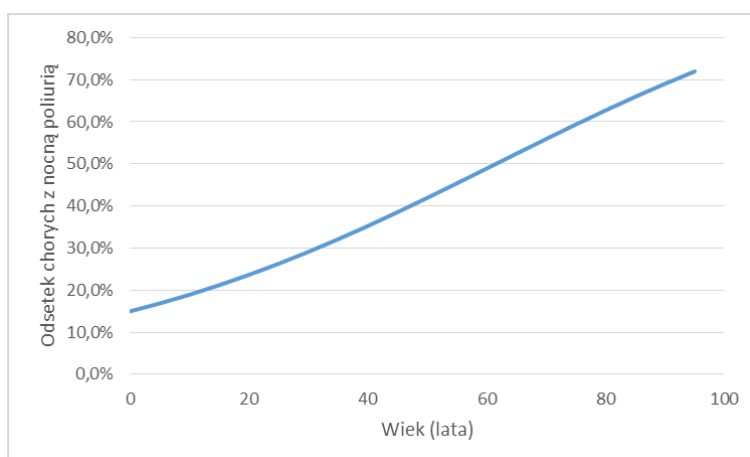
#### Odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią - dopasowanie prognoz do danych empirycznych



Wykres pokazuje, że oszacowane odsetki różnią się nieznacznie od danych empirycznych. Tylko w grupie 65-69 lat odsetek chorych na podstawie danych empirycznych jest istotnie wyższy od wartości dopasowanej. W grupie najstarszych chorych (powyżej 74. r.ż.) estymowany odsetek chorych z nocną poliurią jest wyższy niż odsetek na podstawie danych empirycznych, co jest wynikiem konserwatywnym. Należy jednak wziąć pod uwagę, że „spłaszczenie” krzywej jest wynikiem rozbicia grupy 70-78 na dwa przedziały (patrz Tabela 1), dlatego estymowany trend może być w rzeczywistości lepiej dopasowany niż wynika to z porównania wykresów. Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki ekstrapolacji trendu.

### Rysunek 4.

#### Odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią – ekstrapolacja trendu



### Liczba chorych z idiopatyczną nocną poliurią

Ponieważ wskazanie we wniosku refundacyjnym dotyczy chorych, u których **nokturia jest spowodowana idiopatyczną nocną poliurią**, przedstawioną powyżej wielkość populacji należy jeszcze pomniejszyć o chorych, u których znana jest przyczyna nocnej poliurii. Nokturia spowodowana nocną poliurią może być związana z uszkodzeniem kanalików nerkowych, przyjmowaniem leków lub obrzękami obwodowymi [44]. W związku z tym przyjęto, że prawdopodobnie w większości przypadków przyczyna nocnej poliurii jest rozpoznana. Odsetek pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią wyznaczono na podstawie danych literaturowych szczegółowo opisanych w rozdziale 8.6. W analizie uwzględniono, że odsetek chorych z idiopatyczną nocną poliurią wynosi 32,51%.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie populacji obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

**Tabela 3.**  
**Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana na podstawie danych epidemiologicznych**

		Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
18+		15 048 592	16 453 906	31 502 498
Odsetek chorych z nokturią (>=2 mikcje)		19%*	24%*	22%*
Liczba chorych z nokturią		2 845 708	3 979 804	6 825 512
w tym: spowodowaną wielomoczem nocnym	odsetek	48%*	50%*	49%*
	liczba	1 354 514	1 977 508	3 332 023
...idiopatycznym	odsetek	32,51%		
	liczba	440 419	642 985	1 083 403

\*do obliczeń wykorzystano odsetki pacjentów zależne od wieku (patrz Rysunek 4). Odsetki przedstawione w tabeli wyznaczono dopiero na podstawie łącznej liczby chorych.

Oszacowano, że liczebność populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana wynosi ok. 1,1 mln. chorych. Powyższe oszacowania przedstawiono w celu spełnienia art. 6. ust.1 pkt. 1 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48]. Liczba chorych, którzy będą stosować technologię wnioskowaną w przypadku objęcia jej refundacją, będzie wielokrotnie mniejsza, ponieważ w przypadku schorzeń związanych z oddawaniem moczu badania epidemiologiczne prowadzą do uzyskania zawyżonych oszacowań. W praktyce wielu pacjentów nie podejmuje leczenia z przyczyn osobistych lub z niego zrezygnuje. Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie: *Proszę wskazać jak wielu spośród chorych, u których występują 2 lub więcej epizody nokturii, Pani/Pana zdaniem nie zgłasza się po poradę lekarską?* oszacowano, że przeciętnie 40% chorych nie zgłasza się po poradę.

### **2.5.1.2. Oszacowanie populacji w oparciu o polskie dane refundacyjne**

Obliczenia w poniższym wariantcie oparto o wskaźniki rozpowszechnienia leku Minirin Melt® wyznaczone na w ramach analizy refundacji tego leku, którą przedstawiono w załączniku 8.1.

W ramach analizy refundacji leku Minirin Melt® wykazano, że liczebność populacji docelowej tego leku oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych przekracza o prawie 50 razy faktyczną liczbę pacjentów leczonych w pierwszym roku refundacji oraz ok. 20 razy w drugim roku refundacji (patrz Tabela 35).

Liczbę chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w niniejszym wariantcie oszacowano przy założeniu, że skala przeszacowania danych epidemiologicznych w analizowanym wskazaniu będzie taka sama jak w populacji obejmującej pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem oraz moczówką prostą (tzn. populacji w której jest obecnie refundowany lek Minirin Melt®). Rozwiązanie takie jest uzasadnione tym, że lek Noqturina® oraz lek Minirin Melt® zawierają tę samą substancję oraz są stosowane w problemach zdrowotnych związanych z oddawaniem moczu i u podstaw obu problemów (zarówno PNE jak i nokturii leży nieadekwatny dla potrzeb cykl dobowy wydzielania wazopresyny [23, 44]).

Biorąc pod uwagę, że horyzont analizy wpływu na budżet wynosi dwa lata, to w celu oszacowania realnej populacji docelowej wykorzystano odsetek pacjentów leczonych w drugim roku refundacji wynoszący 5,34% (patrz Tabela 35) oraz liczebność oszacowaną w

oparciu o dane epidemiologiczne wynoszącą 1,1 mln (patrz Tabela 3). Mnożąc te wartości oszacowano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana wynosi 57,9 tys. chorych.

### 2.5.1.3. Oszacowanie populacji w oparciu o zagraniczne dane refundacyjne

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące sprzedaży leku Noqturina® w Czechach dostarczone przez Zamawiającego [18] oraz dane dotyczące liczby ludności Czech z Banku Światowego [8] oraz ludności Polski z GUS [25].

Zamawiający przekazał dane otrzymane od VZP<sup>2</sup>, czeskiego towarzystwa ubezpieczeniowego, które posiada większość udziałów w rynku ubezpieczeń w Czechach [58]. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych stosujących desmopresynę z podziałem na wskazania refundacyjne (DDAVP jest całkowicie refundowana):

**Tabela 4.**  
**Liczba pacjentów stosujących DDAVP w Czechach w 2015 roku na podstawie danych VZP**



Aby wyznaczyć całkowitą liczbę chorych na nokturię stosujących DDAVP w Czechach, należy ekstrapolować powyższe dane wykorzystując udział VZP w rynku ubezpieczeń zdrowotnych. W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat udziału VZP w czeskim rynku.

**Tabela 5.**  
**Zmiana udziałów VZP w rynku ubezpieczeń zdrowotnych w Czechach**

Parametr	Wartość	Źródło:
2017	54%	Dane od Zamawiającego [18]
2014	59%	Strona internetowa <i>cianews.cz</i> [60]

<sup>2</sup> cz. *Všeobecná zdravotní pojišťovna* – Generalny zakład ubezpieczeń zdrowotnych

Parametr	Wartość	Źródło:
	60%	Strona internetowa <i>hpi.sk</i> [60]
2008	65%	<i>Gonsorcikova 2008</i> [26]
2004	65,26%	<i>UZIS 2005</i> [66]
2003	66,45%	<i>UZIS 2005</i> [66]
2002	68,19%	<i>UZIS 2005</i> [66]
2001	70,05%	<i>UZIS 2005</i> [66]

Zamawiający przekazał informację, że VZP posiada obecnie ok. 54% udziału w rynku w Czechach. Obserwując trend zmiany udziałów w rynku odtworzony na podstawie danych z lat 2001-2014 należy uznać tę informację za prawdopodobną, w związku z czym uwzględniono ją w analizie. Udział VZP w rynku spadał od 2001 do 2014 roku z poziomu odpowiednio 70% do 59%-60%. Kontynuując ten trend udział w rynku w bieżącym roku znajdowałby się prawdopodobnie poniżej 59%.

Wykorzystując powyższe dane można oszacować wielkość populacji docelowej DDAVP w analizowanym wskazaniu w Czechach. Następnie, przyjmując założenie, że liczba chorych kwalifikujących się do DDAVP będzie proporcjonalna do liczby ludności w kraju, wyznaczono oszacowano wielkość rynku DDAVP w Polsce. Obliczenia zaprezentowano w tabeli poniżej:

**Tabela 6.**  
**Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana na podstawie danych sprzedażowych z rynku czeskiego**



Biorąc pod uwagę, że liczba ludności Czech wynosiła w 2015 roku 10,5 mln, a Polski 38,4 mln oszacowano, że w Polsce rynek DDAVP będzie przeciętnie 3,64 razy większy niż w Czechach. W ten sposób oszacowano, że wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [redacted] chorych. Należy podkreślić, że jest to

nadal oszacowanie konserwatywne, na co wpływ mają dwa czynniki. Po pierwsze w Czechach desmopresyna jest całkowicie refundowana, natomiast w Polsce wnioskowany poziom ██████████. Z powodu braku barier ekonomicznych dla świadczeniobiorców liczba chorych stosujących desmopresynę w Czechach może być wyższa w stosunku do liczby osób, które zakupiłyby desmopresynę w Polsce, gdyby była ona refundowana.

### 2.5.2. Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Noqturina<sup>®</sup>* [14], a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana. W obliczeniach wpływu na budżet uwzględniono liczebność populacji oszacowaną na podstawie danych NFZ dotyczących leku Noqturina<sup>®</sup> z rynku polskiego (patrz rozdział 2.5.1.2), wynoszącą 57,9 tys. chorych. Należy zwrócić uwagę, że oszacowanie populacji w oparciu o dane z rynku czeskiego jest niezwykle zbliżone pod względem rzędu wielkości populacji docelowej: 34,9 tys. chorych. (patrz rozdział 2.5.1.2, Tabela 6 ), co świadczy o wysokiej wiarygodności oszacowania.

### 2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

#### Technologia wnioskowana – lek Noqturina<sup>®</sup>



Obecnie lek Noqturina<sup>®</sup> nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Większość klinicystów wskazała, że desmopresyna może być obecnie stosowana przez niewielki odsetek chorych. Zgodnie z informacjami udzielonymi przez Zamawiającego lek Noqturina<sup>®</sup> nie jest obecnie sprzedawany. W związku z powyższym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia (lek Noqturina<sup>®</sup>) jest stosowana wynosi 0.

#### Inne postacie desmopresyny


Większość klinicystów wskazała, że desmopresyna w postaci leku Minirin Melt<sup>®</sup> lub Minirin<sup>®</sup> może być stosowana w rozważanym wskazaniu przez niewielki odsetek chorych. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi ekspertów na pytanie jaki odsetek chorych na nokturię spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią stosuje desmopresynę (Minirin Melt<sup>®</sup>):

**Tabela 7.**  
**Odsetek chorych obecnie stosujących desmopresynę**

Odpowiadający	Odsetek chorych stosujących DDAVP
Ekspert II	
Ekspert IV	
Ekspert V	
Ekspert VI	
Ekspert VII	
Ekspert VIII	
Ekspert III	
Ekspert I	

Zakres odpowiedzi udzielonych przez klinicystów wynosił  co świadczy o wysokim marginesie błędów szacunków dotyczących obecnej praktyki klinicznej. 


 Przy założeniu najczęściej podawanego 5%-go udziału w rynku, liczba chorych stosujących inne postacie desmopresyny w analizowanym wskazaniu wynosi 1 744 co stanowi margines potencjalnej populacji docelowej. Ze względu na fakt, że obecnie żadna postać desmopresyny nie jest finansowana z budżetu płatnika publicznego w leczeniu nokturii, desmopresyna w tej grupie chorych nie generuje wydatków płatnika publicznego.

Ponadto Zamawiający przekazał dane o liczbie opakowań leku Minirin Melt® sprzedanych w okresie od stycznia 2015 do marca 2017 roku w kategoriach refundacyjnych: ryczałt, odpłatność 30% oraz pełnopłatna.

