



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Noqturina (desmopressinum)

we wskazaniu:

objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym
nocnym wielomoczem u dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.1.2018

Data ukończenia: 5 listopada 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Ferring GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADH	Hormon antydiuretyczny
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BOO	Przeszkoda podpęcherzową (ang. bladder outlet obstruction)
BPH	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	Analiza kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
CEBM	Centrum Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. Centre for Evidence Based Medicine)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DESMO	Deamino-D-argininowazopresyna
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EAU	European Association of Urology
eGFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GRADE	System służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
IS	Istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)

JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KK	Konsultant krajowy
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MedDRA	System służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń układów i narządów (ang. The Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MD	Różnica średnich
mITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MMN	Monosymptomatyczne moczenie nocne
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBG	Napięciowe bóle głowy
NBS	Neurogenic Bladder Society – stowarzyszenie na rzecz osób z pęcherzem neurogennym
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
N-QoL	swoisty dla nokturii kwestionariusz jakości życia (ang. Nocturia Quality of Life Questionnaire)
NP	Nocna poliuria
NPI	wskaźnik indeksu nocnej poliurii (ang. nocturnal poliuria index)
OAB	Zespół pęcherza nadreaktywnego
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PDD	Najczęściej przepisywana dawka dobową (ang. prescribed daily dose)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna (Towarzystwo ubezpieczeniowe w Czechach)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej (ang. work productivity and activity impairment)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48

4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	77
6.3.	Komentarz Agencji	78
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
	Źródła	91
	Załączniki	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosków wraz z analizami 16.01.2018 r.
PLR.4600.65.2018.2.MB
PLR.4600.66.2018.2.MB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281267,
 - Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281304.
 - Wnioskowane wskazanie:
Objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN (25 µg, 30 tabl.);
 - PLN (50 µg, 30 tabl.).
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Germany

Wnioskodawca:

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Germany

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 16 stycznia 2018 r., znak PLR.4600.65.2018.2.MB, PLR.4600.66.2018.2.MB (data wpływu do AOTMiT 17 stycznia 2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281267,
- Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281304.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2 lutego 2018 r., znak OT.4330.1.2018.AKJ.JW.AW.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 1 marca 2018 r. W dniu 14 marca 2018 r. Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w sprawie objęcia refundacją leku Noqturina o czym poinformował Agencję pismem z dnia 14 marca 2018 r., znak PLR.4600.65.2018.3.MR (data wpływu do AOTMiT 19 marca 2018 r.). W dniu 3 września 2018 r. wpłynęło do Agencji pismo znak PLR.4600.65.2018.4.MR, stanowiące postanowienie Ministra Zdrowia w sprawie podjęcia postępowania dotyczącego objęcia refundacją leku Noqturina i ustalenia urzędowej ceny zbytu.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. MAHTA, 18.12.2017 r.
- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. MAHTA, 18.12.2017 r.
- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. MAHTA, 18.12.2017 r.
- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. MAHTA, 18.12.2017 r.
- [REDACTED]. Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA, 18.12.2017 r.
- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.

- [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- [REDACTED]. Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281267, Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281304.
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	H01BA02 Wazopresyna i jej analogi
Substancja czynna	Octan desmopresyny
Wnioskowane wskazanie	Objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety: 25 µg na dobę, na godzinę przed snem, Mężczyźni: 50 µg na dobę, na godzinę przed snem.
Droga podania	Lek podawany jest podjęzykowo, na 1 godzinę przed snem, bez popijania wodą.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Noqturina zawiera desmopresynę, syntetyczny analog naturalnie występującego hormonu przeciwdiuretycznego – ariginowazopresyny (AVP). Desmopresyna naśladuje działanie przeciwdiuretyczne wazopresyny wiążąc się z receptorami V2 w kanalikach zbiorczych nerek i powodując zwrotne wchłanianie wody do ustroju. To wchłanianie zwrotne zmniejsza z kolei wytwarzanie moczu w nocy. Ze względu na proponowane małe, specyficzne dla płci dawki (25 µg dla kobiet i 50 µg dla mężczyzn) oraz ograniczony czas działania produktu leczniczego Noqturina, aktywność przeciwdiuretyczna ogranicza się do okresu snu nocnego.

Źródło: ChPL Noqturina

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	10.06.2016 r. – data wydania pierwszego pozwolenia (URPL – procedura zdecentralizowana)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Noqturina wskazany jest do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa produktu Noqturina po wydaniu pozwolenia. Cel: określenie ryzyka hiponatremii oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nokturią spowodowaną nocną poliurią, leczonych produktem Noqturina, i zgromadzenie danych długoterminowych u pacjentów w podeszłym wieku. Końcowy raport spodziewany w 2023 roku.

Źródło: ChPL Noqturina, Plan zarządzania ryzykiem

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Noqturina (desmopresyna) nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu nie podlegały także inne produkty lecznicze. Jednakże Agencja kilkakrotnie oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających desmopresynę:

- listopad 2009 roku – ocena zasadności objęcia refundacją leku Minirin Melt (desmopresyna) we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu;
- sierpień 2016 roku – ocena zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia;
- maj 2017 roku – ocena zasadności objęcia refundacją leku Minirin Melt (desmopressinum) we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.
- lipiec 2017 roku – ocena zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.

Rekomendacje Agencji przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie opinie/stanowiska/rekomendacje wydane przez Agencję były pozytywne, oprócz wydanego w 2009 roku stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącego finansowania leku Minirin Melt w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianej substancji czynnej

Nr i data wydania	Opinia/Stnowiska/Rekomendacja RP/Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Desmopresyna jest obecnie refundowana w/w wskazaniu i populacji. (...) Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenie pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, (monosymptomatycznym moczeniem nocnym – MMN) należy zawsze rozpocząć od stosowania terapii motywująco - wspomagającej, trwającej przez cały okres leczenia. W przypadku niepowodzenia terapii behawioralnej zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii (desmopresyną) lub zastosowanie alarmu wybudzeniowego (technologia ta nie jest refundowana w Polsce). Zalecenia NICE wskazały, że alarm wybudzeniowy i desmopresyna są równie skuteczne w leczeniu MMN i powinny być oferowane w oparciu o preferencje rodziny. Polscy eksperci w oparciu o własne doświadczenia wyrazili zdanie, że dla oceny skuteczności terapii motywuującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2017 z dnia 12 maja 2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., we wskazaniu pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Minirin Melt (desmopressinum), (...) we wskazaniu pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Minirin Melt.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2017, nr 45/2017, nr 46/2017 z dnia 8 maja 2017 r. w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Minirin Melt (desmopressinum), (...) we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wniosek dotyczy oceny zasadności skrócenia czasu terapii</p>

Nr i data wydania	Opinia/Stanowiska/Rekomendacja RP/Prezesa AOTMiT
powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywuującego.	wspomagającej i motywuującej przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt, z obecnie wymaganych 3 miesięcy, do 1 miesiąca u chorych z populacji docelowej. (...) zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenie pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, (monosymptomatycznym moczeniem nocnym – MMN) należy zawsze rozpocząć od stosowania terapii motywująco-wspomagającej, trwającej przez cały okres leczenia. W przypadku niepowodzenia takiej terapii zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii (desmopresyną) lub alarmu wybudzeniowego (...). Zalecenia NICE wskazały, że alarm wybudzeniowy i desmopresyna są równie skuteczne w leczeniu MMN i powinny być oferowane w oparciu o preferencje rodziny (...).
Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia. <u>Uzasadnienie:</u> Moczenie nocne spowodowane nocną poliurią jest uciążliwym problemem medycznym i nie ma jednego, określonego skutecznego leczenia, a desmopresyna ma uzasadnienie patofizjologiczne i często jest skuteczna. Rozszerzenia wskazania refundacyjnego na chorych między 5. a 6. rokiem życia jest w pełni uzasadnione.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Desmopresyna jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego, wygodnym w stosowaniu, ale działającym jedynie objawowo. Standardem postępowania w tym schorzeniu są metody niefarmakologiczne, które jednak są mało dostępne w Polsce, głównie ze względu na brak finansowania ze środków publicznych. W zaistniałej sytuacji Rada uznała, że finansowanie desmopresyny może wiązać się z olbrzymimi kosztami, natomiast w interesie pacjentów leżałoby raczej wykorzystanie środków publicznych do poprawy dostępności metod niefarmakologicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	25 µg x 30 szt. – ████████ 50 µg x 30 szt. – ████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██ ██ ██ ██ ██

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Biorąc pod uwagę, iż w badaniach włączonych do analizy klinicznej średni wiek pacjentów wynosił ok. 60 lat (mimo iż kryteria włączenia dla wieku wynosiły ≥ 18 lat) można zakładać, że w praktyce klinicznej również pacjenci w podobnym wieku będą stosowali wnioskowaną technologię medyczną.

Warto przy tym zwrócić uwagę, że obecnie jest już refundowana desmopresyna (produkty Minirin Melt w dawkach 60, 120 i 240 μg) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego „*pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego*” za odpłatnością 30%. Należy jednak wskazać, iż większość pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym stanowią dzieci. Dorośli, u których występuje ten rodzaj moczenia stanowią osoby, które nigdy nie uzyskały kontroli mikcji. Należy również zauważyć, iż jednym ze wskazań rejestracyjnych (lek nie jest jednak refundowany w tym wskazaniu) leku Minirin Melt jest leczenie objawowe nokturii u dorosłych, związane z nocnym wielomoczem (wskazanie szersze od wnioskowanego). Podmiotem odpowiedzialnym dla produktu Minirin Melt podobnie jak dla wnioskowanej technologii jest Ferring.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Noqturina, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, ma być wydawany w aptece na receptę za odpłatnością 30%. W analizach wnioskodawca przedstawił 4 warianty wyznaczania charakterystyki cenowej (w tym również poziomu odpłatności) przy założeniu utworzenia dla leku Noqturina osobnej grupy limitowej oraz 1 wariant uwzględniający włączeniu leku do istniejącej grupy limitowej (78.2 Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny). W ramach analizowanych wariantów testowano wyznaczanie limitu finansowania na podstawie: DDD (w ramach istniejącej i nowej grupy limitowej), PDD wynoszącego 25 μg , PDD wynoszącego 50 μg i różnego PDD dla kobiet i dla mężczyzn. Cztery pierwsze warianty prowadziły do znacznych rozpiętości w dopłatach świadczeniobiorcy do opakowania 25 μg x 30 szt. przeznaczonego dla kobiet i opakowania 50 μg x 30 szt. przeznaczonego dla mężczyzn. Skutkiem tego kobiety musiałyby ponosić znacznie większe koszty terapii niż mężczyźni. Jedynym wariant z wyznaczeniem limitu finansowania na postawie PDD innego dla opakowania przeznaczonego dla kobiet i innego dla opakowania przeznaczonego dla mężczyzn zrównywał koszt terapii dla pacjentów. Powyższe oszacowania można odnaleźć w Analizie ekonomicznej wnioskodawcy oraz w Tabeli 6.

Biorąc pod uwagę, iż zgodnie z ChPL Noqturina dawkowanie leku jest inne w przypadku mężczyzn i inne w przypadku kobiet (mężczyźni powinni stosować lek w dawce 50 μg , a kobiety w dawce 25 μg na dobę), wydaje się zasadnym przyjęcie przy wyznaczaniu limitu finansowania innego PDD w przypadku opakowania dla kobiet (25 μg) oraz innego w przypadku opakowania dla mężczyzn (50 μg). Przy powyższych założeniach produkt leczniczy Noqturina będzie kwalifikował się do odpłatności 30%, gdyż miesięczny koszt jego stosowania nie przekroczy 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (105 zł). Ponadto przy powyższych założeniach koszt miesięcznej terapii dla płatnika publicznego będzie taki sam w przypadku leczenia kobiet, jak i mężczyzn przy jednoczesnym równym dostępie pacjentów do dedykowanej im dawki leku.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Noqturina osobnej grupy limitowej. Jednakże zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny, refundowane są produkty lecznicze Minirin Melt (60 μg , 120 μg , 240 μg) zawierające substancję czynną desmopresyna w postaci liofilizatu doustnego (taka sama postać jak w przypadku produktu Noqturina). Wskazaniami refundacyjnymi produktów Minirin Melt są:

- moczówka prosta przysadkowa,
- 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 (wskazanie pozarejestacyjne).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Aktualne wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających desmopresynę nie uwzględniają nokturii związanej z nocnym wielomoczem, jednakże przeznaczenie stosowania produktu Noqturina, jak i produktów refundowanych jest podobne i polega na zmniejszeniu objętości wytwarzanego moczu. Zgodnie z powyższym produkt leczniczy Noqturina mógłby być zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny. Jednakże jak wspomniano na początku rozdziału, w przypadku włączenia produktu Noqturina do wspólnej grupy limitowej z produktami Minirin Melt i wyznaczenia limitu finansowania na podstawie DDD (tak jak dla produktów Minirin Melt) dopłaty kobiet do terapii byłyby znacznie wyższe od dopłat mężczyzn. Szczegółowe oszacowania można odnaleźć w Analizie ekonomicznej wnioskodawcy oraz tabeli poniżej.

Tabela 6. Możliwe warianty refundacji produktów leczniczych Noqturina

Nazwa leku	Zawartość opakowania**	CZN	CD	Limit finansowania	Kategoria odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Włącznie do grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny						
Noqturina, 25 µg, liofilizat doustny, 30 szt.	DDD=3,125	■	■	■	■	■
Noqturina, 50 µg, liofilizat doustny 30 szt.	DDD=6,25	■	■	■	■	■
Osobna grupa limitowa i charakterystyka cenowa wyznaczona o DDD						
Noqturina, 25µg, liofilizat doustny 30 szt.	DDD=3,125	■	■	■	■	■
Noqturina, 50µg, liofilizat doustny 30 szt.	DDD=6,25	■	■	■	■	■
Osobna grupa limitowa i charakterystyka cenowa wyznaczona o PDD 50 µg						
Noqturina, 25µg, liofilizat doustny 30 szt.	PDD=15	■	■	■	■	■
Noqturina, 50µg, liofilizat doustny 30 szt.	PDD=30	■	■	■	■	■
Osobna grupa limitowa i charakterystyka cenowa wyznaczona o PDD 25 µg						
Noqturina, 25µg, liofilizat doustny 30 szt.	PDD=30	■	■	■	■	■
Noqturina, 50µg, liofilizat doustny 30 szt.	PDD=60	■	■	■	■	■
Osobna grupa limitowa i charakterystyka cenowa wyznaczona na podstawie innego PDD dla kobiet i innego dla mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg)						
Noqturina, 25µg, liofilizat doustny 30 szt.	PDD=30	■	■	■	■	■
Noqturina, 50µg, liofilizat doustny 30 szt.	PDD=30	■	■	■	■	■


*wartości policzone przez analityków Agencji (w analizie wnioskodawcy błędnie policzono wysokość marży – przy wyborze zasady szacowania marży nie skorygowano podstawy limitu o DDD)

CZN – cena zbytu netto, CD – cena detaliczna, DDD – zdefiniowana dawka dobową, PDD – stosowana dawka dobową

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla poszczególnych prezentacji leku Noqturina jest taka sama dla dwóch wnioskowanych opakowań (25 µg x 30 szt. oraz 50 µg x 30 szt.) i wynosi: ■. Proponowana cena jest ■ od CZN produktu leczniczego Minirin Melt 60 µg x 30 szt. (69,90 PLN), zawierającego najmniejszą

refundowaną dawkę desmopresyny (większą niż produkty wnioskowane). Warto wspomnieć, iż jednym ze wskazań rejestracyjnych tego produktu jest „nokturia u dorosłych związana z nocnym wielomoczem (objętość moczu produkowanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego)”. Wskazanie to nie jest objęte refundacją.



3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10

R35 – Wielomocz

Definicja

Według International Continence Society (ICS) termin „nokturia” (nykturia) oznacza konieczność oddania moczu w porze nocnej wtedy, gdy mikcja była poprzedzona snem i bezpośrednio po niej następował wypoczynek senny.

Nocna poliuria (NP) określana jest jako wydalanie w nocy objętości moczu przekraczającej 20% dobowej zbiórki moczu u osób młodych i 33% u osób starszych (>65. r.ż.). W opinii niektórych autorów wydalanie w nocy w ciągu godziny ponad 90 ml moczu lub więcej niż 6,4 ml/kg masy ciała należy uznać za nieprawidłowe. Świadczy to o istnieniu nocnej poliurii.

Źródło: PTU 2017

Epidemiologia

W oparciu o dostępne piśmiennictwo szacuje się, że nocna poliuria odpowiada za występowanie nokturii nawet u 80% pacjentów, w związku z czym skuteczne leczenie NP jest kluczowe w terapii zaburzeń oddawania moczu w porze nocnej.

Źródło: PTU 2017

Etiologia i obraz kliniczny

Nocna poliuria jest głównie spowodowana zmniejszeniem wydzielania wazopresyny w godzinach wieczornych oraz w czasie snu (dlatego określana jest również jako idiopatyczny nocny wielomocz).

Źródło: PTU 2017

Rokowanie

Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości nokturii nasilają się zaburzenia snu, takie jak częste budzenie się w nocy i słaby sen. Co więcej, zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu nocy, powodując pogorszenie jakości snu, wpływa na obniżenie witalności odczuwanej w ciągu dnia i ogólnego samopoczucia. Zaburzenia snu prowadzą do osłabienia koncentracji, pogorszenia funkcji poznawczych, zmniejszenia wydajności pracy. Nadmierne zmęczenie i spadek koncentracji na skutek braku snu uważa się za znaczący czynnik ryzyka kolizji drogowych i wypadków przy pracy. Brak snu wtórny do nokturii może zwiększać ryzyko zachorowalności w przypadku depresji, choroby wieńcowej i cukrzycy, a także ryzyko umieralności. W związku z rozwojem wiedzy na temat następstw nocnego wstawania, opracowywane są metody pomiaru nokturii oraz jej wpływu na jakość snu i jakość życia.

Źródło: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?1289>

Leczenie

Niezależnie od leczenia farmakologicznego lub/i zabiegowego zaleca się przestrzeganie reżimu płynowego, co wiąże się z ograniczeniem ilości przyjmowanych płynów w godzinach wieczornych. Należy również unikać alkoholu i kawy oraz herbaty, gdyż substancje te zwiększają diurezę. Zaleca się także, by w miarę możliwości w godzinach popołudniowych spożywać głównie wodę niegazowaną. Schemat określający ilość wypijanych wieczorem płynów można modyfikować w oparciu o dane uzyskane z dziennika mikcji. Biorąc pod uwagę, że przewlekłe zaparcia mogą wywoływać uczucie parcia (również w porze nocnej), należy rozważyć modyfikację nawyków żywieniowych u tych chorych, którzy zgłaszają powyższe dolegliwości. Można w tym celu zastosować zarówno odpowiednie zalecenia dietetyczne (dieta bogatoresztkowa), jak również środki zmiękczające stolec. Zaobserwowano także, że u niektórych chorych elewacja kończyn dolnych w godzinach wieczornych prowadziła do zmniejszenia liczby epizodów nokturii. Ponadto osoby stosujące leki diuretyczne powinny je przyjmować w godzinach popołudniowych, zamiast wieczorem. Zaleca się również umiarkowany wysiłek fizyczny w ciągu dnia, który może być pomocny w redukcji liczby epizodów nokturii.

W przypadku nocnej poliurii, w której zastosowanie reżimu płynowego nie przynosi poprawy w zakresie zgłaszanych objawów, terapia opiera się na wykorzystaniu syntetycznego analogu wazopresyny – desmopresyny (deamino-D-argininowazopresyny – DESMO). Wykazuje ona działanie antydiuretyczne poprzez receptory wazopresynowe typu V2, wpływając na resorpcję zwrotną wody w obrębie kanalików nerkowych. Leczenie nokturii spowodowanej nocną poliurią za pomocą desmopresyny jest jedyną opcją farmakoterapii

mającą najwyższy stopień rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology, EAU).

W badaniach klinicznych zaobserwowano większą wrażliwość kobiet niż mężczyzn na takie same dawki wazopresyny bądź desmopresyny. To zjawisko tłumaczy się większą ekspresją receptorów V2 dla wazopresyny. Z tego powodu po uzyskaniu wyników licznych badań klinicznych, w których oceniano korzyści terapeutyczne i działania niepożądane (w tym wypadku zwłaszcza ryzyko hiponatremii) ustalono, że rekomendowaną dobową dawką terapeutyczną dla kobiet jest 25 µg, a dla mężczyzn 50 µg liofilizatu desmopresyny, przyjmowanego podjęzykowo około 1 godziny przed snem.