#### Rysunek 5.

**Skumulowana liczba opakowań Minirin Melt® sprzedanych w okresie 01.2015-03.2017**



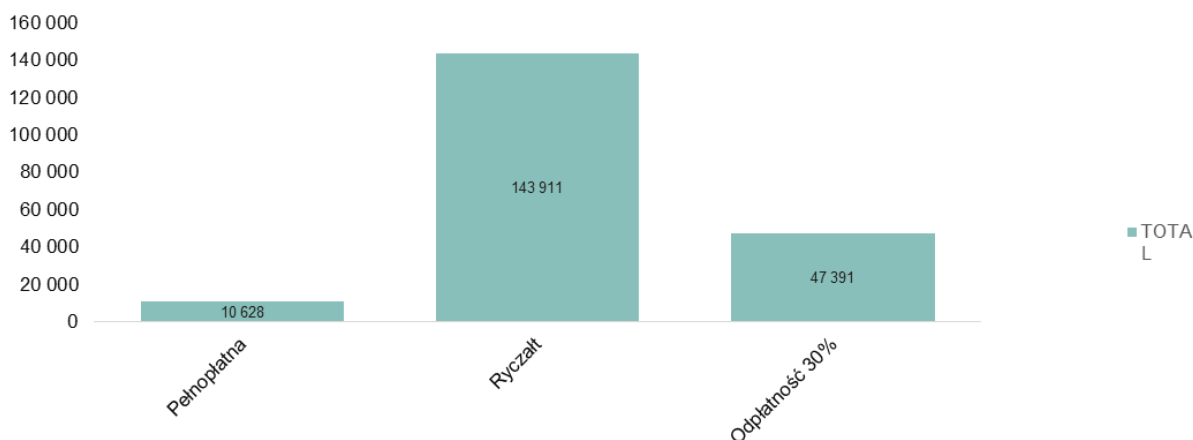
#### OPAKOWANIA W PODZIALE NA KATEGORIĘ ODPLATNOŚCI

Filtr czasu: 2015, 2016, 2017;

Filtr: minirin/0,06 mg/30 tab., minirin/0,12 mg/30 tab., minirin/0,24 mg/30 tab.; pediatria, alergologia oraz 32 innych

RECEPTOmetr 2.0

*Sequence*



Jak wynika z rysunku powyżej na przestrzeni ponad dwóch lat sprzedano jedynie 10,6 tys. opakowań z odpłatnością świadczeniobiorcy 100%. Należy zwrócić uwagę, że te opakowania mogły być również sprzedane chorym z PIMN lub moczówką prostą, którzy otrzymali receptę od lekarzy prywatnych bez kontraktu z NFZ, dlatego nie można utożsamiać sprzedaży pełnopłatnej z populacją chorych z nokturią stosujących desmopresynę. Niewielki poziom sprzedaży pełnopłatnej jest tym samym potwierdzeniem wcześniejszych wniosków, które mówią, że pacjenci stosujący desmopresynę w analizowanym wskazaniu stanowią jedynie margines populacji docelowej.

#### **2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu wydania pozytywnej decyzji o refundacji, jest zbieżna z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana.

##### **2.5.4.1. Udziały w rynku**

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że udział DDAVP wynosi 0%, co jest podejściem konserwatywnym. Jak wskazano w rozdziale 2.5.3, prawdopodobne jest, że niewielki odsetek chorych stosuje DDAVP poza refundacją. Ponieważ DDAVP nie jest finansowana z

budżetu płatnika, w analizowanym wskazaniu dopuszczalne jest przyjęcie zerowych udziałów w rynku.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym określono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie *Jaki odsetek chorych, u których występuje nokturia spowodowana idiopatyczną nocną poliurią będzie Pani/Pana zdaniem stosować desmopresynę, w przypadku objęcia jej refundacją w tym wskazaniu*

Naturalnie maksymalny udział DDAVP w rynku wyniesie 100%, dlatego też udział taki uwzględniono w wariancie maksymalnym. W wariancie prawdopodobnym uwzględniono najwyższą z odpowiedzi wskazanych przez klinicystów, co jest podejściem konserwatywnym. W wariancie minimalnym uwzględniono natomiast przeciętny udział w rynku. Biorąc pod uwagę, niepewność oszacowania populacji docelowej, brak wiarygodnych danych epidemiologicznych (patrz rozdział 2.5.1) jak również niski koszt technologii wnioskowanej i jej udowodnioną przewagę w skuteczności w stosunku do komparatora uznano, że przyjęcie wysokich udziałów w rynku jest odpowiednim, uzasadnionym i konserwatywnym podejściem.

W tabeli poniżej przedstawiono udziały desmopresyny uwzględnione w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym:

**Tabela 8.**  
**Udział DDAVP w rynku w scenariuszu istniejącym i nowym**

Wariant	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Minimalny	0%	41%
Prawdopodobny	0%	70%
Maksymalny	0%	100%

#### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.), oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w równowadze. Przyjęto liniowy model dojścia do równowagi w kwartalnych cyklach w ciągu dwóch lat, co oznacza, że równowaga zostanie osiągnięta w ostatnim cyklu drugiego roku refundacji.

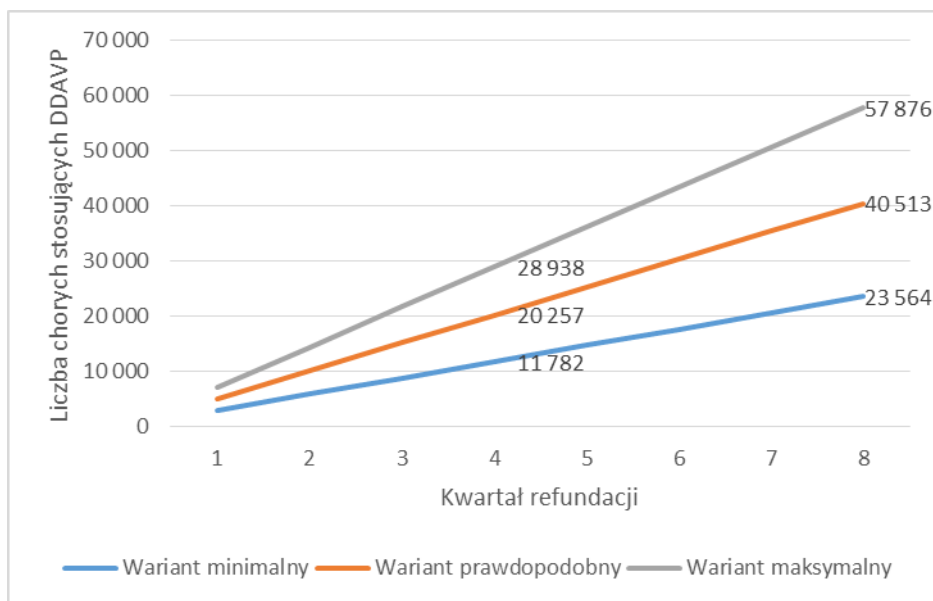
**Tabela 9.**  
**Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w równowadze (2 rok refundacji)**

Wariant	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Minimalny	0	223 564
Prawdopodobny	0	40 513
Maksymalny	0	57 876

Na wykresie poniżej przedstawiono liczbę chorych stosujących DDAVP w scenariuszu nowym w kolejnych kwartałach horyzontu czasowego analizy.

**Rysunek 6.**

**Liczba chorych leczonych DDAVP w horyzoncie czasowym BIA**



Wielkość dostaw desmopresyny (Noqturina<sup>®</sup>), konieczna do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.).

**2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją**

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji desmopresyny, lek ten będzie stosowany analogicznie do obecnej sytuacji opisanej w rozdziale 2.5.3.

**2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach**

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

**Tabela 10.**

**Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	Tabela 6	art. 1 ust. 1 pkt 1 lit. a

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	Tabela 6	art. 1 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0 (rozdział 2.5.3)	art. 1 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Tabela 9	art. 1 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	Tabela 9	art. 1 ust. 1 pkt 4

## 2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [9]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt desmopresyny,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszt zdarzeń niepożądanych, w tym:
  - ⊕ koszt hiponatremii,
  - ⊕ koszt złamań i urazów.

Do kategorii kosztów nieróżniących zaliczono, koszt leków przyjmowanych przez chorych z nokturią w związku ze współistniejącymi chorobami, także związanymi z oddawaniem moczu, przykładowo: solifenacyna, furosemid, amitryptylina i inne. Należy podkreślić, że leki te były wskazane przez ekspertów klinicznych, jako stosowane przez chorych z nokturią. Jednakże leki te nie są refundowane w analizowanym wskazaniu, w związku z czym płatnik publiczny nie ponosi ich kosztu. Ponadto, jeżeli leki te stosowane są w związku z chorobami współistniejącymi to refundacja desmopresyny nie wpłynie na ich zużycie. W związku z powyższym kwalifikacja tych kosztów do kategorii kosztów nieróżniących jest uzasadniona.

## 2.6.1. Desmopresyna

Obecnie desmopresyna (Noqturina®) nie jest finansowana w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy z odpłatnością 30%. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w odrębnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Cenę zbytu netto desmopresyny otrzymano od Zamawiającego. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej, nowej grupie limitowej) [64]. Założono, że desmopresyna będzie refundowana w odrębnej grupie limitowej, w której lek *Noqturina®*, 50 µg, *liofilizat doustny 30* będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania, w związku z tym, że opakowanie 25µg jest dedykowane dla kobiet, a u kobiet nokturia występuje częściej niż u mężczyzn (co wiąże się z różnicą w długości życia [9]).

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Noqturina®* jedna dawka leku *Noqturina®*, 25µg, *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD<sup>3</sup> w populacji kobiet, a jedna dawka leku *Noqturina®*, 50µg, *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD w populacji mężczyzn<sup>4</sup>. Ze względu na fakt, że postać podania nie umożliwia dzielenia dawek, do obliczeń przyjęto różne PDD dla leków przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg). Rozwiązanie to gwarantuje, że dopłaty świadczeniobiorcy do obu prezentacji będą jednakowe. Szczegółowe uzasadnienie założeń dotyczących wyznaczenia limitu finansowania i dopłat świadczeniobiorcy oraz wpływ przyjęcia alternatywnych (DDD, jednakowe PDD) założeń przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [9].

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka cenowa leku Noqturina® (desmopresyna)**


<sup>3</sup> ang. *prescribed daily dose* – najczęściej przepisywana dawka dobową

<sup>4</sup> Należy podkreślić, że nie ustalono zdefiniowanej dawki dobowej (DDD) dla desmopresyny stosowanej w nokturii. Obowiązujące ustalone przez Światową Organizację Zdrowia DDD dla desmopresyny 240 µg dotyczy desmopresyny stosowanej w moczówce prostej [72].

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CH – cena hurtowa, CD – cena detaliczna

[Redacted content]

W tabeli poniżej przedstawiono koszt desmopresyny w przeliczeniu na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, oraz w wersjach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

**Tabela 12.**  
**Koszt desmopresyny (PLN) w przeliczeniu na cykl (kwartał)**

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

### 2.6.2. Koszty leczenia nokturii w obecnej praktyce klinicznej

Koszt leczenia nokturii w obecnej praktyce klinicznej zaczerpnięto z modelu ekonomicznego zastosowanego do oceny opłacalności stosowania DDAVP. W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt zdarzeń niepożądanych (w tym: koszt hiponatremii, koszt złamań i urazów). Wycenę kosztów zaprezentowano w *Analizie ekonomicznej* [9]. W tabeli poniżej przedstawiono koszty jednostkowe uwzględnione w analizie:

**Tabela 13.**  
**Koszt jednostkowy świadczeń w ramieniu BSC**

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

Wykorzystując model ekonomiczny, w którym uwzględniono naturalne tempo progresji choroby, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BSC, dyskontynuację, ryzyko urazów i złamań oraz ryzyko zgonów wyznaczono oczekiwane koszty leczenia w ramieniu BSC w poszczególnych latach terapii. W tabeli poniżej przedstawiono przeciętny roczny koszt leczenia chorych w ramieniu BSC:

**Tabela 14.**  
**Oczekiwany, niezdykontowany koszt rocznej terapii w ramieniu BSC (PLN)**

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







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

Z powyższej tabeli wynika, że płatnik publiczny ponosi rocznie koszt wynoszący ok. 20,35 mln na leczenie wszystkich chorych na nokturię.

### 2.6.3. Koszt leczenia chorych stosujących DDAVP

Koszt leczenia nokturii zaczerpnięto z modelu ekonomicznego zastosowanego do oceny opłacalności stosowania DDAVP. W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty desmopresyny, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, oraz koszt zdarzeń niepożądanych (w tym: koszt hiponatremii, koszt złamań i urazów). Wycenę kosztów zaprezentowano w *Analizie ekonomicznej* [9]. W tabeli poniżej przedstawiono koszty jednostkowe uwzględnione w analizie:

**Tabela 17.**  
**Koszt jednostkowy świadczeń w ramieniu DDAVP**

[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]

Wykorzystując model ekonomiczny, w którym uwzględniono naturalne tempo progresji choroby, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BSC, dyskontynuację, ryzyko urazów i złamań oraz ryzyko zgonów, wyznaczono oczekiwane koszty leczenia w ramieniu BSC w pierwszych ośmiu kwartałach terapii. W tabeli poniżej przedstawiono przeciętny



**Tabela 19.**

**Oczekiwany, niezdyskontowany koszt kwartalnej terapii w ramieniu DDAVP (PLN) w perspektywie wspólnej**



Mnożąc koszty terapii w ramieniu DDAVP przez liczbę chorych stosujących DDAVP w poszczególnych kwartałach (patrz rozdział 0) wyznaczono całkowite wydatki związane z leczeniem chorych stosujących DDAVP w scenariuszu nowym. Wyniki te przedstawiono w rozdziale 2.8.2.