Źródło: PTU 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
dr hab. Artur Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	<i>Nieznana. Brak metodologii oceny rzeczywistego udziału nocnej poliurii wśród przypadków nokturii stanowiącej element LUTS – zespołu objawów charakterystycznego m.in. dla mężczyzn cierpiących na BPH</i>	<i>Nieznana</i>	<i>Niemożliwy do oszacowania</i>	<i>Brak wiarygodnych źródeł</i>

Skróty: LUTS – objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms), BPH – łagodny rozrost stercza (ang. benign prostatic hyperplasia)

Dr hab. Antoniewicz wskazał, iż brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej, co oznacza, iż populacja chorych kwalifikowanych do leczenia jest praktycznie nieograniczona. Zdaniem eksperta *pacjenci potencjalnie najbardziej predysponowani do odniesienia korzyści z ww. terapii (leku Noqturina – przypis analityka) to ludzie młodzi z nieodpowiadającą na leczenie behawioralne nokturią bez istotnych obciążeń zdrowotnych.*

Ponadto zwrócono się do NFZ z prośbą o dane dotyczące liczebności dorosłych pacjentów, z rozpoznaniem Nykturia (oddawanie moczu w nocy) jako głównym lub współistniejącym. W odpowiedzi NFZ poinformował, iż w ciągu 3 ostatnich lat systemy informacyjne nie odnotowały powyższego rozpoznania.

W związku z powyższą informacją wnioskodawca zwrócił się do świadczeniodawców z pytaniem czy w Polsce występuje problem nokturii, a w przypadku odpowiedzi twierdzącej zwrócił się z prośbą o wskazanie rozpoznania, w ramach którego dane o pacjentach są raportowane do NFZ. Świadczeniodawcy wskazali, iż nokturia raportowana jest w ramach następujących kodów ICD-10: N31.8, N32, N32.8, N39, N39.4, N39.8, N40.

Biorąc pod uwagę powyższe analitycy Agencji zwrócili się do NFZ z prośbą o dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem:

- N31.8 – Inna nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza,
- N32 – Inne zaburzenia pęcherza moczowego,
- N32.8 – Inne określone zaburzenia pęcherza moczowego,
- N39 – Inne zaburzenia układu moczowego,
- N39.4 – Inne określone nietrzymanie moczu,
- N39.8 – Inne określone zaburzenia układu moczowego,
- N40 – Rozrost gruczołu krokowego,

oraz dodatkowo:

- R35 – Wielomocz,
- R35.1 – Częste oddawanie moczu,
- R35.2 – Nycturia (oddawanie moczu w nocy).

Jednocześnie poproszono o wskazanie danych dotyczących liczby dorosłych pacjentów z ww. wskazaniami, stosujących refundowane produkty lecznicze zawierające desmopresynę.

Według danych NFZ łączna liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniami podanymi powyżej wynosi ok. 1,2 mln osób rocznie. Nie otrzymano od NFZ szczegółowych danych o liczbie pacjentów dorosłych stosujących refundowane produkty zawierające desmopresynę z wyszczególnieniem poszczególnych wskazań. Otrzymano natomiast informację o liczbie zrefundowanych opakowań leków zawierających desmopresynę w latach 2015–2017 u dorosłych pacjentów ze wskazaniami przedstawionymi powyżej łącznie. Największą sprzedaż opakowań odnotowano dla produktu Minirin Melt zawierającego liofilizat doustny w dawce 120 µg. Produkty Minirin Melt refundowane są obecnie we wskazaniach:

- moczówka prosta przysadkowa,
- 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 (wskazanie pozarejestacyjne).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniami N31.8, N32, N32.8, N39, N39.4, N39.8, N40, R35, R35.1, R35.2 oraz liczba opakowań zrefundowanych produktów zawierających desmopresynę w latach 2015-2017

Rok	Liczba dorosłych pacjentów	Liczba opakowań		
		Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg x 30 szt.	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg x 30 szt.	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg x 30 szt.
2015	1 209 266	2 917	3 761	73
2016	1 240 298	3 117	3 640	69
2017	1 256 325	3 200	3 963	74

Komentarz analityków Agencji:

Na podstawie powyższych informacji uzyskanych od eksperta klinicznego i NFZ nie ma możliwości oszacowania liczebności populacji docelowej. Dane otrzymane od NFZ pozwalają jedynie na określenie populacji dorosłych pacjentów ze wskazaniami szerszymi niż wnioskowane, w które może wpisywać się również idiopatyczna nocna poliuria. Wskazania rejestacyjne leków zawierających desmopresynę, które mogą dotyczyć dorosłych pacjentów obejmują jednak inne wskazania niż wnioskowane: moczówkę prostą przysadkową, która stanowi chorobę rzadką i pierwotne izolowane moczenie nocne, która według danych epidemiologicznych, może dotyczyć 1-3% osób dorosłych. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, można podejrzewać, iż część dorosłych pacjentów przyjmujących lek Minirin Melt może go stosować w innych wskazaniach, niż wskazania refundacyjne, w tym w nocnej idiopatycznej poliurii. Przypuszczenie to nie jest jednak zgodne z opinią eksperta klinicznego Agencji, który wskazał, iż obecnie desmopresyna nie jest stosowana u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 22 października 2018 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com>).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym:

- Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU): <http://www.pturol.org.pl/>,
- European Association of Urology (EAU): <http://uroweb.org/>,
- New Zealand Continence Association (NZCA): <https://www.continence.org.nz/>,
- International Consultation on Urological Diseases (ICUD): www.icud.info/.

Poszukiwano rekomendacji opublikowanych po 2010 roku ze względu na duże ryzyko braku aktualności zaleceń w starszych publikacjach.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty opisujące standardy postępowania klinicznego w przypadku rozpoznania nocnej poliurii, w tym 1 wytyczne polskie. W żadnych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do leczenia nokturii spowodowanej idiopatyczną nocną poliurią, natomiast odniesiono się do leczenia nokturii wywołanej nocną poliurią. Jednakże w wytycznych PTU z 2017 r. wskazano, iż nocna poliuria jest głównie spowodowana zmniejszeniem wydzielania wazopresyny w godzinach wieczornych oraz w czasie snu (dlatego określana jest również jako idiopatyczny nocny wielomocz).

Większość wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie terapii behawioralnej, zwłaszcza na początkowym etapie leczenia. Polskie wytyczne zalecają stosowanie tej terapii niezależnie od leczenia farmakologicznego. W wytycznych zagranicznych zalecenie to oparto na dowodach o niskiej jakości, ponieważ brak jest badań dobrej jakości dotyczących skuteczności terapii behawioralnej. Jedynie w wytycznych NICE/NCGC 2015 nie przedstawiono stanowiska w sprawie terapii behawioralnej.

W przypadku braku skuteczności terapii behawioralnej zalecane jest zastosowanie farmakoterapii. Polskie wytyczne leczenia nokturii wywołanej nocną poliurią przygotowane przez PTU w 2017 roku zalecają zastosowanie terapii desmopresyną, w przypadku gdy stosowanie reżimu płynowego nie przynosi poprawy w zakresie zgłaszanych objawów. W wytycznych nie wskazano na ograniczenia wiekowe dla stosowania terapii, jednakże zwrócono szczególną uwagę na konieczność monitorowania pacjentów ≥ 65 . r.ż. Według wytycznych EAU z 2017 r. desmopresyna może być przepisywana mężczyznom poniżej 65. roku życia w celu zredukowania nasilenia nokturii. W wytycznych zaznaczono, iż u wszystkich chorych zaleca się wykonywanie badań pod kątem występowania hiponatremii na początku leczenia, podczas zwiększania dawki oraz w trakcie leczenia. W rekomendacjach NICE/NCGC 2015 zaleca się rozważenie stosowania doustnej desmopresyny u mężczyzn z nocną poliurią, jeżeli zostały wykluczone inne medyczne przyczyny, a pozostałe terapie nie przyniosły skutku. W wytycznych NBS 2010 stosowanie desmopresyny jest zalecane w przypadku występowania nokturii spowodowanej nocną poliurią. W trakcie tworzenia wytycznych NBS w Japonii dostępna była wyłącznie desmopresyna w postaci donosowej.

W trzech z czterech odnalezionych wytycznych odniesiono się do stosowania diuretyków pętlowych w leczeniu nokturii wywołanej nocną poliurią. W wytycznych EAU 2017 mężczyznom z nokturią spowodowaną nocnym wielomoczem zaleca się próbę tymczasowego leczenia diuretykami. Również zgodnie z wytycznymi NICE/NCGC 2015 w leczeniu mężczyzn z nocną poliurią należy rozważyć podawanie diuretyków pętlowych późnym popołudniem. Wytyczne NICE/NCGC 2015 zalecają stosowanie diuretyków pętlowych jako pierwszej formy farmakoterapii przed terapią desmopresyną. Natomiast w wytycznych NBS 2010 wskazano, że stosowanie diuretyków: azosemidu, furosemidu, bumetanidu w ciągu dnia jest skuteczne w przypadku leczenia nocnej poliurii.