## 2.7. Podsumowanie danych wejściowych

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie danych wejściowych wykorzystanych do oszacowania wpływu decyzji o refundacji leku Noqturina® na budżet w ramach wykazu leków refundowanych. W związku z tym, że koszty do analizy zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, w poniższym zestawieniu znalazły się również parametry wykorzystywane w *Analizie ekonomicznej* [9].

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt desmopresyny	Tabela 12	Obliczenia na podstawie danych od Zamawiającego [18]

Parametr	Wartość	Źródło		
Liczebność populacji docelowej	Tabela 10.	Oszacowania własne na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego [18]		
Dawka dobową desmopresyny	25 ug dla kobiet i 50 ug dla mężczyzn	Charakterystyka produktu leczniczego Noqturina® [14]		
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Tabela 8.	Obliczenia na podstawie Ankiety		
Odsetek chorych, którzy nie podejmują leczenia	■	Obliczenia na podstawie Ankiety		
Długość cyklu w modelowaniu	3 miesiące	Analiza ekonomiczna [9]		
Modelowanie naturalnej progresji choroby	Rozkład Weibulla	Analiza ekonomiczna [9]		
Początkowy wiek mężczyzn	61,25	Analiza ekonomiczna [9]		
Początkowy wiek kobiet	64,25			
Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii	<b>Płeć</b>	<b>Technologia medyczna</b>	Analiza ekonomiczna [9]	
	Mężczyźni	DDAVP		14,5%
		BSC		2,4%
	Kobiety	DDAVP		10,9%
BSC		3,2%		
RR dla chorych na nokturie z co najmniej 3 epizodami	1,9 dla mężczyzn i 1,3 dla kobiet	Analiza ekonomiczna [9]		
Odsetek kobiet wśród chorych na nokturie	56,3%	Analiza ekonomiczna [9]		
efekt zdrowotny DDAVP mężczyźni	-1,214	Analiza ekonomiczna [9]		
efekt zdrowotny BSC mężczyźni	-0,833			
efekt zdrowotny DDAVP kobiety	-1,400			
efekt zdrowotny BSC kobiety	-1,118			
efekt zdrowotny DDAVP mężczyźni (SD)	0,748			
efekt zdrowotny BSC mężczyźni (SD)	0,630			
efekt zdrowotny DDAVP kobiety (SD)	0,558			
efekt zdrowotny BSC kobiety (SD)	0,532			
Dyskontynuacja powodu braku skuteczności od stanu	Gdy 3 lub więcej nocnych mikcji	Analiza ekonomiczna [9]		
Długość leczenia hiponatremii (liczba dni)	5	Analiza ekonomiczna [9]		

Parametr	Wartość		Źródło
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią	liczba nocnych mikcji	OR	Analiza ekonomiczna [9]
	0	1	
	1	1,46	
	2-3	1,84	
	>3	2,15	

## 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [55], że w horyzoncie analizy warunków powyższy nie zostanie spełniony (w 2016 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 99% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, w 2015 roku również nie przekroczone planowanego budżetu na refundację [54]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### 2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano w rozdziale 2.6.2. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 20,35 mln PLN rocznie.

Obecnie desmopresyna może być stosowana poza wskazaniem refundacyjnym przez niewielki odsetek chorych w analizowanej populacji. Koszt leku dla płatnika publicznego jest zatem zerowy.

### 2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie

---

instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

---



**Tabela 21.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS**

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						
Kategoria						
Kategoria						

**Tabela 22.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS**

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
Kategoria						







Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków w perspektywie płatnika publicznego.

W przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Noqturina® wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji.

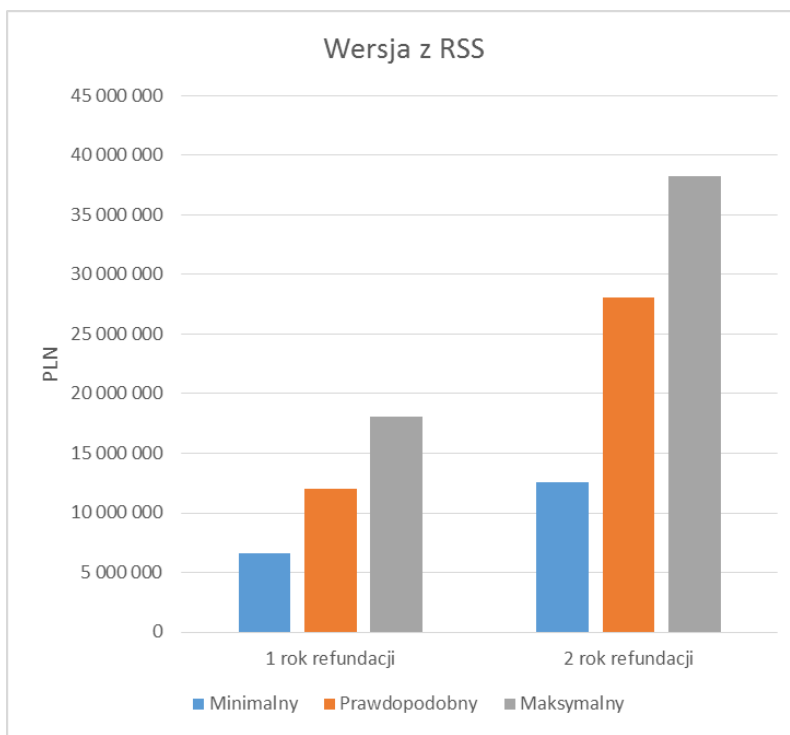
W przypadku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Noqturina® wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Ponadto, w związku z zaoferowaniem przez Podmiot Odpowiedzialny w ramach instrumentu podziału ryzyka ustalenia limitu wydatków płatnika publicznego można przyjąć, że ryzyko płatnika publicznego związane z niedoszacowaniem populacji zostało w całości wyeliminowane. W sytuacji gdyby poziom wydatków przekroczył ustalony limit, wówczas Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zwrotu kosztów nabycia leku do NFZ. Oznacza to, że wydatki inkrementalne płatnika publicznego obniżą się.

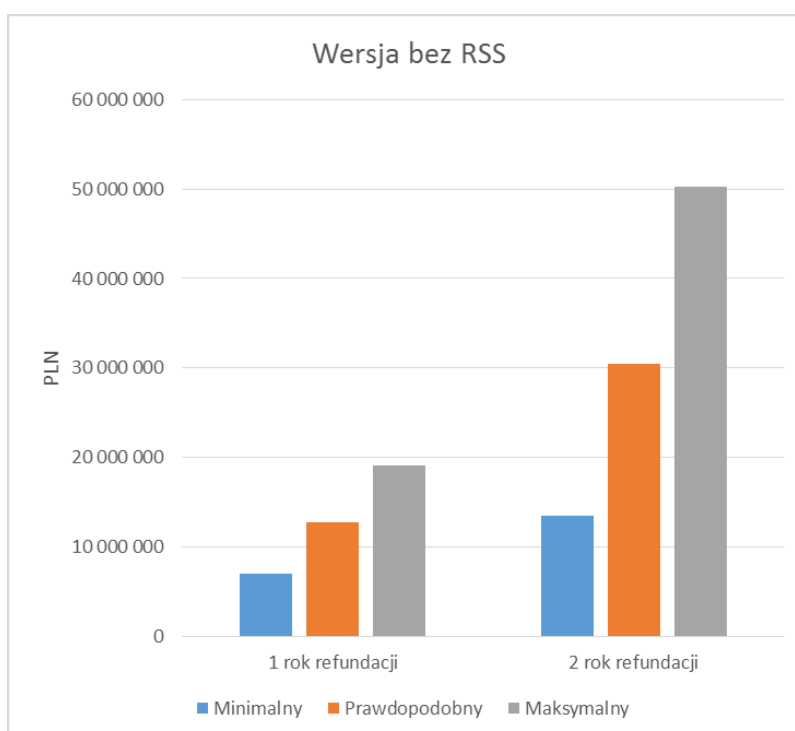
Wyniki z perspektywy wspólnej są analogiczne.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

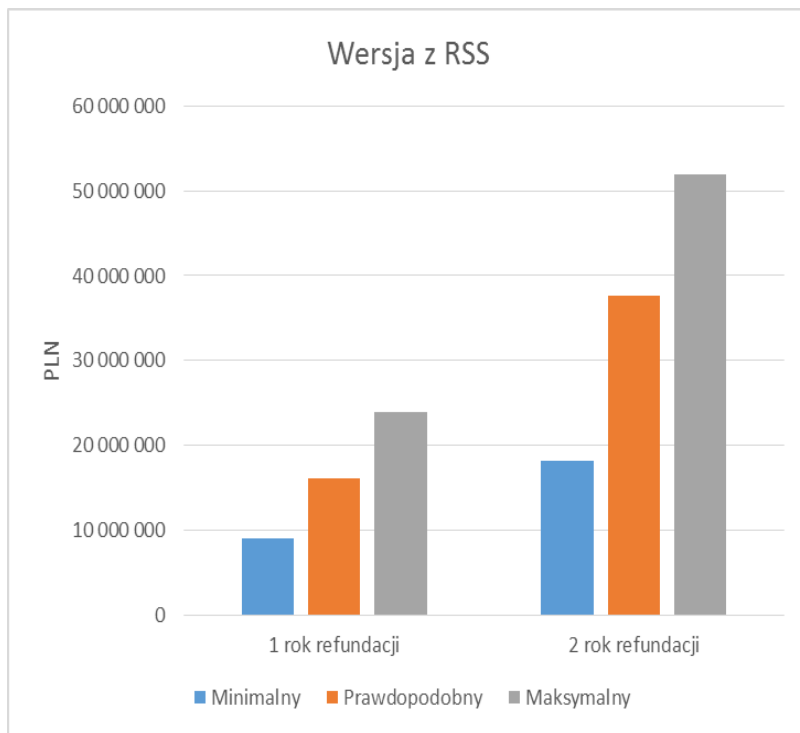
**Rysunek 7.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS (PLN)**



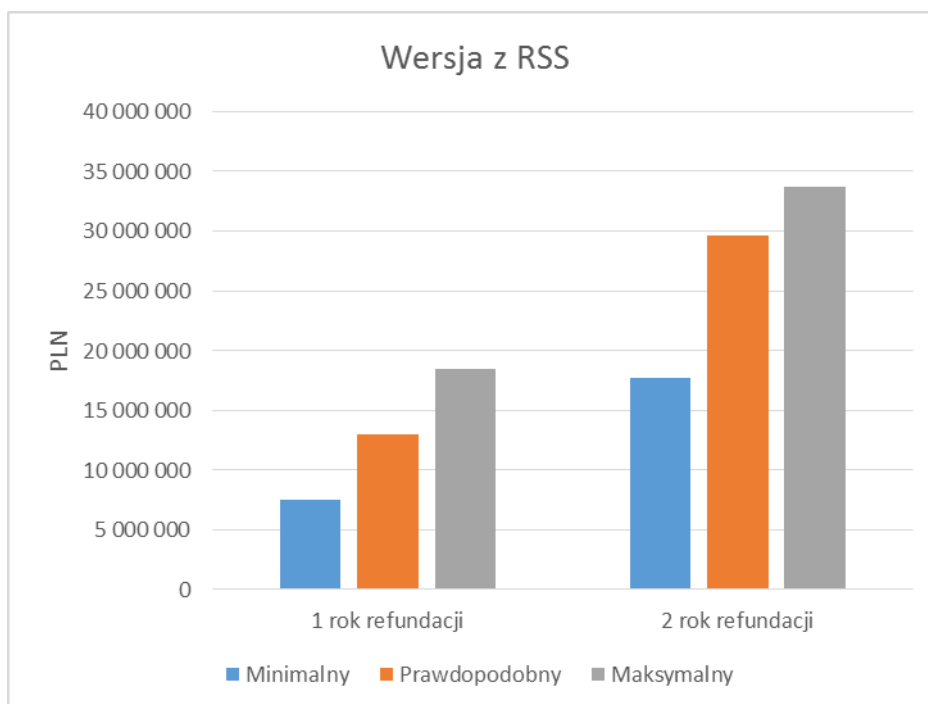
**Rysunek 8.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)**