Jedynie w wytycznych NBS 2010 wspomniano, o możliwości stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w leczeniu nokturii spowodowanej nocną poliurią. Wskazano, że brak jest dowodów na skuteczność tych leków w omawianym wskazaniu, ale mogą być one skuteczne w leczeniu nokturii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>PTU 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjentów z nokturią wywołaną nocną poliurią:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku nocnej poliurii zaleca się ograniczenie ilości przyjmowanych płynów w godzinach wieczornych, jeśli zastosowanie reżimu płynowego nie przynosi poprawy w zakresie zgłaszanych objawów, terapia opiera się na wykorzystaniu syntetycznego analogu wazopresyny – desmopresyny. Rekomendowaną dobową dawką terapeutyczną dla kobiet jest 25 µg, a dla mężczyzn 50 µg liofilizatu desmopresyny, przyjmowanego podjęzykowo około 1 godziny przed snem. Przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną u osób w wieku ≥65 lat należy ocenić stężenie Na⁺ w surowicy krwi i badanie to powtórzyć po 4–8 dniach i miesiącu od rozpoczęcia terapii. <p>W wytycznych podano, iż nocna poliuria jest głównie spowodowana zmniejszeniem wydzielania wazopresyny w godzinach wieczornych oraz w czasie snu (dlatego określana jest również jako idiopatyczny nocny wielomocz).</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>EAU 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nokturii u mężczyzn z objawami ze strony dolnego odcinka przewodu moczowego</p> <p>Wytyczne dotyczą również leczenia nokturii spowodowanej nocną poliurią, gdyż w wytycznych wskazano, że nocna poliuria jest jedną z pięciu przyczyn nokturii zgodnie z International Consultation on Male Lower Urinary Tract symptoms.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie powinno dążyć do wyeliminowania czynników sprawczych, którymi mogą być: czynniki behawioralne, ogólnoustrojowe, zaburzenia snu, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych lub połączenie kilku z powyższych czynników. <i>(jakość dowodów: 4, siła rekomendacji: A^a)</i> Omówienie z pacjentem zmiany stylu życia mającej na celu zmniejszenie nocnej objętości moczu i epizodów nokturii oraz poprawę jakości snu. <i>(jakość dowodów: 3, siła rekomendacji: A^a)</i> Desmopresyna może być przepisywana pacjentom poniżej 65. roku życia w celu zredukowania nasilenia nokturii. Zaleca się wykonywanie badań pod kątem hiponatremii, na początku leczenia, podczas zwiększania dawki oraz w trakcie leczenia. <i>(jakość dowodów: 1a, siła rekomendacji: A)</i> Dla mężczyzn z nokturią spowodowaną nocnym wielomoczem zaleca się próbę tymczasowego leczenia diuretykami. Należy przeprowadzać badania przesiewowe pod kątem hiponatremii na początku badania oraz podczas leczenia. <i>(jakość dowodów: 1b, siła rekomendacji: C)</i> <p>Skala oceny jakości dowodów i siły rekomendacji wg zmodyfikowanej metody CEBM (ang. <i>Centre for Evidence Based Medicine</i>) Uniwersytetu w Oksfordzie:</p> <p><u>Jakość dowodów¹</u></p> <p>1a Metaanalizy badań RCT 1b Przynajmniej jedno RCT 2a Przynajmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie kontrolowane bez randomizacji 2b Przynajmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie quasi-eksperymentalne innego typu 3 Dobrze zaprojektowane badania nie-eksperymentalne takie jak: badania porównawcze, badania korelacyjne i opisy przypadków. 4 Raporty komisji ekspertów lub opinie /doświadczenia kliniczne uznanych organów.</p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>A Na podstawie badań klinicznych o dobrej jakości i spójności, odnoszących się do konkretnych zaleceń i uwzględniających co najmniej jedno badanie z randomizacją. A^a zaktualizowane na podstawie konsensusu panelowego B Na podstawie dobrze przeprowadzonych badań klinicznych innych niż randomizowane badania kliniczne. C Rekomendacja pomimo badań klinicznych dobrej jakości bezpośrednio odnoszących się do konkretnego zalecenia.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p>

¹ Na podstawie informacji zawartych w publikacji: European Association of Urology Guidelines 2015 edition (Źródło: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2015-Edn..pdf>; dostęp 11.06.2018 r.)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
<p>NICE/NGC 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Postępowania dotyczące leczenia nokturii u mężczyzn z objawami pochodzącymi z dolnego odcinka przewodu moczowego</p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu mężczyzn z nocną poliurią należy rozważyć (<i>Consider</i>) podawanie diuretyków pętlowych późnym popołudniem. (<i>jakość dowodów: jedno małe badanie, w którym nie było informacji o metodzie randomizacji, ani o utajeniu sposobu przydzielania pacjentów do grup. W badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych.</i>) Zaleca się rozważenie (<i>Consider</i>) stosowania doustnej desmopresyny u mężczyzn z nocną poliurią, jeżeli zostały wykluczone inne medyczne przyczyny, a pozostałe terapie nie przyniosły skutku. Po trzech dniach od podania pierwszej dawki należy zmierzyć stężenie sodu w surowicy. Jeżeli stężenie sodu w surowicy nie mieści się w prawidłowym zakresie, należy przerwać leczenie desmopresyną. (<i>jakość dowodów: małe przekrojowe badanie RCT przeprowadzone na 20 mężczyznach, w którym porównano desmopresynę z placebo. W badaniu analizowano skuteczność i bezpieczeństwo 20 mg desmopresyny w postaci aerozolu do nosa stosowanej przed położeniem się spać. Istnieją jednak pośrednie dowody świadczące o możliwej różnicy w biodostępności i farmakokinetyce aerozolu do nosa i postaci doustnej. To może skutkować różnymi profilami skuteczności i bezpieczeństwa.</i>) <p>Siła rekomendacji interwencji w publikacji NICE 2015 była wyrażona za pomocą użytych czasowników:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th><u>Czasownik</u></th> <th><u>Znaczenie</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Must/must not</i></td> <td>Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu</td> </tr> <tr> <td><i>Offer/refer/advise</i></td> <td>Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</td> </tr> <tr> <td><i>Consider</i></td> <td>Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<u>Czasownik</u>	<u>Znaczenie</u>	<i>Must/must not</i>	Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu	<i>Offer/refer/advise</i>	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.	<i>Consider</i>	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.																
<u>Czasownik</u>	<u>Znaczenie</u>																								
<i>Must/must not</i>	Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu																								
<i>Offer/refer/advise</i>	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.																								
<i>Consider</i>	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.																								
<p>NBS 2010 (Japonia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące nokturii skierowane do lekarzy pierwszego kontaktu</p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszym etapie leczenia nocnej poliurii zalecana jest terapia behawioralna oraz poradnictwo dotyczące stylu życia. (<i>siła rekomendacji: E</i>) <p>Zaleca się: pouczenie na temat przyjmowania płynów skutkujące 24-godzinną objętością moczu wynoszącą 20-25 ml/kg, co odpowiada dziennemu przyjmowaniu wody wynoszącemu od 2,0% do 2,5 % masy ciała; terapię ruchową (chodzenie, ćwiczenia z ciężarami i przysiady) wykonywaną wieczorem lub w nocy oraz inne (w tym drzemka dzienna trwająca ok. 30 minut z uniesionymi stopami i stosowanie pończoch uciskowych).</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie desmopresyny zaleca się w przypadku występowania nokturii spowodowanej nocną poliurią. (<i>jakość dowodów: I; siła rekomendacji: F, w trakcie oceny</i>) Przyjmowanie diuretyków: azosemidu, furosemidu, bumetanidu w ciągu dnia jest skuteczne w przypadku leczenia nocnej poliurii. (<i>jakość dowodów II; siła rekomendacji: C</i>) Brak jest dowodów na skuteczność w leczeniu nokturii i nocnej poliurii trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub imipraminy. Są one wskazane do stosowania w przypadku moczenia nocnego, jednakże wydaje się, że mogą być skuteczne również w leczeniu nokturii. (<i>jakość dowodów: III, siła rekomendacji: D</i>) <p>Skala oceny dowodów i rekomendacji:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th colspan="2"><u>Jakość dowodów</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Duże badanie RCT z jednoznacznymi wynikami.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Małe badanie RCT z jednoznacznymi wynkami.</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Nierandomizowane badanie z jednoczesną grupą kontrolną.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Nierandomizowane badanie z historyczną grupą kontrolną.</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Seria przypadków (bez grupy kontrolnej), z opiniami ekspertów.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <table border="0"> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Poparte przynajmniej dwoma badaniami klinicznymi z poziomu I.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Poparte jednym badaniem klinicznym z poziomu I.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Poparte badaniami klinicznymi z poziomu II.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Poparte przynajmniej jednym badaniem klinicznym z poziomu III.</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Dostępne tylko badania z poziomu IV lub V.</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>W trakcie oceny (jeszcze nie dopuszczone do obrotu w Japonii lub o niepotwierdzonej skuteczności lub bezpieczeństwie u japońskich pacjentów).</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<u>Jakość dowodów</u>		I	Duże badanie RCT z jednoznacznymi wynikami.	II	Małe badanie RCT z jednoznacznymi wynkami.	III	Nierandomizowane badanie z jednoczesną grupą kontrolną.	IV	Nierandomizowane badanie z historyczną grupą kontrolną.	V	Seria przypadków (bez grupy kontrolnej), z opiniami ekspertów.	A	Poparte przynajmniej dwoma badaniami klinicznymi z poziomu I.	B	Poparte jednym badaniem klinicznym z poziomu I.	C	Poparte badaniami klinicznymi z poziomu II.	D	Poparte przynajmniej jednym badaniem klinicznym z poziomu III.	E	Dostępne tylko badania z poziomu IV lub V.	F	W trakcie oceny (jeszcze nie dopuszczone do obrotu w Japonii lub o niepotwierdzonej skuteczności lub bezpieczeństwie u japońskich pacjentów).
<u>Jakość dowodów</u>																									
I	Duże badanie RCT z jednoznacznymi wynikami.																								
II	Małe badanie RCT z jednoznacznymi wynkami.																								
III	Nierandomizowane badanie z jednoczesną grupą kontrolną.																								
IV	Nierandomizowane badanie z historyczną grupą kontrolną.																								
V	Seria przypadków (bez grupy kontrolnej), z opiniami ekspertów.																								
A	Poparte przynajmniej dwoma badaniami klinicznymi z poziomu I.																								
B	Poparte jednym badaniem klinicznym z poziomu I.																								
C	Poparte badaniami klinicznymi z poziomu II.																								
D	Poparte przynajmniej jednym badaniem klinicznym z poziomu III.																								
E	Dostępne tylko badania z poziomu IV lub V.																								
F	W trakcie oceny (jeszcze nie dopuszczone do obrotu w Japonii lub o niepotwierdzonej skuteczności lub bezpieczeństwie u japońskich pacjentów).																								

RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Controlled Trial), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, CEBM – Centrum Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. Centre for Evidence Based Medicine)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta klinicznego na temat stosowania produktu leczniczego Noqturina (desmopresyna) w ocenianym wskazaniu. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	dr hab. Artur Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Alfa1-blokery (ok. 50%)
	Inhibitory 5-alfa reduktazy* (ok. 25%)
	Tolterodyna i mirabegron (ok. 5-10%)
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji

*dr hab. Antoniewicz w opinii wskazał inhibitory fosfodiesterazy typu 5, jednakże biorąc pod uwagę, iż jako przykład takiego leku wymienił finasteryd, zapewne chodziło o inhibitory 5-alfa reduktazy co zostało skorygowane przez analityków w AWA

Jako aktualnie najczęściej stosowaną technologię medyczną u pacjentów z nokturią spowodowaną nocnym wielomoczem dr hab. Antoniewicz wymienił alfa1-blokery. Ekspert zaznaczył, iż wymienione powyżej *opcje leczenia mają charakter postępowania standardowego, są łatwo dostępne, bezpieczne i skuteczne.*

Ekspert wskazał jednocześnie, iż obecnie desmopresyna nie jest stosowana u pacjentów w analizowanym wskazaniu. W analizowanym wskazaniu *zaleca się przede wszystkim postępowanie behawioralne w postaci m.in. reżimu płynowego (powstrzymanie się od spożywania płynów w czasie krótszym niż 4 godziny przed zaśnięciem, unikanie napojów alkoholowych, świadoma regulacja czasu przyjmowania innych leków np. diuretyków itp.). W przypadkach OAB (zespół pęcherza nadreaktywnego – przypis analityka) zalecane leki o działaniu antymuskarynowym np.: tolterodyna. W przypadkach BPH (łagodny rozrost stercza – przypis analityka) zalecane są blokery receptorów alfa-1 adrenergicznych (tamsulosyna 0,4) oraz inhibitory 5-alfa reduktazy (korekta analityków Agencji) (finasteryd 0,5), których wpływ na zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy został bezsprzecznie wykazany naukowo zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej.*

Jako sposób na poprawę obecnej sytuacji pacjentów z analizowanym wskazaniem ekspert zaznaczył wzrost świadomości lekarzy rodzinnych i objęcie aktywną opieką chorych skarżących się na dolegliwości takie jak: istotne zaburzenia snu, dekoncentracja, pogorszenie samopoczucia i senność w czasie dnia.

Jako problemy i nadużycia związane z refundacją ocenianej technologii dr hab. Antoniewicz wskazał, iż:

- *celem terapii jest wyłącznie poprawa jakości życia,*
- *niejasne są wskazania do stosowania leku u dorosłych – brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej,*
- *brak możliwości obiektywnej oceny wyników,*
- *brak jednoznacznych kryteriów określających czas trwania terapii oraz bezpieczeństwa terapii długotrwałej (szczególnie u osób w podeszłym wieku),*
- *ryzyko rozwoju dyselektrolitemii (np. hiponatremii) przy długotrwałym stosowaniu,*
- *ryzyko nasilenia objawów niewydolności krążenia u chorych, u których zastosowano by leczenie desmopresyną mimo istotnych przeciwwskazań (np. niewydolność serca/krążenia, niewydolność nerek – eGFR poniżej 50 ml/min., nadciśnienie tętnicze, w szczególności w przypadkach leczonych lekami moczopędnymi, a także hiponatremia i zespół nieprawidłowego wydzielania ADH (hormonu antydiuretycznego – przypis analityka)).*

Zdaniem eksperta w związku z dużą częstością występowania w populacji osób w wieku podeszłym stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do stosowania desmopresyny (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i/lub nerek) istnieje ryzyko bezpośredniego pogorszenia stanu chorego po zastosowaniu wnioskowanej terapii. Należy podkreślić, że konieczność wnikliwej oceny lekarskiej stanowiąca wymóg zastosowania ww. terapii (ChPL str. 1 pkt. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) ma na celu

zapobieganie stosowania ww. leku przy obecności przeciwwskazań. Szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że lek jest przeciwwskazany u chorych stosujących leki moczopędne – podstawowy element terapii w niewydolności serca i nadciśnieniu tętniczym.

Ekspert wskazał, iż niewątpliwą korzyść z terapii desmopresyną mogliby odnieść chorzy, u których rzeczywiście występuje poliuria nocna – obecnie niejednoznacznie definiowana jako zaburzenia proporcji objętości moczu wydalanego w dzień (zmniejszenie) na rzecz ilości moczu wydalanego w nocy (zwiększenie). Uznaje się, że proporcja 33% moczu wydalanego na dobę stanowi normę. Jeżeli odsetek ten jest wyższy, a nie stwierdza się innych przyczyn poliurii, to można rozważyć rozpoznanie poliurii nocnej o charakterze idiopatycznym. Inna definicja (bardziej kontrowersyjna), mówi, że objętość moczu wydalanego w nocy większa niż pojemność pęcherza, a zatem wymuszająca kolejne mikcje – to poliuria nocna. Z takim rozumieniem zagadnienia nie sposób się zgodzić, znając przebieg procesów starzenia, w szczególności w odniesieniu do funkcji pęcherza moczowego, w wyniku których występuje nadmierna aktywność wypieracza, skutkująca wzrostem częstości mikcji, zwykle przy zmniejszeniu objętości moczu wydalanego każdorazowo, ale bez zwiększenia objętości całkowitej wydalanego moczu. W efekcie niemała część chorych cierpiących z powodu nokturii (ponad 2x) nie wykazuje cech poliurii nocnej.

W odniesieniu do grupy pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii, dr hab. Antoniewicz wskazał, iż w przypadku, jeżeli objętość moczu wydalanego w nocy nie ulega zmniejszeniu w toku terapii desmopresyną to należy wziąć pod uwagę rozpoznanie moczówki prostej pochodzenia nerkowego (możliwość maskowania wczesnego etapu choroby). Podobnie niekorzystną interakcję wywołuje równoczesne stosowanie desmopresyny i NLPZ.

Ekspert zwrócił również uwagę na brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania poliurii nocnej oraz jednoznacznych metod rozróżnienia podłoża nokturii. Możliwe z punktu widzenia naukowego metody (dokładne określenie objętości moczu wydalanego w dzień i w nocy z jednoczasową dobową zbiórką moczu oraz mierzeniem ciężaru właściwego moczu dziennego i nocnego wraz z oznaczeniem dobowego rytmu wydzielania wazopresyny) przy obecności różnorodnych czynników mogących wpływać na objętość moczu wydalanego w nocy jak np. temperatura pomieszczenia, sposób oddychania, ilość i charakter spożywanych płynów itp. nie pozwalają w praktyce na ich zastosowanie przed postawieniem rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w nokturii spowodowanej nocną poliurią rekomendowane oprócz desmopresyny są diuretyki pętlowe (m.in. azosemid, furosemid, bumetanid). Ponadto wytyczne japońskie wskazują na potencjalną możliwość stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Dr hab. Antoniewicz wśród leków stosowanych obecnie w ocenianym wskazaniu wymienił: alfa1-blokery, inhibitory 5-alfa reduktazy oraz tolterodynę i mirabegron.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. nie ma obecnie leków refundowanych w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Produkty lecznicze Minirin Melt zawierające desmopresynę w dawce 60 µg, 120 µg i 240 µg w postaci liofilizatu doustnego refundowane są w moczówce prostej przysadkowej oraz pierwotnym izolowanym moczeniu nocnym. W leczeniu m.in. konieczności oddawania moczu w nocy, jednego z objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, refundowane są alfa-1 blokery.

Zakres wskazań refundacyjnych dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne wskazane w wytycznych oraz przez eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej. Substancje czynne azosemid, bumetanid (diuretyki pętlowe) oraz mirabegron (agonista receptorów b3-adrenergicznych) nie są refundowane w Polsce. W tabeli przedstawiono również informację dotyczącą solifenacyny (antagonista muskarynowych receptorów cholinergicznym), która znajduje się w grupie limitowej wraz z tolterodyną i również jest refundowana we wskazaniu obejmujących leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Tabela 11. Wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających substancje czynne stosowane w leczeniu nokturii spowodowanej nocną poliurią (źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.)

Grupa leków	Substancje czynne	Grupa limitowa	Refundowane wskazania
-------------	-------------------	----------------	-----------------------

Grupa leków	Substancje czynne	Grupa limitowa	Refundowane wskazania
Diuretyki pętlowe	Furosemid	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obrzęki, będące objawem chorób układu krążenia (np. zastoinowa niewydolność serca), • obrzęki na skutek retencji płynów w przypadku przewlekłych chorób nerek (np. w zespole nerczycowym), • obrzęki na skutek retencji płynów w przypadku chorób wątroby, • nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane. <p>Wskazania pozarejestacyjne: objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym – profilaktyka i leczenie wspomagające.</p>
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych, • w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych, • w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy (NBG) u dorosłych, • w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych, • w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej, takiej jak rozszczep kręgosłupa, i wobec braku odpowiedzi na inne terapie niefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe oraz wazopresynę i produkty powiązane. <p>Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Wskazania pozarejestacyjne: neuralgia; ból neuropatyczny.</p>
	Klomipramina		Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.
Alfa1-blokery	Alfuzosyna	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne*	Przerost gruczołu krokowego.
	Doksazosyna		<p>Przerost gruczołu krokowego.</p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego (u pacjentów, którzy nie reagują na inne produkty lecznicze lub występują u nich przeciwwskazania do ich stosowania; leczenia drugiego lub trzeciego rzutu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi), • leczenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (uczucie nagłego parcia na mocz, zmniejszenie strumienia moczu, przerywane oddawanie moczu, oddawanie moczu po kropli, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, konieczność oddawania moczu w nocy, częstomocz, uczucie pieczenia w cewce moczowej). <p>Wskazania pozarejestacyjne: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.</p>
	Tamsulozyna		Przerost gruczołu krokowego.
	Terazosyna		<p>Przerost gruczołu krokowego.</p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, • leczenie nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu hipotensyjnym.
Inhibitory 5-alfa reduktazy	Finasteryd	77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy	Przerost gruczołu krokowego.
Antagonista muskarynowych receptorów cholinergicznyc	Tolterodyna	75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym.

Grupa leków	Substancje czynne	Grupa limitowa	Refundowane wskazania
	Solifenacyna		Zespół pęcherza nadreaktywnego.

Warto nadmienić, iż oprócz produktu leczniczego Noqturina oraz produktów Minirin Melt w Polsce dostępne są także inne produkty zawierające desmopresynę. Wskazania rejestracyjne wszystkich leków zawierających desmopresynę dopuszczonych do obrotu w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie wymienione są produkowane przez firmę Ferring. Oprócz leku Noqturina, który zarejestrowany jest do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych, w leczeniu nokturii spowodowanej nocnym wielomoczem u dorosłych (wskazanie szersze od wnioskowanego) zarejestrowane są produkty: Minirin Melt (60, 120 i 240 µg, liofilizat doustny), Minirin 0,1 i Minirin 0,2 (tabletki) oraz Adin (60, 120 i 240 µg, liofilizat doustny).

Analitycy Agencji zidentyfikowali różnice w zaleceniach dotyczących dawkowania technologii wnioskowanej i innych leków zawierających desmopresynę, zarejestrowanych w leczeniu nokturii spowodowanej nocnym wielomoczem u dorosłych. Zgodnie z ChPL zalecana dawka początkowa leków Minirin Melt oraz Adin wynosi 60 µg podjęzykowo przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna po jednym tyg. stosowania, można ją zwiększyć do 120 µg podjęzykowo a następnie do 240 µg podjęzykowo, z zachowaniem tygodniowych odstępów przy zwiększaniu dawki. Natomiast zalecana dawka początkowa leków Minirin (0,1, 0,2) wynosi 0,1 mg przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna po jednym tygodniu stosowania, można ją zwiększyć do 0,2 mg, a następnie do 0,4 mg, z zachowaniem tygodniowych odstępów przy zwiększaniu dawki. W związku z powyższym zalecane dawkowanie innych zarejestrowanych leków jest wyższe niż terapii wnioskowanej.

W charakterystykach powyższych leków wskazano, iż nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów powyżej 65. r.ż. Jeśli lekarz zdecyduje się rozpocząć leczenie pacjentów w takim wieku należy oznaczać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i 3 dni po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawki, a także w innych terminach w trakcie leczenia, jeśli lekarz prowadzący uzna je za konieczne.

W przypadku ChPL Noqturina nie wskazano ograniczenia wiekowego dotyczącego rozpoczynania terapii desmopresyną. Nie zalecono jednak zwiększenia dawki tego produktu u osób w podeszłym wieku ≥ 65 r.ż.

Tabela 12. Preparaty zawierające desmopresynę dostępne w Polsce (źródło: Rejestr Produktów Leczniczych)

Nazwa handlowa	Postać i dawka	Zarejestrowane wskazania
Noqturina	25 µg, 50 µg, liofilizat doustny	Objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.
Minirin Melt	60 µg, 120 µg, 240 µg; liofilizat doustny	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. <u>Leczenie objawowej nokturii u dorosłych związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).</u>
Minirin	10 mcg/dawkę donosową, aerozol do nosa	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Badanie zdolności zagęszczania moczu przez nerki.
Minirin	4 mcg/ml, roztwór do wstrzykiwań	<ul style="list-style-type: none"> Moczówka prosta ośrodkowa. Badanie zdolności zagęszczania moczu przez nerki. Zapewnienie hemostazy w przypadku niewielkich zabiegów chirurgicznych oraz przed wykonaniem inwazyjnej diagnostyki u chorych z łagodną postacią hemofilii A i łagodną postacią choroby von Willebranda, u których uzyskano pozytywny efekt działania produktu leczniczego po dawce testowej. W wyjątkowych przypadkach produkt leczniczy można stosować u chorych z umiarkowaną postacią choroby von Willebranda.
Minirin 0,1	0,1 mg, tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 7 lat (wyjątkowo powyżej 5 lat) z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. <u>Leczenie nokturii u dorosłych związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu produkowanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).</u>
Minirin 0,2	0,2 mg, tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 7 lat (wyjątkowo powyżej 5 lat) z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. <u>Leczenie nokturii u dorosłych związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu produkowanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).</u>

Nazwa handlowa	Postać i dawka	Zarejestrowane wskazania
Adin	60 µg, 120 µg, 240 µg; liofilizat doustny	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie moczówki prostej ośrodkowej. Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. <u>Leczenie objawowe nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).</u>

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 5 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które uwzględnia terapię behawioralną oraz objawowe leczenie dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną	<p><i>W analizowanym wskazaniu nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla terapii innych niż desmopresyna, co może sugerować, że opiniowana technologia medyczna nie ma zalecanego odpowiednika.</i></p> <p><i>Zgodnie z treścią Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. diuretyki pętłowe oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nie są refundowane w populacji docelowej w Polsce. Dodatkowo żaden z nich, z wyjątkiem desmopresyny, nie posiada wskazania w analizowanej populacji chorych. Co więcej bumetanid i azosemid nie są lekami dopuszczonymi do obrotu w Polsce, a imipraminę można obecnie sprowadzić jedynie w trybie importu docelowego.</i></p> <p><i>Główną rolę w terapii nocnej poliurii odgrywa (...) desmopresyna, która nie ma finansowanego ze środków publicznych w Polsce odpowiednika, a żadna z farmakoterapii niefinansowanych nie stanowi alternatywy dla desmopresyny.</i></p>	<p>Wybór leczenia wspomagającego jako komparatora wydaje się zasadny, ze względu na fakt, iż brak jest obecnie leków finansowanych we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto brak jest, oprócz produktów zawierających desmopresynę, leków ze wskazaniem rejestracyjnym zbliżonym do wnioskowanego. Wnioskodawca wskazał, iż sposób leczenia w głównej mierze zależy od etiologii choroby i uwzględnił w ramach komparatora terapię behawioralną oraz leczenie objawowe. Jednakże ze względu na to, iż zgodnie z opinią dr. hab. Antoniewicza, brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej nocnej poliurii, pacjenci cierpiący na nokturie mogą obecnie korzystać z leków refundowanych w innych wskazaniach, co zostało szerzej opisane w komentarzu poniżej.</p>

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako potencjalne komparatory dla leku Noqturina rozważył wyłącznie grupy leków wskazane przez wytyczne kliniczne w leczeniu nokturii wywołanej nocną poliurią (diuretyki pętłowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Natomiast zgodnie z opinią dr. hab. Antoniewicza (konsultanta krajowego w dziedzinie urologii) technologiami stosowanymi w analizowanym wskazaniu są alfa1-blokery, inhibitory 5-alfa reduktazy, tolterodyna i mirabegron. Zdaniem eksperta desmopresyna nie jest stosowana we wnioskowanym wskazaniu. U pacjentów z nokturią zaleca się przede wszystkim postępowanie behawioralne. Ponadto, zgodnie z opinią dr. hab. Antoniewicza, w przypadkach zespołu pęcherza nadreaktywnego zalecane są leki o działaniu antymuskarynowym np. tolterodyna, a w przypadkach łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zalecane są blokery receptorów alfa-1 adrenergicznych (tamsulozyna) oraz inhibitory 5-alfa reduktazy (finasteryd), których wpływ na zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy został bezsprzecznie wykazany naukowo zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Tym samym wydaje się bardzo prawdopodobne, iż pacjenci cierpiący na nokturie, ze względu na trudność z diagnozą idiopatycznej nocnej poliurii, korzystają obecnie z leków refundowanych w innych wskazaniach (np.: w zespole pęcherza nadreaktywnego czy w przerście gruczołu krokowego) i leki te powinny być również rozważone przez wnioskodawcę jako potencjalne komparatory.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Noqturina stosowanego w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych w porównaniu z BSC.

Wnioskodawca dokonał systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych (przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez).

W celu identyfikacji badań wtórnych spełniających kryteria włączenia i wykluczenia badań wtórnych obejmowały jedynie populację, interwencję i metodykę. Natomiast kryteria włączenia do analizy dla badań pierwotnych obejmowały wszystkie elementy schematu PICOS. Powyższe kryteria przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeglądu badań wtórnych obejmują jedynie populację, interwencję i typ badania)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, niewydolność nerek, zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny.	-
Interwencja	Desmopresyna w postaci doustnego liofilizatu w dawce 25 µg (dla kobiet) lub 50 µg (dla mężczyzn) stosowana raz na dobę podjęzykowo na 1 godz. przed snem. Dopuszczono włącznie publikacji: <ul style="list-style-type: none"> <u>badań pierwotnych</u>, w których co najmniej 75% chorych w grupie przyjmowało opisaną wyżej interwencję; <u>badań pierwotnych i wtórnych</u> dotyczących standardowych tabletek ze względu na udowodnioną porównywalną biodostępność względem liofilizatu: 25 µg liofilizatu = 42 µg tabl., 50 µg liofilizatu = 83 µg tabl. 	Inna niż wymieniona, np. desmopresyna w innej dawce lub w innej postaci. W przypadku <u>badań pierwotnych</u> : publikacje, w których mniej niż 75% chorych w grupie przyjmowało opisaną interwencję lub brak informacji o tym, jaki odsetek przyjmował interwencję spełniającą kryteria włączenia.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczące innej postaci desmopresyny wzajemnie się wykluczają. Kryteria włączenia umożliwiają kwalifikację badań, w których desmopresynę stosowano w tabletkach o gramaturze 42 µg i 83 µg, natomiast kryteria wyłączenia uniemożliwiają kwalifikację badań, w których stosowano desmopresynę w innej niż liofilizat postaci.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> BSC (ang. best supportive care; najlepsze leczenie wspomagające) definiowane jako terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. W badaniach klinicznych może być określone jako placebo. Brak dla badań jednoramiennych. Dowolny dla badań z grupą kontrolną, w których możliwe jest przedstawienie pojedynczego ramienia dla chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną. 	Inne niż wymienione.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana liczby nocnych mikcji; odpowiedź na leczenie, definiowana jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji; czas nieprzerwanego snu / czas do wystąpienia pierwszej nocnej mikcji; średnia objętość nocnej lub całkowitej diurezy lub wskaźnik diurezy nocnej; jakość życia oceniana za pomocą swojego dla nokturii kwestionariusza N-QoL (ang. <i>Nocturia Quality of Life Questionnaire</i>); jakość snu; ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. <i>work productivity and activity impairment</i>); profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami.	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii. Nie uwzględniono całkowitego przeżycia ze względu na fakt, że występowanie analizowanego wskazania nie prowadzi bezpośrednio do śmierci.
Typ badań	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną bezpośrednio porównujące interwencję z wybranym komparatorem. Badania eksperymentalne lub obserwacyjne jednoramienne oceniające opiniowaną interwencję. Jednoramienne przedłużenia badań z grupą kontrolną oraz pojedyncze ramiona z badań, w których grupa kontrolna jest inna niż wskazany komparator (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji). 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne, opisy przypadków. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-
	<p><u>Badania wtórne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-
Inne kryteria	<p>Badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania przeprowadzone na co najmniej 10 chorych przyjmujących oceniany lek. Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. Materiały nieopublikowane w pełnym tekście, jeśli stanowią uzupełnienie włączonych badań pełnotekstowych (dodatkowe punkty końcowe, uzupełnienie danych dla włączonych punktów końcowych lub dłuższy okres obserwacji). 	-	Zawężenie kryteriów włączenia do badań opublikowanych uniemożliwia włączenie do AKL badań, których wyniki przedstawiono wyłącznie na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych, mimo iż wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych.

Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), N-QoL – swoisty dla nokturii kwestionariusz jakości życia (ang. Nocturia Quality of Life Questionnaire) WPAI – kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej (ang. work productivity and activity impairment)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 07.09.2017 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline, Cochrane Library, Embase, a dodatkowo w celu wyszukania opracowań wtórnych także w bazie Centre for Reviews and Dissemination. Strategię wyszukiwania skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych dotyczących populacji docelowej (nokturia, nocna poliuria) oraz interwencji analizowanej (desmopresyna, Noqturina).

Ponadto wnioskodawca w procesie wyszukiwania korzystał również z: rejestrów badań klinicznych National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register i baz dodatkowych (EMA i FDA), w celu odnalezienia danych uzupełniających informacje pochodzące z pełnotekstowych badań włączonych, oraz z referencji odnalezionych doniesień.

Dodatkowo w ramach poszukiwania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, przeszukano strony internetowe urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA), europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz URPLW MiPB.

W opinii analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz jest zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT. Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 15.10.2018 r. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań, które spełniałyby kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono 4 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji, opisane w 8 publikacjach i 3 abstraktach konferencyjnych. We wszystkich badaniach porównywano desmopresynę z placebo.

- CS29 (Weiss 2012, FDA 2015, Juul 2016b, Juul 2011) wraz z fazą przedłużoną CS31 (Juul 2013) – desmopresyna w dawkach 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg,
- CS36 (Yamaguchi 2013) – desmopresyna w dawkach 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg,
- CS40 (Sand 2013, FDA 2015, abstrakty konferencyjne: Holm-Larsen 2013, 2014 i 2015) – desmopresyna w dawce 25 µg,
- CS41 (Weiss 2013, FDA 2015, abstrakty konferencyjne: Holm-Larsen 2013, 2014, 2015) – desmopresyna w dawkach 50 µg lub 75 µg.

Ponadto wnioskodawca włączył do AKL 3 przeglądy systematyczne (Sakalis 2017, Ebell 2014, Cornu 2012) spełniające kryterium populacji i interwencji. Dodatkowo do analizy włączono przegląd systematyczny Han 2017, który został wskazany przez analityków Agencji, jako spełniający kryteria włączenia do AKL, w piśmie dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań (opublikowany po dacie wyszukiwania przeprowadzonej przez wnioskodawcę).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy: CS29/CS31, CS36, CS40 i CS41. We wszystkich badaniach uczestniczyły osoby chore na nokturie zdefiniowaną jako co najmniej dwukrotne, nocne oddawanie moczu każdej nocy w ciągu trzydniowego badania przesiewowego. W badaniu CS40 uczestniczyły jedynie kobiety, w badaniu CS41 jedynie mężczyźni, natomiast w pozostałych badaniach osoby obu płci. Wszyscy chorzy w badaniach stosowali BSC (zarówno osoby przyjmujące desmopresynę, jak i placebo), zdefiniowane jako terapia behawioralna i niezbędna farmakoterapia (w badaniach CS40 i CS29/CS31 dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu pęcherza

nadreaktywnego, natomiast w badaniach CS41 i CS29/CS31 dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego).

Szczegółowa charakterystyka powyższych badań znajduje się w rozdziale 3.7 oraz 7.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CS29 (Weiss 2012, FDA 2015, Juul 2016b, Juul 2011)</p> <p>Faza przedłużona CS29/CS31 (Juul 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ferring Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (USA i Kanada), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi.</p> <p>Randomizacja za pomocą internetowego scentralizowanego systemu randomizacji pacjentów ze stratyfikacją wg wieku (< 65 lat, > 65 lat) oraz obecność nocnej poliurii zdefiniowanej jako objętość moczu \geq 33% objętości dobowej.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tyg. (faza przedłużona do 36 miesięcy)</p> <p><u>Interwencja:</u> Desmopresyna w dawce 10 μg, 25 μg, 50 μg lub 100 μg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, podawana wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p><u>Komparator:</u> PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, podawane wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Podczas trwania badania dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące. U wszystkich pacjentów zastosowano terapię behawioralną.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; średnio \geq 2 mikcje każdej nocy podczas trzydniowego badania przesiewowego; stężenie sodu w surowicy krwi \geq 135 mmol/l; szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej \geq 60 ml/mm. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie sodu w surowicy krwi < 125 mmol/l; zatrzymanie moczu i / lub objętość pozostałego w pęcherzu moczu po mikcji > 150 ml; neurogenna nadaktywność mięśnia wypieracza; choroba układu moczowo-płciowego, która może zakłócać opróżnianie pęcherza; mężczyźni z przeszkodą podpęcherzową (ang. bladder outlet obstruction, BOO) i / lub przepływem moczu < 5 ml/sek.; polidypsja psychogenna lub nawykowa; zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny; moczówka prosta (wydalanie moczu > 40 ml/kg w ciągu 24 godzin), określona na podstawie 3-dniowego dzienniczka mikcji; stosowanie diuretyków pętlowych (np.: furosemid), inne klasy leków moczopędnych (tiazdy, triamtereny, chlortalidon, amilorid, indapamid) były dozwolone jako monoterapia lub terapia skojarzona; pacjentom zalecono stosowanie diuretyków rano. <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u> Desmopresyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> 25 μg: 152 osoby 50 μg: 148 osób <p>Placebo: 156 osób</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana średniej liczby nocnych mikcji w stosunku do wartości wyjściowej; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji o \geq 33% w stosunku do wartości wyjściowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana czasu trwania nieprzerwanego pierwszego snu; zmiana objętości diurezy nocnej; zmiana objętości diurezy dobowej; zmiana wyniku N-QoL. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa ogółem; ocena poziomu sodu we krwi.
<p>CS36 (Yamaguchi 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ferring Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (Japonia), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi.</p> <p>Randomizacja ze stratyfikacją wg wieku (< 65 lat, > 65 lat).</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Interwencja:</u> Desmopresyna w dawce 10 μg, 25 μg, 50 μg lub 100 μg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, przyjmowana wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p><u>Komparator:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 55–75 lat; średnio \geq 2 mikcje każdej nocy podczas trzydniowego badania przesiewowego. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeszkoda podpęcherzowa lub przepływ moczu < 5 ml/s; objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) lub nadaktywnego pęcherza moczowego lub śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego; średnio > 4 mikcje każdej nocy 	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana liczby nocnych mikcji w stosunku do wartości wyjściowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana czasu trwania nieprzerwanego pierwszego snu; zmiana objętości diurezy nocnej; zmiana wskaźnika indeksu nocnej poliurii (nocturnal polyuria index, NPI).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, przyjmowany wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Terapia behawioralna.</p>	<p>podczas trzydniowego badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • polidypsja psychogenna lub nawykowa; • hiponatremia (stężenie sodu w surowicy <135 mEq / L) po podawaniu desmopresyny; • nietrzymanie moczu lub objętość zalegającego moczu >150 ml; • powikłania związane z układem moczowo-rozrodczym (np. zakażenia, kamienie lub neoplazja); • zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny. <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u> Desmopresyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 µg: 22 • 50 µg: 21 <p>Placebo: 23</p>	
<p>CS40 (Sand 2013, FDA 2015, abstrakty konferencyjne: Holm-Larsen 2013, 2014 i 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Ferring Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (USA i Kanada), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi.</p> <p>Randomizacja ze stratyfikacją wg wieku (< 65 lat, > 65 lat).</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> Desmopresyna w dawce 25 µg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, przyjmowana wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p><u>Komparator:</u> PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, przyjmowane wieczorem, godzinę przed snem.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Podczas badania dozwolone było przyjmowanie leków stosowanych w terapii pęcherza nadreaktywnego lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące. U wszystkich pacjentów zastosowano terapię behawioralną.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety ≥18 r.ż. ; • nokturia zdefiniowana jako średnio ≥ 2 mikcje każdej nocy podczas trzydniowego badania przesiewowego. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie sodu w surowicy krwi ≤125 mmol/l; • objawy wskazujące na ciężką dysfunkcję oddawania moczu w ciągu dnia, zdefiniowaną jako: nietrzymanie moczu wynikające z parcia na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni) lub parcie na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni) lub oddawanie moczu w ciągu dnia częściej niż 8 razy (w ciągu ostatnich 3 dni); • śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego; • zatrzymanie moczu i/lub objętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji >150 ml; • ośrodkowa lub nerkopochodna moczówka prosta; • zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny; • aktualnie występujące choroby układu moczowo-płciowego, które mogą mieć wpływ na mikcje; • neurogenna nadaktywność mięśnia wypieracza; • polidypsja psychogenna lub nawykowa; • hiponatremia; • jednoczesna terapia diuretykami pętlowymi (furosemidem, torasemidem, kwasem etakrynowym). <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Desmopresyna 25 µg: 133; • Placebo: 128. 	<p><u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana liczby nocnych mikcji – analiza podłużna (ang. longitudinal analysis); • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenia zdefiniowaną jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥33% – analiza podłużna (ang. longitudinal analysis). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniej liczby nocnych mikcji w stosunku do wartości wyjściowej; • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenia zdefiniowaną jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥33% w stosunku do wartości wyjściowej. • zmiana czasu trwania nieprzerwanego pierwszego snu; • zmiana objętości diurezy nocnej. <p><u>Punkty eksploracyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • samodzielna ocena jakości snu; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza N-QoL; • ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. work productivity and activity impairment). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa ogółem; • hiponatremia.
<p>CS41 (Weiss 2013, FDA</p>	<p>Wieloośrodkowe (USA i Kanada), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni ≥18 r.ż.; 	<p><u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowe punkty</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
2015, abstrakty konferencyjne: Holm-Larsen 2013, 2014, 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Ferring Pharmaceuticals	grupami równoległymi. Randomizacja ze stratyfikacją wg wieku (< 65 lat, > 65 lat). <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Okres obserwacji:</u> 3 mies. <u>Interwencja:</u> Desmopresyną w dawce 50 µg lub 75 µg raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, przyjmowana wieczorem, godzinę przed snem. <u>Komparator:</u> PLC raz na dobę w postaci liofilizatu doustnego, przyjmowana wieczorem, godzinę przed snem. <u>Leczenie dodatkowe:</u> Podczas badania dozwolone było przyjmowanie alfa-antagonistów i/lub leków antymuskarynowych, jeśli przyjmowane były w stabilnych dawkach przez 3 miesiące. U wszystkich pacjentów zastosowano terapię behawioralną.	<ul style="list-style-type: none"> nokturia zdefiniowana jako średnio ≥ 2 mikcje każdej nocy podczas trzydniowego badania przesiewowego. <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> objawy wskazujące na ciężką dysfunkcję oddawania moczu w ciągu dnia, zdefiniowane jako: nietrzymanie moczu wynikające z parcia na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni) lub parcie na mocz (ponad 1 epizod dziennie w ciągu ostatnich 3 dni) lub oddawanie moczu w ciągu dnia częściej niż 8 razy (w ciągu ostatnich 3 dni); śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego; chroniczne zapalenie gruczołu krokowego lub chroniczny zespół bólowy miednicy; podejrzanie przeszkody podpęcherzowej (ang. bladder outlet obstruction, BOO) lub przepływ moczu mniejszy niż 5 ml/sek; zatrzymanie moczu i/lub objętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji >250 ml; nawykowa lub psychogenna polidypsja; ośrodkowa lub nerkopochodna moczówka prosta; zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny; aktualnie występujące choroby układu moczowo-płciowego, które mogą mieć wpływ na mikcje; neurogenna nadaktywność mięśnia wypieracza; hiponatremia; wcześniejsze leczenie nokturii desmopresyną; jednoczesna terapia diuretykami pętlowymi (furosemidem, torasemidem, kwasem etakrynowym); <u>Liczebność populacji (ITT):</u> <ul style="list-style-type: none"> Desmopresyna 50 µg: 119; Placebo: 142. 	<u>końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana liczby nocnych mikcji – analiza podłużna (ang. longitudinal analysis); odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ – analiza podłużna (ang. longitudinal analysis). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana średniej liczby nocnych mikcji w stosunku do wartości wyjściowej; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. zmiana czasu trwania nieprzerwanego pierwszego snu; zmiana objętości diurezy nocnej. <u>Punkty eksploracyjne:</u> <ul style="list-style-type: none"> samodzielna ocena jakości snu; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza N-QoL; ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. work productivity and activity impairment). <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa ogółem; hiponatremia.