**Rysunek 9.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji z RSS (PLN)**

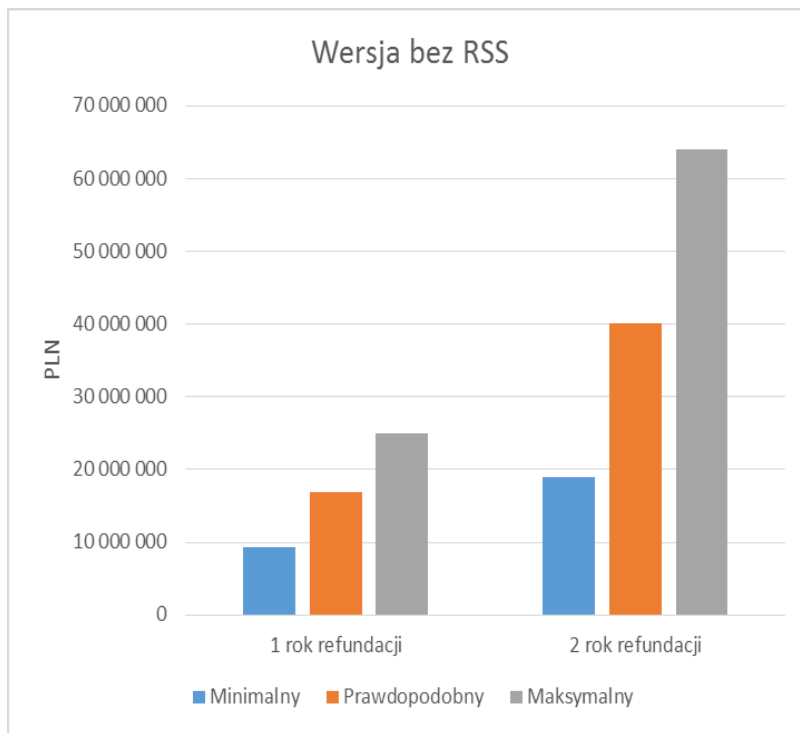


Koszt całkowity

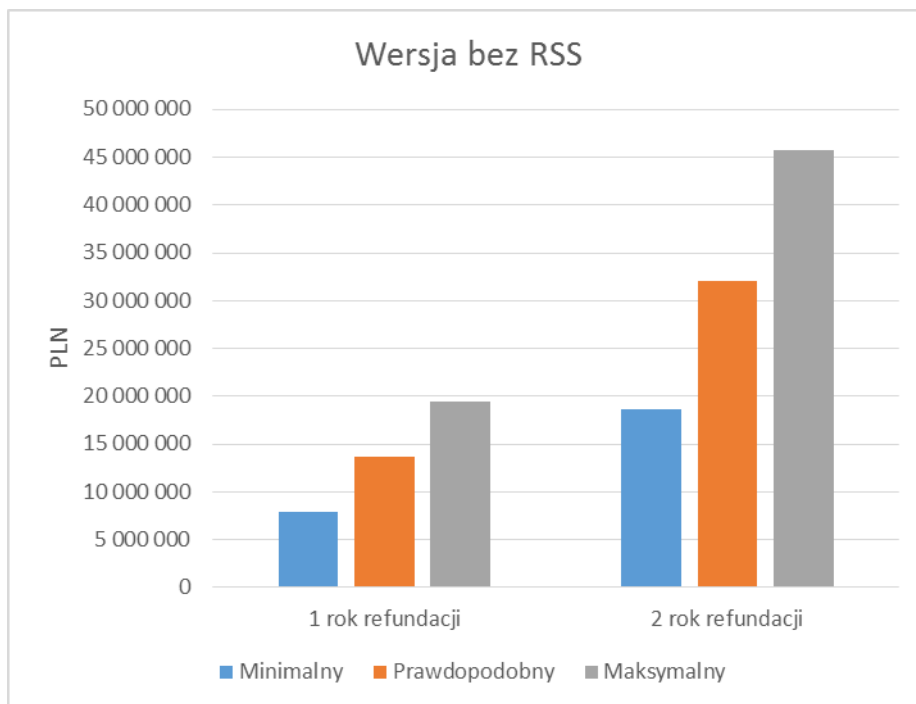


Koszt leku

**Rysunek 10.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różnice koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS (PLN)**



Koszt całkowity



Koszt leku



### 3. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano parametry zaczerpnięte z modelu ekonomicznego, które dotyczą wieku pacjentów, rozkładu liczby mikcji, dyskontynuacji leczenia, ryzyka zgonu, hiponatremii oraz skuteczności terapii. Uzasadnienia i źródła danych dla zakresów zmienności testowanych parametrów zostały opisane w *Analizie ekonomicznej* [9]. Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	
Rozkład chorobowości w zależności od wieku	Rozkład Weibulla	alter	Rozkład log-normalny
Rozkład chorobowości w zależności od wieku	Rozkład Weibulla	alter	Rozkład log-logistyczny
Początkowy wiek mężczyzn	61,25	min	50,00
Początkowy wiek mężczyzn	61,25	max	70,25
Początkowy wiek kobiet	64,25	min	53,00
Początkowy wiek kobiet	64,25	max	76,00
Stan po którym następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności	<3,4)	min	<2;3)
Stan po którym następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności	<3,4)	max	<4,5)
RR zgonu dla mężczyzn $\geq 3$ mikcje	1,90	min	1,00
RR zgonu dla mężczyzn $\geq 3$ mikcje	1,90	max	2,60
RR zgonu dla kobiet $\geq 3$ mikcje	1,30	min	1,00
RR zgonu dla kobiet $\geq 3$ mikcje	1,30	max	2,00
Odsetek chorych po hiponatremii wracających na DDAVP	0,79	min	0,63
Odsetek chorych po hiponatremii wracających na DDAVP	0,79	max	1,00
Długość leczenia hiponatremii	2,00	min	2,00
Długość leczenia hiponatremii	2,00	max	7,00
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności	Średnia z badań CS40, CS41, CS36, CS29	alter	CS36
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności	Średnia z badań CS40, CS41, CS36, CS29	alter	CS29
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią	Stewart 1992	alter	Asplund 2006

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią	Stewart 1992	alter	Nakagawa 2010
Oszacowanie populacji docelowej	Oszacowanie w oparciu o dane polskie	alter	Oszacowanie w oparciu o dane czeskie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości: wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet w wariancie prawdopodobnym w zależności od perspektywy w wersji z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.







Należy podkreślić, że w perspektywie płatnika publicznego w większości testowanych scenariuszy odnotowano spadek wielkości wydatków inkrementalnych w stosunku do wyniku analizy podstawowej. W wersji bez uwzględnienia RSS:

- ⊕ w pierwszym roku refundacji:
  - największy spadek wyniku inkrementalnego wyniósł -7,4% w scenariuszu zakładającym ekstrapolację chorobowości za pomocą rozkładu log-logistycznego
  - największy wzrost wyniku inkrementalnego wyniósł 4,6% w scenariuszu zakładającym ryzyko urazu spowodowanego upadkiem na podstawie publikacji Asplund 2006
- ⊕ w drugim roku refundacji:
  - największy spadek wyniku inkrementalnego wyniósł -19,7% w scenariuszu zakładającym modelowanie skuteczności o dane z badania C29.
  - największy wzrost wyniku inkrementalnego wyniósł 7,2% w scenariuszu zakładającym że 100% chorych po hiponatremii powraca do stosowania DDAVP..

Powyższe dane dowodzą że analiza wpływu na budżet charakteryzuje się niską niepewnością i dużą odpornością wyniku na zmiany parametrów wejściowych. Dowodzi to także, że założenia uwzględnione w analizie były konserwatywne. Wnioski dla perspektywy wspólnej oraz wersji uwzględnieniem RSS są analogiczne.

### **3.1. Refundacja w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75-tym roku życia**

Na podstawie danych epidemiologicznych oszacowano, że ok 30% chorych w populacji docelowej mogło skończyć co najmniej 75 lat.

W przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o uwzględnieniu leku Noqturina® na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia, wydatki płatnika publicznego wzrosną proporcjonalnie do liczby chorych po 75 r.ż. natomiast wydatki w perspektywie wspólnej pozostaną bez zmian.

Poniżej przedstawiono wyniki BIA w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS oraz w wersji bez uwzględnienia RSS [REDACTED]

[REDACTED]



**Tabela 27.**

**Wpływ bezpłatnej refundacji leku Noqturina® na budżet płatnika publicznego – wersja bez RSS**

[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]

**Tabela 28.**

**Wpływ bezpłatnej refundacji leku Noqturina® na budżet płatnika publicznego – wersja z RSS**

[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]

### 3.2. Wyznaczenie ceny leku Noqturina® w oparciu o DDD

W związku z pismem AOTMiT z dnia 2.02.2018 roku przedstawiono dodatkowy scenariusz, w którym uwzględniono, że lek Noqturina® jest finansowany we wspólnej grupie limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny, w której podstawą limitu jest lek Minirin Melt®, 120 µg. Limit finansowania jest wyznaczony przy założeniu DDD desmopresyny wynoszącego 240 µg. Niniejszy scenariusz przedstawiono wyłącznie w celu spełnienia wymagań formalnych, jednocześnie należy podkreślić, że refundacja leku Noqturina® w opisany sposób byłaby niewłaściwa, prowadziła do dyskryminacji kobiet w relacji cena-efekt zdrowotny.

Poniżej przedstawiono wyniki BIA w perspektywie płatnika publicznego.

**Tabela 27.**

**Wpływ bezpłatnej refundacji leku Noqturina® we wspólnej grupie limitowej – wersja bez RSS**

	Koszty		Przychody		Wzrost	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
<b>Wzrost</b>						
<b>Przychody</b>						
<b>Koszty</b>						
<b>Wzrost</b>						
<b>Przychody</b>						
<b>Koszty</b>						

**Tabela 28.**

**Wpływ bezpłatnej refundacji leku Noqturina® we wspólnej grupie limitowej – wersja z RSS**

	Koszty		Przychody		Wzrost	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
<b>Wzrost</b>						
<b>Przychody</b>						
<b>Koszty</b>						
<b>Wzrost</b>						
<b>Przychody</b>						
<b>Koszty</b>						

Wyniki w perspektywie wspólnej nie ulegną znaczącej zmianie, ponieważ ceny detaliczne zmieniają się nieznacznie.

## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Noqturina® (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych, w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane dostępne w aptece na receptę, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.



W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność przeprowadzenia dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Noqturina<sup>®</sup> w ramach *Wykazu leków refundowanych* dotyczy szerokiej grupy chorych, najczęściej w zaawansowanym wieku (w licznych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost wskaźników chorobowości wraz z wiekiem [10]).

Nokturia poprzez zaburzenie prawidłowego rytmu snu ma destruktywny wpływ na funkcjonowanie fizyczne i psychiczne. Brak snu w nocy jest związany z sennością w ciągu dnia, upośledzeniem funkcji poznawczych, zaburzeniami nastrojów, złym samopoczuciem, a nawet depresją [5]. Mikcje nocne u starszych pacjentów są przyczyną wzrostu ryzyka urazów i złamań [57] natomiast u pacjentów aktywnych zawodowo odbijają się na produktywności, tj. zmniejszonej podaży i efektywności pracy [31]. U wszystkich pacjentów zaburzenia snu spowodowane nocnymi mikcjami są przyczyną obniżenia jakości życia [3].

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia zmniejsza liczbę nocnych mikcji [34], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej terapii BSC. W analizie ekonomicznej wykazano natomiast, że stosowanie DDAVP w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią jest efektywne kosztowo, tj. wskaźnik ICUR<sup>5</sup> znajduje się poniżej progu opłacalności.

Należy także podkreślić, że nokturia rzadko występuje w całkowitej izolacji od innych chorób powodujących dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. W ramach badania ankietowego eksperci-klinicyści wskazali następujące choroby współistniejące u chorych z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią: nadreaktywność pęcherza (8/8 ekspertów), cukrzyca (8/8 ekspertów), nadciśnienie tętnicze (8/8 ekspertów), łagodny

---

<sup>5</sup> ang. *incremental-cost utility ratio* – współczynnik inkrementalnych kosztów-użyteczności

przerost gruczołu krokowego (4/8 ekspertów) i inne. W związku z powyższym istotną część budżetu chorych z nokturią pochłania leczenie licznych chorób współistniejących, co może być także powodem nieleczenia nokturii przez wielu chorych. W związku z powyższym refundowanie skutecznej terapii nokturii umożliwi poprawienie nie tylko jakości życia, ale także sytuacji finansowej chorych. Wielochorobowość jest często konsekwencją procesu starzenia, dlatego leczenie nokturii należy także rozpatrywać w kontekście zapewnienia właściwej opieki geriatrycznej.

Należy także zaznaczyć, że w zbliżonych jednostkach chorobowych, jak pierwotne izolowane moczenie nocne czy nadwrażliwość pęcherza dostępne są leki refundowane. Nokturia jest zatem jedynym zaburzeniem oddawania moczu, w którym pacjenci nie mają dostępu do refundowanych leków. W związku z tym, że nokturia dotyczy często osób starszych, u których występuje wiele jednostek chorobowych, leczenie poliurii może odbywać się w tej populacji kosztem innych chorób lub też może choroba ta może być nieleczona właściwie ze względu na konieczność ponoszenia całego kosztu przez chorego.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 29.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 29.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	<b>Żadne</b>
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	<b>Tak</b>
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	<b>Duża korzyść dla szerokiej grupy chorych</b>
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	<b>Nie</b>
<b>Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	<b>Nie</b>
grozić niezakoceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	<b>Nie</b>
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	<b>Nie</b>
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	<b>Nie</b>

Warunek	Wartość
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
<b>Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
<b>Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

## 6. Założenia i ograniczenia

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu finansowania w tej grupie limitowej stanowić będzie Noqturina<sup>®</sup>, 25µg, liofilizat doustny 30. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Koszty leczenia w ramieniu BSC oraz DDAVP wzięto z modelu ekonomicznego, w związku z czym do przedstawionych oszacowań wpływu na budżet odnoszą się wszystkie ograniczenia wskazane w *Analizie ekonomicznej* [9].

Odstąpiono od wykonania obliczeń wpływu na budżet w oparciu o dane epidemiologiczne. Posługując się przykładem leku Minirin Melt<sup>®</sup> pokazano, że dane epidemiologiczne w przypadku chorób związanych z oddawaniem moczu prowadzą do niewłaściwych wniosków w kontekście przyszłego poziomu refundacji i nie powinny być brane pod uwagę przy szacowaniu wydatków płatnika publicznego. Niemniej jednak duża rozpiętość oszacowań epidemiologicznych, oszacowań dokonanych przez ekspertów klinicznych (przy czym trzech ekspertów uznało, że nie można tego oszacować) i oszacowań na podstawie danych sprzedażowych pokazuje, jak dużą niepewnością charakteryzuje się liczebność populacji docelowej nokturii. Na dodatkowe źródło ryzyka populacji składa się fakt, że wielu pacjentów nie podejmuje leczenia z własnej niewiedzy lub też nie dostaje od lekarza propozycji terapii. W związku z powyższym, oszacowaną liczebność populacji docelowej należy traktować jedynie jako orientacyjny poziom, pozwalający oszacować rząd ewentualnych wydatków płatnika publicznego, a nie precyzyjną liczbę chorych. Takie rozwiązanie jest dopuszczalne ze względu na brak lepszych danych.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono udział DDAVP w rynku wynoszący 0%, pomimo, że niewielki odsetek populacji docelowej może obecnie stosować desmopresynę poza refundacją. Biorąc pod uwagę, że desmopresyna nie jest obecnie refundowana w analizowanym wskazaniu oraz ze względu na związany z nią koszt, wpływ na wynik będzie na tyle mały, że można go pominąć.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Noqturina<sup>®</sup> (desmopresyna) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności *leki refundowane dostępne w aptece na receptę*.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi ok. 57,9 tys. osób. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych na koniec pierwszego roku refundacji oraz [REDACTED] chorych na koniec drugiego roku refundacji. Należy także podkreślić, że zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka zabezpiecza płatnika publicznego przed możliwością niedoszacowania populacji docelowej.

W przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Noqturina<sup>®</sup> wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Noqturina<sup>®</sup> wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] w 1 roku refundacji oraz o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

---

Finansowanie desmopresyny w ramach *Wykazu leków refundowanych* przyczyni się do wprowadzenia standardu terapeutycznego – pierwszej technologii o udowodnionej skuteczności w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

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.

---

## 8. Załączniki

### 8.1. Analiza refundacji leku Minirin Melt®

Problem przeszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne wydaje się dotyczyć szerszej grupy schorzeń związanych z oddawaniem moczu. Aby oszacować skalę tego zjawiska posłużono się przykładem leku Minirin Melt®.

Lek Minirin Melt® jest obecnie refundowany we wskazaniach:

- ⊕ pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6. roku życia 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;
- ⊕ moczówka prosta przysadkowa.

Poniżej przedstawiono porównanie danych NFZ dotyczących liczby chorych stosujących lek Minirin Melt® z liczebnością populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych.

#### Rzeczywista liczba chorych stosujących lek Minirin Melt®

W *Analizie weryfikacyjnej leku Minirin Melt®* przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: N39.4 (inne określone nietrzymanie moczu), stosujących poszczególne opakowania Minirin Melt® w latach 2012-2016. Szczegóły przedstawia poniższa tabela:

**Tabela 30.**  
**Liczba osób, które stosowały lek Minirin Melt® w latach 2012-2016**

Opakowanie	2012	2013	2014	2015	2016
Minirin Melt®, liofilizat doustny, 60 µg	2407	3069	3698	3703	3831
Minirin Melt®, liofilizat doustny, 120 µg	2278	3517	4471	4824	4944
Minirin Melt®, liofilizat doustny, 240 µg	0	0	68	331	549

Należy zwrócić uwagę, że chorzy stosujący poszczególne prezentacje: 60, 12 i 240 µg mogą się powtarzać. Zakładając, że wszyscy chorzy się powtarzają, minimalna liczba chorych stosujących Minirin Melt<sup>®</sup> musi być równa największej liczbie chorych, którzy nabyli którekolwiek opakowanie. Przy założeniu, że każdy chory stosuje tylko jedną prezentację leku, maksymalna liczba chorych stosujących Minirin Melt<sup>®</sup> jest równa sumie chorych stosujących poszczególne prezentacje. W niniejszej analizie uwzględniono maksymalną liczbę chorych, co jest podejściem konserwatywnym.

Należy także zwrócić uwagę, że zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Minirin Melt<sup>®</sup>* [13] terapię tym lekiem jest prowadzona przez 3 miesiące a następnie ocenia się zasadność dalszego podawania leku. Jest zatem prawdopodobne, że większość pacjentów stosuje lek Minirin Melt<sup>®</sup> tylko przez 3 miesiące. Oznacza to, że chorzy, którzy leczyli się w kolejnych latach są to w większości inni pacjenci. W związku z powyższym aby wyznaczyć liczbę chorych przeleczonych lekiem Minirin Melt<sup>®</sup> należy brać pod uwagę skumulowaną liczbę pacjentów w poszczególnych latach.

**Tabela 31.**

**Skumulowana liczba osób, które stosowały lek Minirin Melt<sup>®</sup> w latach 2012-2016**

Opakowanie	2012	2013	2014	2015	2016
Łączna liczba chorych	4685	6586	8237	8858	9324
Skumulowana liczba chorych	4685	11271	19508	28366	37690

### **Liczba chorych kwalifikujących się do leku Minirin Melt<sup>®</sup> na podstawie danych epidemiologicznych**

Wielkość populacji chorych kwalifikującą się do leczenia z powodu moczówki prostej określono za pomocą publikacji Krysiak 2014 [36] i Shapiro 2012 [30]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Krysiak 2014 moczówkę prostą stwierdza się u 1 na 25 000 osób. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Shapiro 2012 moczówka dotyka 3 na 100 000 osób. Średnie rozpowszechnienie przyjęte na podstawie obydwu powyższych publikacji określono na 3,5 na 100 000 osób. Uwzględniając liczebność populacji Polski na poziomie 38,4 mln osób (dane demograficzne GUS [24]) można przyjąć, że w Polsce żyje 1,3 tys. chorych z moczówką prostą.

Znacznie większą chorobowością charakteryzuje się pierwotne izolowane moczenie nocne (PIMN). Na podstawie przeglądu systematycznego (patrz rozdział 8.5) pierwotnych badań



epidemiologicznych ukierunkowanych na oszacowanie chorobowości pierwotnego moczenia nocnego (PMN), odnaleziono łącznie 24 badania, wśród których w 7 podano chorobowość dla PIMN, a w pozostałych 17 chorobowość dla PMN ogółem. W większości badań uwzględniano dzieci powyżej 5. lub 6. roku życia. W dwóch badaniach uwzględniano dzieci poniżej 5. roku życia i w czterech badaniach uwzględniano dorosłych. W tabeli poniżej przedstawiono dane z odnalezionych publikacji:

**Tabela 32.**  
**Chorobowość PIMN i PMN**

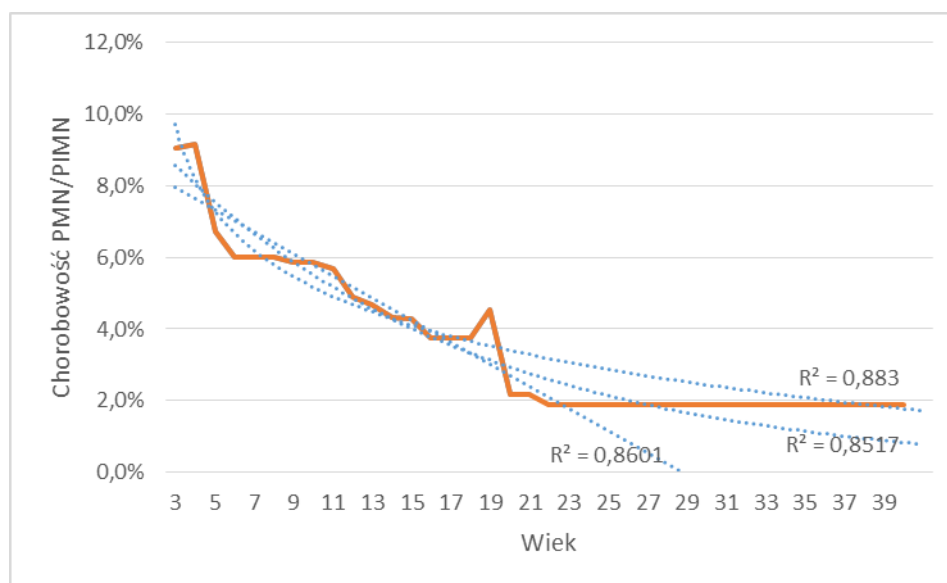
Publikacja	Populacja	Chorobowość	Wiek	Liczba chorych
Yeung 2004	PIMN	1,87%	16-40 lat	8534
Choudhary 2016	PIMN	8,20%	5-10 lat	1528
Semolic 2009	PIMN	8,7%	5 lat	1311
Ozkan 2010	PIMN	9,0%	5-11 lat	14060
Srivastava 2012	PIMN	12,60%	6-12 lat	1212
Cayan 2001	PIMN	12,7%	5-19 lat	5350
Arena 2017	PIMN	30%	5-14 lat	128
Hamdy 2010b	PMN	1,92%	6-18 lat	17770
Alexopoulos 2006	PMN	2,4%	5-14 lat	1821
Yeung 2006	PMN	3,1%	5-19 lat	16512
Wen 2006	PMN	4,07%	5-18 lat	10088
Azhir 2006	PMN	5%	6-12 lat	3102
Kanaheswari 2003	PMN	6,27%	8-12 lat	2487
Dahan 2016	PMN	7,27%	6-14 lat	523
Bakhtiar 2014	PMN	8%	5-10 lat	710
Chang 2001	PMN	8%	6-11 lat	1176
Mithani 2005	PMN	9,1%	3-13 lat	3395
Karnicnik 2012	PMN	12,40%	6-15 lat	1211
Yousef 2011	PMN	13%	6-18 lat	656
Waleed 2011	PMN	15,30%	5-10 lat	1000
Dolgun 2012	PMN	16,20%	5-13 lat	420
Skallerapoulou 2011	PMN	17%	3,5-14,5 lat	42
Hazza 2002	PMN	23,79%	6-8 lat	681
Figureoa 1995	PMN	30%	6-21 lat	91

W badaniach, w których oceniano PIMN chorobowość znajdowała się w przedziale od 1,87% do 30%, natomiast w badaniach w których oceniano PMN ogółem zakres raportowanych wartości wynosił od 1,92% do 30%. Po wyznaczeniu średniej chorobowości ważonej



liczebnościami prób w badaniach chorobowość PMN wyniosła 4,5% natomiast PIMN wyniosła 7,9%. Nie jest możliwe, aby PIMN miało wyższą chorobowość od PMN ogółem, dlatego wynik ten można wytłumaczyć znacznie większą przeciętną liczebnością badań nad PIMN. Biorąc pod uwagę, że większość chorych z PMN będzie miało izolowane moczenie nocne, wyznaczono przeciętną chorobowość PMN lub PIMN. Na wykresie poniżej przedstawiono uśrednione wskaźniki chorobowości w poszczególnych latach życia.

**Rysunek 11.**  
**Przeciętna chorobowość PIMN lub PMN w zależności od wieku**



Tylko w jednej publikacji zbadano chorobowość osób do 40. roku życia, co wyjaśnia spłaszczenie ogona krzywej na poziomie ok. 1,9%. Trend wskaźnika chorobowości wyznaczony na podstawie danych dla osób w wieku 3-21 lat (liniowy, logarytmiczny i wykładniczy) wskazuje, że chorobowość będzie maleć wraz z wiekiem.

Uwzględniając liczbę osób w Polsce w wieku od 3 do 40 lat wyznaczono liczbę chorych na PIMN a następnie łączną liczbę chorych na PIMN lub moczówkę prostą. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 33.**  
**Liczebność populacji docelowej leku Minirin Melt® na podstawie danych epidemiologicznych**

Wskazanie	Liczba chorych
Moczówka prosta	1 344
PIMN	524 107
Razem	525 451

Powyższa tabela wskazuje, że liczebność populacji chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w Polsce wynosi ok. 525 tys. osób, jeżeli nie uznać tendencji wskaźników epidemiologicznych do przeszacowania chorobowości w problemach zdrowotnych związanych z oddawaniem moczu. Wynik ten znajduje się w jaskrawym kontraście do liczby osób, które stosowały lek Minirin Melt® w latach 2012-2016 (patrz Tabela 30). Przeciętny udział liczby osób stosujących Minirin Melt® w populacji docelowej w 2012 roku wyniósł 0,67% a w 2016 roku 1,36%.

Jednym wytłumaczeniem tego zjawiska, jest oczywiście fakt, że wskazanie rejestracyjne leku Minirin Melt® ogranicza dostępność refundacji do chorych po udokumentowaniu nieskuteczności pierwotnie 3-miesięcznego a obecnie 1-miesięcznego (od 2017 roku) postępowania wspomagającego i motywującego. W badaniu Ponnesi 2004 wskazano, że skuteczność 4-miesięcznej terapii behawioralnej wynosi ok. 60% w populacji dzieci od 5. do 17. roku życia [42]. W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej leku Minirin Melt® po uwzględnieniu skuteczności terapii behawioralnej.

**Tabela 34.**

**Liczebność populacji docelowej leku Minirin Melt® na podstawie danych epidemiologicznych po uwzględnieniu skuteczności terapii behawioralnej**

Wskazanie	Liczba chorych
Moczówka prosta	1 344
PIMN	209 643
Razem	210 987

Dzieląc skumulowaną liczbę chorych leczonych kiedykolwiek lekiem Minirin Melt® (patrz Tabela 31) przez liczebność populacji docelowej (patrz Tabela 34) oszacowano odsetek pacjentów stosujących lek Minirin Melt®.

**Tabela 35.**

**Udział leku Minirin Melt® w populacji docelowej**

Rok	Udział
2012	2,22%
2013	5,34%
2014	9,25%
2015	13,44%
2016	17,86%

Powyższa tabela pokazuje, że liczba chorych kwalifikujących się do terapii lekiem Minirin Melt<sup>®</sup> oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych przekracza prawie 50 razy liczbę pacjentów, którzy realnie stosowali go w pierwszym roku refundacji i ok. 20 razy w drugim roku refundacji. Nawet po 5 latach refundacji skumulowana liczba wszystkich pacjentów, którzy kiedykolwiek stosowali lek Minirin Melt<sup>®</sup> stanowi jedynie 17,9% populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych, co dowodzi dobitnie, że wnioskowanie o liczebności populacji docelowej na wskaźników chorobowości z badań epidemiologicznych w celu wyznaczenia analizy wpływu na budżet nie jest właściwe. W związku z powyższym w niniejszej analizie wyznaczono populację docelową na podstawie danych epidemiologicznych skorygowanych polskimi danymi sprzedażowymi. Takie podejście umożliwia uniknięcie błędu przeszacowania, który jest widoczny na przykładzie leku Minirin Melt<sup>®</sup>.

## 8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Noqturina<sup>®</sup> nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [40]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją desmopresyny może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Noqturina<sup>®</sup> do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Limit finansowania i dopłaty pacjentów w nowej grupie limitowej powinny zostać wyznaczone przy założeniu różnego PDD dla obu prezentacji leku Noqturina<sup>®</sup> ze względu na fakt, że postać podania nie umożliwia dzielenie dawek leków przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25  $\mu\text{g}$  i 50  $\mu\text{g}$ ). Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Noqturina<sup>®</sup>* jedna dawka leku Noqturina<sup>®</sup>, 25 $\mu\text{g}$ , *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD<sup>6</sup> w populacji kobiet a jedna dawka leku Noqturina<sup>®</sup>, 50 $\mu\text{g}$ , *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD w populacji mężczyzn. Rozwiązanie to gwarantuje, że dopłaty świadczeniobiorcy do obu prezentacji będą jednakowe oraz niskie

[REDACTED]

---

<sup>6</sup> ang. *prescribed daily dose* – najczęściej przepisywana dawka dobową

### 8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 36.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.3.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	ze środków publicznych	
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji w oparciu o zagraniczne dane sprzedażowe. Jak wskazano w rozdziale 2.5.1 zastosowanie danych epidemiologicznych skutkuje opracowaniem nierealistycznych prognoz wielkości populacji docelowej, w związku z czym odstąpiono od wykonywania obliczeń w oparciu o wskaźniki chorobowości.
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. I art. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.1.



---

■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

---



## 8.5. Przegląd systematyczny badań do oceny epidemiologii pierwotnego izolowanego moczenia nocnego

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

### 8.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy, u których rozpoznano pierwotne moczenie nocne (PMN) lub pierwotne izolowane moczenie nocne (PIMN)
- ⊗ **metodyka:** pierwotne badanie epidemiologiczne, w którym dokonano oceny wskaźnika chorobowości PMN lub PIMN.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

### 8.5.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 39.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę chorobowości.

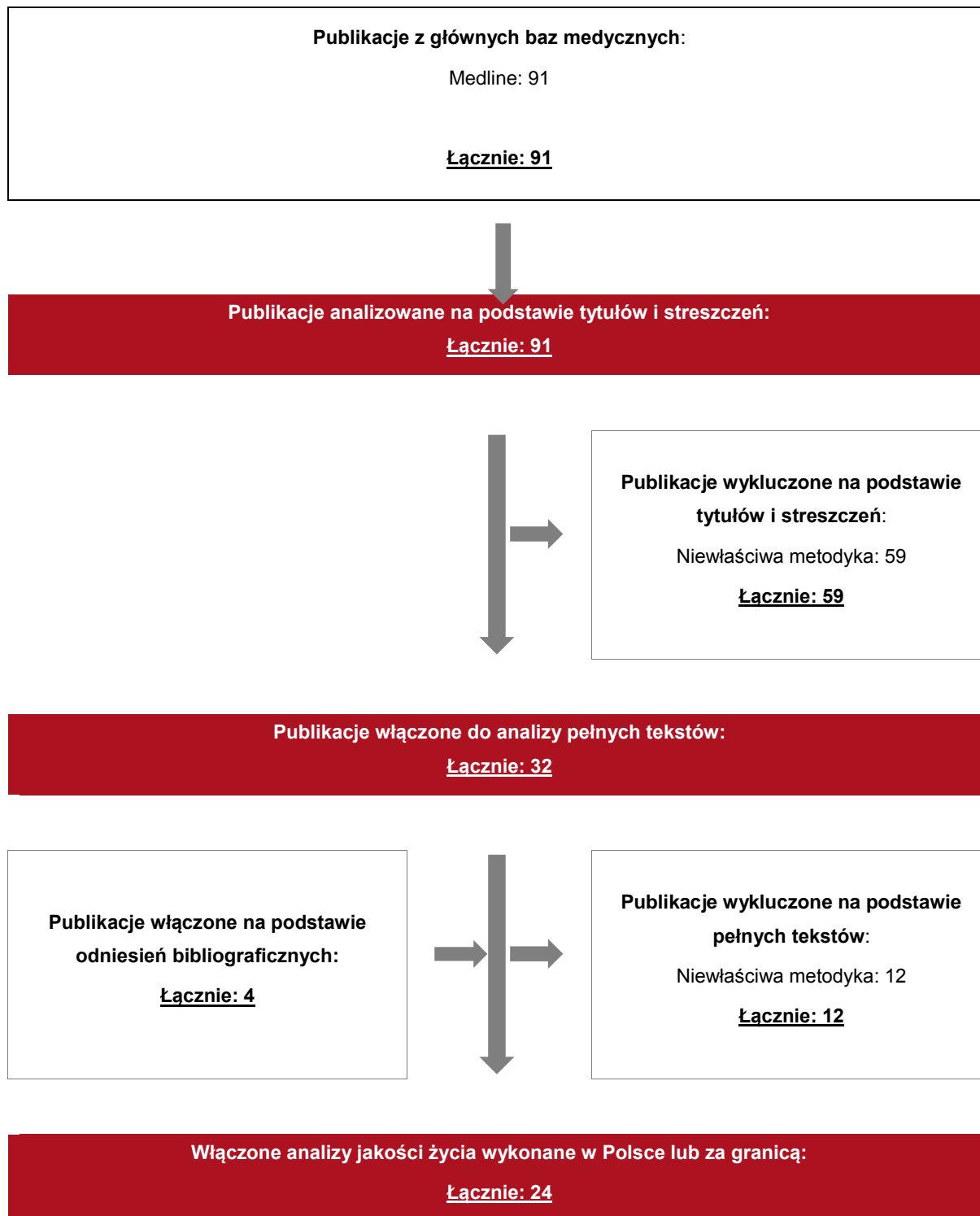
### **8.5.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, AK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [45] przedstawionym poniżej.

**Rysunek 12.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny chorobowości PMN i PIMN**



#### 8.5.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 91 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 32 publikacje, w których oceniono wskaźnik chorobowości PMN lub PIMN. Do analiz jakości życia wykonanych w Polsce i za granicą włączono ostatecznie 24 publikacje: *Alexopoulos 2006* [2], *Arena 2017* [4], *Azhir 2006* [6], *Bakhtiar 2014* [7], *Cayan 2001* [11], *Chang 2001* [12], *Choudhary 2016* [16], *Dahan 2016* [17], *Dolgun 2012* [20], *Hamdy 2010b* [21], *Hazza 2002* [27], *Figueora 1995* [22], *Kanaheswari 2003* [29], *Karnicnik 2012* [30], *Mithani 2005* [38], *Semolic 2009* [52], *Skallerapoulou 2011* [51], *Waleed 2011* [69], *Wen 2006* [71], *Yeung 2004* [73], *Yeung 2006* [74], *Yousef 2011* [75], *Ozkan 2010* [41], *Srivastava 2012* [56].

#### 8.6. Oszacowanie odsetka pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią wśród chorych z nocną poliurią ogółem

Zgodnie z wytycznymi *PTU 2017* [44] nocna poliuria spowodowana zmniejszeniem wydzielania wazopresyny w godzinach wieczornych oraz w czasie snu określana jest jako idiopatyczny nocny wielomocz. Jednakże nocna poliuria może być spowodowana różnymi przyczynami. W tabeli poniżej przedstawiono przyczyny nocnej poliurii podane w publikacji *Weiss 2002* [89] oraz prezentacji *Robinson 2012* [47].

**Tabela 40.**  
**Przyczyny nocnej poliurii**

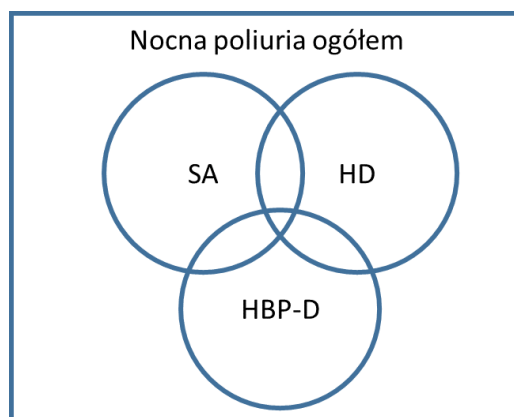
<i>Weiss 2002</i>	<i>Robinson 2012</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zastoinowa niewydolność serca</b></li> <li>• Nieprawidłowe wydzielanie wazopresyny (tzn. idiopatyczna nocna poliuria)</li> <li>• Trzecie odstępny, żylaki, nerczyca</li> <li>• Nocne podawanie leków moczopędnych               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Obturacyjny bezdech senny</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieprawidłowość w wydzielaniu wazopresyny               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotnie idiopatyczna</li> <li>• Nadmierne przyjmowanie płynów</li> <li>• <b>Zastoinowa niewydolność serca</b></li> </ul> </li> <li>• Autonomiczne dysfunkcje układu nerwowego               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bezdech senny</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność nerek</li> <li>• Niedobór estrogenu</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Z powyższego zestawienia wynika, że nocna poliuria może być spowodowana różnymi schorzeniami oraz zachowaniami, które należy wykluczyć, przed decyzją o zastosowaniu leku Noqturina<sup>®7</sup>.

Odsetek pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią oszacowano jako **dopełnienie do jedności odsetka pacjentów z nocną poliurią, u których występuje zastoinowa niewydolność serca, obturacyjny bezdech senny lub nocne przyjmowanie leków moczopędnych**. Ze względu na brak lepszych danych, założono że współwystępowanie oznacza, że są one przyczyną nocnej poliurii. Wskazane zdarzenia wybrano do analizy na podstawie cytowanych powyżej publikacji *Weiss 2002* oraz *Robinson 2012* a także ze względu na fakt, że odnaleziono dane dotyczące częstości ich występowania u pacjentów z nokturią, umożliwiające wykonanie obliczeń. Przedstawiony poniżej rysunek i równanie przedstawiają ogólny zarys sposobu wyznaczenia odsetka pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią.

### Rysunek 13.

#### Struktura populacji chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią



Gdzie: SA – obturacyjny bezdech senny<sup>8</sup>, HD – choroby serca<sup>9</sup>, HBP-D – pacjenci stosujący diuretyki w HBP, HBP – nadciśnienie tętniczne<sup>10</sup>,

<sup>7</sup> Należy podkreślić, że przyczyny nocnej poliurii nie pokrywają się z innymi przyczynami nokturii takimi jak poliuria lub zmniejszona nocna pojemność pęcherza, które wyeliminowano na poprzednim etapie szacowania populacji docelowej.

<sup>8</sup> ang. *sleep apnoea*

<sup>9</sup> ang. *heart disease*

<sup>10</sup> ang. *high blood pressure*

$$\text{Idiopatyczna nocna poliuria} = 1 - P(SA \cup HD \cup HBP-D)$$

Jak wynika z przedstawionego powyżej rysunku prawdopodobieństwo, że pacjent nie ma idiopatycznej nocnej poliurii, tzn.  $P(SA \cup HD \cup HBP-D)$ , dane jest wzorem

$$\begin{aligned} P(SA \cup HD \cup HBP-D) &= P(SA) + P(HD) + P(HBP-D) \\ &- (P(SA \cap HD) + P(SA \cap HBP-D) + P(HD \cap HBP-D)) + 3 \cdot P(SA \cap HD \cap HBP) \end{aligned}$$

Rozwiązanie powyższego zbioru wykonano w 3 etapach:

1. wyznaczenie  $P(SA) + P(HD) + P(HBP-D)$ .
2. wyznaczenie  $P(SA \cap HD) + P(SA \cap HBP-D) + P(HD \cap HBP-D)$ .
3. wyznaczenie  $P(SA \cap HD \cap HBP-D)$ .

### I etap: wyznaczenie $P(SA) + P(HD) + P(HBP-D)$

W badaniu *Madhu 2015* [86] podano częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego, chorób serca (założono, że są tożsame z zastoinową chorobą serca) oraz nadciśnienia w grupie obejmującej 9348 pacjentów z nokturią (ponad 2 nocne mikcje). W badaniu *Miyazaki 2015* [87] podano częstość występowania nadciśnienia, niewydolności serca oraz zaburzeń oddychania w czasie snu. Na podstawie tych danych wyznaczono  $P(SA)$ ,  $P(HD)$ ,  $P(HBP)$ . Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41.**  
**Prawdopodobieństwo występowania wybranych chorób w grupie pacjentów z nokturią**

Prawdopodobieństwo	Madhu 2015	Miyazaki 2015	Średnia
$P(SA)$ ,	16,73%	77,18%	46,96%
$P(HD)$	10,87%	13,90%	12,39%
$P(HBP)$ .	47,37%	75,22%	61,30%

Liczne wytyczne kliniczne wskazują diuretyki jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia (np. *Chobanian 2003* [685]), w szczególności u osób w podeszłym wieku (np. *Tykarski 2015* [63], *Kolasińska-Malkowska 2007* [86]) czyli grupie pacjentów szczególnie narażonych na występowanie nokturii. Według badania *NATPOL 2011* [88] odsetek osób stosujących diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego wynosi 45%. Liczba ta może być

jednak większa, gdyż zdecydowana większość chorych na nadciśnienie to osoby powyżej 60 roku życia. W związku z powyższym przyjęto, że:

$$P(HBP-D) = P(HBP) \cdot 45\% = 27,58\%.$$

Suma prawdopodobieństw występowania obturacyjnego bezdechu sennego, chorób serca oraz nadciśnienia leczonego diuretykami wynosi:

$$46,96\% + 12,39\% + 27,58\% = \mathbf{86,93\%}$$

### II etap: wyznaczenie $P(SA \cap HD) + P(SA \cap HBP-D) + P(HD \cap HBP-D)$

W celu określenia prawdopodobieństw iloczynów  $SA \cap HD$ ,  $SA \cap HBP-D$  oraz  $HD \cap HBP-D$  wykorzystano dane z publikacji: *Pinto 2016* [87], *ProAct Health Solutions* [87], *Deursen 2014* [85] oraz *Susan 2015* [89]. Dane z tych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 42.**  
**Prawdopodobieństwa warunkowe współwystępowania wybranych jednostek chorobowych**

Publikacja	Opis	Dane
<i>Pinto 2016</i> [87]	W grupie osób chorych na obturacyjny bezdech senny 39% choruje również na nadciśnienie oraz 0% na zastoinową niewydolność serca.	$P(SA \cap HBP-D SA) = 39\%$ $P(SA \cap HD SA) = 0\%$
<i>ProAct Health Solutions</i> [87]	Wśród chorych na obturacyjny bezdech senny 35% choruje na podwyższone ciśnienie krwi oraz 76% na zastoinową niewydolność serca.	$P(SA \cap HBP-D SA) = 35\%$ $P(SA \cap HD SA) = 76\%$
<i>Deursen 2014</i> [85]	W grupie osób chorych na niewydolność serca 58% osób choruje również na wysokie ciśnienie krwi oraz 4% na obturacyjny bezdech senny.	$P(HD \cap HBP-D HD) = 58\%$ $P(SA \cap HD HD) = 4\%$
<i>Susan 2015</i> [89],	W badaniu, któremu poddano 312 osób z czego 257 chorowało na nadciśnienie nie stwierdzono występowania zastoinowej niewydolności serca oraz obturacyjnego bezdechu sennego.	$P(SA \cap HBP-D HBP-D) = 0\%$ $P(HD \cap HBP-D HBP-D) = 0\%$

Z własności prawdopodobieństwa warunkowego wynika, że:

$$P(SA \cap HD) = P(SA \cap HD|SA) \cdot P(SA)$$

$$P(SA \cap HD) = P(SA \cap HD|HD) \cdot P(HD)$$

$$P(SA \cap HBP-D) = P(SA \cap HBP-D|HBP-D) \cdot P(HBP-D)$$

$$P(SA \cap HBP-D) = P(SA \cap HBP-D|SA) \cdot P(SA)$$

$$P(HD \cap HBP-D) = P(HD \cap HBP-D|HBP-D) \cdot P(HBP-D)$$

$$P(HD \cap HBP-D) = P(HD \cap HBP-D|HD) \cdot P(HD)$$

Podstawiając do powyższych równań odpowiednie wartości obliczono prawdopodobieństwa iloczynów zbiorów. W ten sposób otrzymano 3 różne oszacowania  $P(SA \cap HD)$ , 3 różne oszacowania  $P(SA \cap HBP-D)$  i 2 różne oszacowania  $P(HD \cap HBP-D)$ . Wyznaczając średnią z poszczególnych oszacowań prawdopodobieństw otrzymano, że:

$$P(SA \cap HD) = 11,58\%$$

$$P(SA \cap HBP-D) = 12,06\%$$

$$P(HD \cap HBP-D) = 3,59\%$$

Tym samym suma prawdopodobieństw iloczynów zbiorów wynosi **27,24%**.

### III etap: wyznaczenie $P(SA \cap HD \cap HBP-D)$

Nie jest możliwe wyznaczenie prawdopodobieństwa, że chory z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią ma jednocześnie obturacyjny bezdech senny, chorobę serca i leczone diuretykami nadciśnienie, ponieważ zdarzenia te nie są niezależne. Można jednak zauważyć, że część wspólna trzech zbiorów nie może być większa od najmniejszej części wspólnej dowolnej pary zbiorów (patrz **Rysunek 13**). Tym samym możemy określić ograniczenie górne dla szukanego prawdopodobieństwa:

$$P(SA \cap HD \cap HBP-D) \leq \min(P(SA \cap HD), P(SA \cap HBP-D), P(HD \cap HBP-D)) = 3,59\%$$

Z drugiej strony, prawdopodobieństwo zdarzeń zależnych będzie większe od prawdopodobieństwa zdarzeń niezależnych, możemy zatem określić ograniczenie dolne:

$$P(SA \cap HD \cap HBP-D) > P(SA) \cdot P(HD) \cdot P(HBP-D) = 1,60\%$$

Podstawiając odpowiednie wartości oszacowano, że  $P(SA \cap HD \cap HBP-D)$  należy do przedziału od 1,60% do 3,59%. Biorąc pod uwagę, że jest to relatywnie wąski przedział, a



zatem wielkość błędu będzie niewielka, przyjęto, że estymatorem  $P(SA \cap HD \cap HBP-D)$  będzie średnia arytmetyczna z granic przedziału. Tym samym, przyjęto, że  $P(SA \cap HD \cap HBP-D) = 2,60\%$ .

## WYNIK

Uwzględniając wyniki z etapów I-III oszacowano, że prawdopodobieństwo wystąpienia idiopatyczna nocna poliuria wynosi:

$$1 - (86,93\% - 27,24\% + 3 \cdot 2,60\%) = 32,51\%.$$

Należy podkreślić, że powyższy wynik można zinterpretować jako konserwatywne oszacowanie. W obliczeniach nie uwzględniono takich przyczyn nocnej poliurii jak żylaki lub niewydolność nerek, ze względu na brak danych dotyczących ich współwystępowania wraz z nokturią. Są to jednak choroby o potencjalnie dużym występowaniu. W największym dotychczas między-ośrodkowym badaniu epidemiologicznym w Polsce poświęconym przewlekłej niewydolności żylnej, obejmującym próbę 40 095 osób, chorobowość żylaków oszacowano na 21,8% [28], co w przeliczeniu na Populację Polski daje ponad 6,8 mln chorych, tj. tyle samo ile pacjentów z nokturią niezależnie od przyczyny, oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych (patrz Tabela 3). Uwzględnienie dodatkowych przyczyn nocnej poliurii w obliczeniach (gdyby dostępne były dane umożliwiające wykonanie obliczeń) spowodowałoby zmniejszenie oszacowania odsetka pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią.

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią .....	16
Tabela 2. Oszacowania parametrów modelu wyjaśniającego odsetek chorych z nocną poliurią .....	17
Tabela 3. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana na podstawie danych epidemiologicznych .....	19
Tabela 4. Liczba pacjentów stosujących DDAVP w Czechach w 2015 roku na podstawie danych VZP .....	21
Tabela 5. Zmiana udziałów VZP w rynku ubezpieczeń zdrowotnych w Czechach .....	21
Tabela 6. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana na podstawie danych sprzedażowych z rynku czeskiego.....	22
Tabela 7. Odsetek chorych obecnie stosujących desmopresynę.....	23

Tabela 8. Udział DDAVP w rynku w scenariuszu istniejącym i nowym .....	25
Tabela 9. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w równowadze (2 rok refundacji) .....	26
Tabela 10. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	27
Tabela 11. Charakterystyka cenowa leku Noqturina® (desmopresyna).....	29
Tabela 12. Koszt desmopresyny (PLN) w przeliczeniu na cykl (kwartał).....	30
Tabela 13. Koszt jednostkowy świadczeń w ramieniu BSC .....	31
Tabela 14. Oczekiwany, niezdykontowany koszt rocznej terapii w ramieniu BSC (PLN).....	31
Tabela 15. Struktura populacji docelowej względem płci i wieku .....	33
Tabela 16. Całkowity koszt leczenia nokturii (PLN) w przeliczeniu na rok oraz kwartał.....	33
Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczeń w ramieniu DDAVP .....	34
Tabela 18. Oczekiwany, niezdykontowany koszt kwartalnej terapii w ramieniu DDAVP (PLN) w perspektywie płatnika publicznego .....	35
Tabela 19. Oczekiwany, niezdykontowany koszt kwartalnej terapii w ramieniu DDAVP (PLN) w perspektywie wspólnej.....	36
Tabela 20. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS .....	39
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	39
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS .....	41
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS .....	41
Tabela 25. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	47
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości .....	49
Tabela 27. Wpływ bezpłatnej refundacji leku Noqturina® na budżet płatnika publicznego – wersja bez RSS.....	53
Tabela 28. Wpływ bezpłatnej refundacji leku Noqturina® na budżet płatnika publicznego – wersja z RSS .....	53
Tabela 29. Aspekty społeczne i etyczne .....	55
Tabela 30. Liczba osób, które stosowały lek Minirin Melt® w latach 2012-2016 .....	59


Tabela 31. Skumulowana liczba osób, które stosowały lek Minirin Melt® w latach 2012-2016.....	60
Tabela 32. Chorobowość PIMN i PMN .....	61
Tabela 33. Liczebność populacji docelowej leku Minirin Melt® na podstawie danych epidemiologicznych.....	62
Tabela 34. Liczebność populacji docelowej leku Minirin Melt® na podstawie danych epidemiologicznych po uwzględnieniu skuteczności terapii behawioralnej .....	63
Tabela 35. Udział leku Minirin Melt® w populacji docelowej .....	63
Tabela 36. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	66
Tabela 37. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku .....	68
Tabela 38. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach) .....	68
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	70
Tabela 40. Przyczyny nocnej poliurii.....	74
Tabela 41. Prawdopodobieństwo występowania wybranych chorób w grupie pacjentów z nokturią .....	76
Tabela 42. Prawdopodobieństwa warunkowe współwystępowania wybranych jednostek chorobowych.....	76

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....	13
Rysunek 2. Schemat oszacowania populacji, wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana. ....	16
Rysunek 3. Odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią - dopasowanie prognoz do danych empirycznych .....	18
Rysunek 4. Odsetek chorych z nocną poliurią wśród chorych z nokturią – ekstrapolacja trendu.....	18
Rysunek 5. Skumulowana liczba opakowań Minirin Melt® sprzedanych w okresie 01.2015-03.2017 .....	24

Rysunek 6. Liczba chorych leczonych DDAVP w horyzoncie czasowym BIA .....	27
Rysunek 7. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS (PLN) .....	44
Rysunek 8. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN).....	44
Rysunek 9. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji z RSS (PLN).....	45
Rysunek 10. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS (PLN) .....	46
Rysunek 11. Przeciętna chorobowość PIMN lub PMN w zależności od wieku.....	62
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny chorobowości PMN i PIMN .....	72
Odsetek pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią oszacowano jako <b>dopełnienie do jedności odsetka pacjentów z nocną poliurią, u których występuje zastoinowa niewydolność serca, obturacyjny bezdech senny lub nocne przyjmowanie leków moczopędnych</b> . Ze względu na brak lepszych danych, założono że współwystępowanie oznacza, że są one przyczyną nocnej poliurii. Wskazane zdarzenia wybrano do analizy na podstawie cytowanych powyżej publikacji <i>Weiss 2002</i> oraz <i>Robinson 2012</i> a także ze względu na fakt, że odnaleziono dane dotyczące częstości ich występowania u pacjentów z nokturią, umożliwiające wykonanie obliczeń. Przedstawiony poniżej rysunek i równanie przedstawiają ogólny zarys sposobu wyznaczenia odsetka pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią. <b>Rysunek 13. Struktura populacji chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią</b> .....	74

## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Alexopoulos E., Kostadima E., Pagonari I., i in., *Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children*, Urology 2006; 68(2): pp.406-409
3. Andersson F. i in., *Assessing the impact of nocturia on healthrelated quality-of-life and utility: results of an observational survey in adults*, Journal of Medical Economics, 2016
4. Arena S., Patricolo M., *Primary Nocturnal Enuresis: A review of assessment and treatment in a single referral Centre*, Pediatrics International 2017; 59(7): pp. 812-815
5. Asplund R., *Nocturia: consequences for sleep and daytime activities and associated risks*, European Urology Supplements 2005, 3 (6), pp. 24-32
6. Azhir A., Frajadegan Z., Adibi A., i in., *An epidemiological study of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran*, Saudi Medical Journal 2006; 27(10): pp. 1572-1577
7. Bakhtiar K.,Pournia Y.,Ebrahimzadeh F. i in., *Prevalence of Nocturnal Enuresis and Its Associated Factors in Primary School and Preschool Children of Khorramabad in 2013*, International Journal of Pediatrics 2014; 2014: pp. 1-8
8. Bank Światowy, liczba ludności Republiki Czeskiej, <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?locations=CZ> (dostęp online: 05.09.2017)
9.  *Noqturina® (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza ekonomiczna*, MAHTA 2016
10. Bosch J., Weiss J., *The prevalence and causes of nocturia*, The Journal of Urology 2010, 194(2), 440-446
11. Cayan S., Doruk E., Bozlu M., i in., *The assessment of constipation in monosymptomatic primary nocturnal enuresis*, International Urology and Nephrology 2001; 33(3): pp. 513-516
12. Chang P., Chen W., Tsai W. i in., *An epidemiological study of nocturnal enuresis in Taiwanese children*, British Journal of Urology 2001; 87(7): pp. 678-681

13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
15. Chobanian A., Bakris G., Black H., i in., *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, Journal of the American Medical Association 2003; 42(6)
16. Choudhary B., Patil R., Bhatt G., i in., *Association of Sleep Disordered Breathing with Mono-Symptomatic Nocturnal Enuresis: A Study among School Children of Central India*, PLoS ONE 2016; 11(5): pp. 1-9
17. Dahan P., Bessa J., Maria de Oliveira D., i in., *Association between Asthma and Primary Nocturnal Enuresis in Children*, The Journal of Urology 2016; 195(4): pp. 1221-1226
18. Dane dostarczone przez Zamawiającego
19. Deursen V., Urso R., Laroche C., i in., *Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey*, European journal of heart failure 2014 ; 16(1): pp. 103-111
20. Dolgun G., Savaser S., Balci S., i in., *Prevalence of Nocturnal Enuresis and Related Factors in Children Aged 5-13 in Istanbul*, Iranian Journal of Pediatrics 2012; 22(2): pp: 205-212
21. El Tallawy H., Farghaly W., Rageh T., i in., *Epidemiology of Major Neurological Disorders Project in Al Kharga District, New Valley, Egypt*, Neuroepidemiology 2010; 35(4) pp. 291–297
22. Figueroa T., Benaim E., Griggs S., i in., *Enuresis in sickle cell disease*, The Journal of Urology 1995, 153(6): pp. 1987-1989.
23. Gadomska-Prokop K., *Moczenie nocne u dzieci*, Przegląd Urologiczny 2007, 1 (41), pp. 55 <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1183> (dostęp online: 25.10.2017)
24. Główny Urząd Statystyczny, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 15.02.2017 r.)

- 
25. Główny urząd statystyczny, *Struktura ludności według wieku od 1970 r.*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/> (dostęp online 06.06.2017)
  26. Gonsorčíková V. *Analýza postavení VZP v systému zdravotní péče v ČR. Bakalářská práce.* Brno, 2008
  27. Hazza I., Tarawneh H., *Primary Nocturnal Enuresis Among School Children in Jordan*, Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2002; 13(4): pp. 478-480
  28. Jawień A., Grzela T., Ochwat A., *Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients*, Phlebology 2003, 18(3), pp. 110-122
  29. Kanaheswari Y., *Epidemiology of childhood nocturnal enuresis in Malaysia*, Journal of Paediatrics and Child Health 2003; 39(2): pp. 118–123
  30. Karnicnik K., Koren A, Kos N., i in., *Prevalence and quality of life of slovenian children with primary nocturnal enuresis*, International Journal of Nephrology 2012, 2012, pp. 1-7
  31. Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A., *Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia*, BJU International 2003, 91(3), 190-195
  32. Kolasińska-Malkowska K., Tykarski A., *Terapia pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym – rola preparatów złożonych*, Nadciśnienie Tętnicze 2007 suplement B, B1-B8
  33. ██████████ *Noqturina® (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego*
  34. ██████████ *Noqturina® (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza kliniczna*
  35. Król E., Rutkowski B., *Nykuria - niedoceniany, ale wciąż ważny objaw przewlekłej choroby nerek*, Nefrol. Dializ. Pol. 2010, 14 (1): 14-16
  36. Krysiak R., Handzlik-Orlik G., Okopień B., *Moczówka prosta*, Przegląd Lekarski 2014/71/12
  37. Madhu C., Coyne K., Hashim H., i in., *Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study*, International Journal of Clinical Practice 2015; 69(12): pp. 1508-1516
-



- 
38. Mithani S., Zaidi Z., *Bed Wetting in School Children of Karachi*, Journal of Pakistan Medical Association 2005; 55(1): pp. 2-5
  39. Miyazaki T., Kojima S., Yamamuro M., i in., *Nocturia in Patients With Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease*, Circulation Journal 2015; 79: pp. 2632-2640
  40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
  41. Ozkan S., Durukan E., Iseri E., i in., *Prevalence and risk factors of monosymptomatic nocturnal enuresis in Turkish children*, Indian Journal of Urology 2010; 26(2): pp. 200–205
  42. Pennesi M., Pitter M., Bordugo A., i in., *Behavioral therapy for primary nocturnal enuresis*, The Journal of Urology 2004, 171(1): pp. 408-410.
  43. Pinto J., Ribeiro D., Cavallini A., i in., *Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study*, International Archives of Otorhinolaryngology 2016; 20: pp. 145-150
  44. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Baranowski W., Barcz E., Chłosta P. i in., *Rekomendacje diagnostyczno-lecznicze dla pacjentów z nokturią*, Przegląd Urologiczny 2017, Suplement 5 (105)
  45. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
  46. ProAct Health Solutions, *Obstructive Sleep Apnea and its Comorbidities*, 2014 <https://proacthealthsolutions.com/wp-content/uploads/2014/03/OSA-and-its-Comorbidities-Consumer-vF.pdf> (dostęp online 19.02.2018)
  47. Robinson D., *Nocturia*, BGS Bladders and Bowel Health 2012 [http://www.bgs.org.uk/pdf/cms/powerpoints/bbh/robinson\\_nocturia.pdf](http://www.bgs.org.uk/pdf/cms/powerpoints/bbh/robinson_nocturia.pdf) (dostęp online 19.02.2018)
  48. 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,*  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf)

49. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1747>
50. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160001456>
51. Sakellaropoulou A., Hatzistilianou M., Emporiadou M., i in., *Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome*, Archives of Medical Science 2012; 8(3): pp. 521-527
52. Semolic N., Ravnikar A., Meglic A., i in., *The occurrence of primary nocturnal enuresis and associated factors in 5-year-old outpatients in Slovenia*, Acta Paediatrica 2009; 98(12): pp. 1994–1998
53. Shapiro M., Weiss J. P., *Diabetes Insipidus: A Review*, 2155-6156 J Diabetes Metab 2012
54. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok [http://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/\\_public/bip/dzialalnosc\\_nfz/sprawozdania\\_z\\_dzialalnosci\\_nfz/sprawozdanie\\_z\\_dzialalnosci\\_narodowego\\_funduszu\\_zdrowia\\_za\\_2015\\_rok.zip](http://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/bip/dzialalnosc_nfz/sprawozdania_z_dzialalnosci_nfz/sprawozdanie_z_dzialalnosci_narodowego_funduszu_zdrowia_za_2015_rok.zip)
55. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2016 rok, <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-102017iii,6416.html>
56. Srivastava S., Srivastava K., Shingla S., *Prevalence of Monosymptomatic Nocturnal Enuresis and its Correlates in School Going Children of Lucknow*, Indian Journal of Pediatrics 2012; 80(6): pp. 488–491
57. Stewart R., Moore M., May F., i in., *Nocturia: a risk factor for falls in the elderly*, Journal of the American Geriatrics Society 1992; 40(12):1217-20.
58. Strona internetowa VZP: <https://www.vzp.cz/o-nas/informace/odpovedi-na-zadosti-o-informace/zadost-ze-dne-15-12-2016>
59. Strona internetowa: <http://www.cianews.cz/cs/w51898-i-cimalova-vzp-zaujima-na-trhu-59procentni-podil> (dostęp online: 11.09.2017)
60. Strona internetowa: <http://www.hpi.sk/2014/04/organizacni-struktura-vzp-a-oborovych-zdravotnich-pojistoven/> (dostęp online: 11.09.2017)

- 
61. Suligowska K., Gajewska M., Stokwiszewski J., i in., *Niedostateczna wiedza Polaków na temat kryteriów nadciśnienia tętniczego i jego powikłań* – wyniki badania NATPOL 2011, *Nadciśnienie tętnicze* 2014;18(1):9-18
  62. Susan L., Ancusa V., *A study of comorbidities and high blood pressure in the elderly*, *Journal of Hypertension* 2015; pp.10.02
  63. Tykarski A., Widecka K., Filipiak K., i in., *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym*, 2015  
[https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie\\_tetnicze\\_w\\_praktyce/article/view/42991/29479](https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/42991/29479)  
(dostęp online 19.02.2018)
  64. 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, z poz. zm.)
  65. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
  66. ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 33/2005, Praha 20.07.2005
  67. 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. <https://www.ics.org/Abstracts/Publish/47/000148.pdf> (dostęp online: 05.09.2017)
  68. van Kerrebroeck P., *Benign prostatic enlargement (BPE) and Nocturia*, <http://nocturia.elsevierresource.com/benign-prostatic-enlargement-bpe-and-nocturia>  
(dostęp online 07.03.2017 r.)
  69. Waleeda F., Samiaa A., Samarb M., *Impact of sleep-disordered breathing and its treatment on children with primary nocturnal enuresis*, *Swiss Medical Weekly* 2011; 141: pp. 1-7
  70. Weiss J., Blaivas J., *Nocturnal polyuria versus overactive bladder in nocturia*, *Urology* 2002; 60(5 suppl. 1): pp. 28-32
  71. Wen J., Wang Q., Chen Y., i in., *An Epidemiological Study of Primary Nocturnal Enuresis in Chinese Children and Adolescents*, *European urology* 2006; 49(6): pp. 1107-1113
-

- 
72. WHO, strona internetowa,  
[https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=H01BA02&showdescription=yes](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H01BA02&showdescription=yes) (dostęp  
online 13.12.2017)
73. Yeung C., Sihoe J., Sit F., i in., *Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study*, British Journal of Urology 2004; 93(3): pp. 341-345
74. Yeung C., Sreedhar B., Sihoe J., i in., *Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study*, British Journal of Urology 2006; 97(5): pp. 1069–1073
75. Yousef K., Basaleem H., Taher bin Yahiya M., *Renal Data from the Arab World*, Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2011; 22(1): pp. 167-173
-