BOO – przeszkoda podpęcherzową (ang. bladder outlet obstruction), BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia), N-QoL – swoisty dla nokturii kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Nocturia Quality of Life Questionnaire), WPAI – kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej (ang. work productivity and activity impairment), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat); PLC – placebo

Analiza homogeniczności

Badania włączone do analizy poddano w analizie wnioskodawcy ocenie homogeniczności. Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy stanowiły zaślepienie, randomizowane badania. Badanie CS29 i CS36 zostały przeprowadzone w populacji mężczyzn i kobiet, natomiast badanie CS40 zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji kobiet, a badanie CS41 w populacji mężczyzn. W badaniu CS36 przeprowadzono stratyfikację ze względu na płeć.

Wyjściowe wartości dotyczące liczby nocnych mikcji różniły się między badaniami włączonymi do analizy.

We wszystkich badaniach oceniano liczbę nocnych mikcji, a ich homogeniczność w zakresie okresu oceny tego punktu końcowego została oceniona jako wysoka.

W przypadku większości punktów końcowych stwierdzono wysoką homogeniczność badań CS40 i CS41. Należy jednak pamiętać, że badania te dotyczyły różnych płci i różnych dawek leków, stąd wyniki metaanaliz powyższych badań należy oceniać z ostrożnością, mając na uwadze wyniki uzyskane odrębnie w populacji mężczyzn i kobiet.

Metaanaliza wyników w zakresie zmiany czasu nieprzerwanego snu, liczby nocnych mikcji i objętości diurezy nocnej była możliwa dla badań CS29 i CS36. Wnioskodawca ocenił jako badania wysoce homogeniczne również badania CS29/CS31, CS40, CS41 w przypadku możliwości oceny odsetka pacjentów z hiponatremią.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy w tym zakresie.

Tabela 16. Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy

Cecha		Porównywane badania									
		CS29			CS36			CS40		CS41	
		DESMO 25 µg	DESMO 50 µg	BSC	DESMO 25 µg	DESMO 50 µg	BSC	DESMO 25 µg	BSC	DESMO 50 µg	BSC
Liczba chorych		152	148	156	22	21	23	133	128	119	142
Wiek	średnia (SD) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	59,5 (14,3)	60,1 (14,1)	60,8 (13,2)	60,8 (14,2)
	<65 lat	b/d	b/d	b/d	10 (45,5)	10 (47,6)	12 (52,2)	71 (53,4)	65 (50,8)	62 (52,1)	74 (52,1)
	≥65 lat	b/d	b/d	b/d	12 (54,5)	11 (52,4)	11 (47,8)	62 (46,6)	63 (49,2)	57 (47,9)	68 (47,9)
Liczba nocnych mikcji (średnia)		3,35 (1,32)	3,39 (1,07)	3,27 (1,16)	2,45 (0,45)	2,29 (0,44)	2,16 (0,26)	2,84 (0,9)	2,88 (0,8)	2,88 (0,86)	2,90 (0,81)
Punkty końcowe											
Liczba nocnych mikcji, średnia (SD)		3,35 (1,32)	3,39 (1,07)	3,27 (1,16)	2,45 (0,45)	2,29 (0,44)	2,16 (0,26)	2,84 (0,9)	2,88 (0,8)	2,88 (0,86)	2,90 (0,81)
Czas do pierwszej nocnej mikcji, średnia (SD) [minuty]		Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	147 (57)	143 (58)	146 (53)	147 (58)
Objętość moczu oddanego w ciągu nocy, średnia (SD) [ml]		Bd	Bd	Bd	613 (182)	636 (212)	635 (211)	627 (328)	607 (338)	607 (325)	620 (313)
Liczba chorych z nocną poliurią, n (%)		139 (91,4)	135 (91,2)	142 (91,0)	Bd	Bd	Bd	117 (88,0)	114 (89,1)	100 (84,0)	127 (89,4)
Liczba nocnych mikcji (zmiana)		po 1 mies. i 12 mies.			po 1 mies.			po 3 mies.		po 3 mies.	
Nokturia nieuciążliwa (odsetek)		X			X			3 mies.		3 mies.	
Odpowiedź na leczenie ≥33% (odsetek)		po 1 i 12 mies.			X			po 3 mies.		po 3 mies.	
Odpowiedź na leczenie ≥50% (odsetek)		po 12 mies.			X			po 3 mies.		po 3 mies.	
Odpowiedź na leczenie ≥66% (odsetek)		X			X			po 3 mies.		po 3 mies.	
Odpowiedź na leczenie ≥75% (odsetek)		X			X			po 3 mies.		po 3 mies.	
Odpowiedź na leczenie 100% (odsetek)		X			X			po 3 mies.		po 3 mies.	
Czas nieprzerwanego snu (zmiana)		1 mies. 12 mies.			1 mies.			3 mies.		3 mies.	
Objętość diurezy nocnej (zmiana)		1 mies.			1 mies.			3 mies.		3 mies.	
Objętość diurezy całkowitej (zmiana)		1 mies.			X			3 mies.		3 mies.	
Wskaźnik diurezy nocnej (zmiana)		X			1 mies.			X		X	
Jakość życia (zmiana)		X			X			3 mies.		3 mies.	
Jakość snu (zmiana)		X			X			3 mies.		3 mies.	
WPAI (zmiana)		X			X			3 mies.		3 mies.	
Profil bezpieczeństwa (odsetek)		po 1 mies.			X			3 mies.		3 mies.	
Ocena hiponatremii (odsetek)		po 1 mies. po 3 mies. po 36 mies. zmiana po 1 mies.			X			po 3 mies.		po 3 mies.	

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

Poniżej zamieszczono opis kwestionariuszy i niektórych współczynników ocenianych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Kwestionariusze i niektóre współczynniki wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Nazwa kwestionariusza/współczynnika	Opis kwestionariusza/współczynnika	Definicja poprawy
Kwestionariusz N-QoL	Kwestionariusz N-QoL (ang. Nocturia Quality of Life Questionnaire) służy do oceny jakości życia chorych na nokturie. Oprócz ogólnej oceny jakości życia, umożliwia ocenę: objawów związanych z nokturią, jakości snu oraz energii w ciągu dnia. Kwestionariusz składa się z 13 pytań ocenianych w skali od 1 (bardzo źle) do 4 (bardzo dobrze). Uzyskane dane poddaje się transformacji wedle standardowej skali (do 100). Za klinicznie istotną różnicę uznaje się wartość wynoszącą w przybliżeniu pięć punktów w ciągu trzymiesięcznego leczenia.	Wyższy wyn k oznacza wyższą jakość życia
Kwestionariusz WPAI	WPAI (ang. work productivity and activity impairment) to kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej składający się z 7 pytań. Umożliwia ocenę 4 obszarów związanych z życiem zawodowym: <ul style="list-style-type: none"> absenteizmu (ang. absenteeism) definiowanego jako procent utraconego czasu pracy, prezenteizmu (ang. presenteeism) definiowanego jako procent czasu bezproduktywnie spędzonego w pracy, pogorszenia wydajności, spadku aktywności życiowej. 	Niższy wyn k oznacza wyższą wydajność zawodową i aktywność życiową
Samodzielna ocena jakości snu	Samodzielna ocena jakości snu polegała na ocenie w skali od 1 do 10 (gdzie 1 oznacza – bardzo źle, a 10 – bardzo dobrze) (skala VAS) 3 pytań dotyczących: <ul style="list-style-type: none"> samopoczucia w momencie wypełniania kwestionariusza (Jak się teraz czujesz?), uczucia wypoczęcia w momencie wypełniania kwestionariusza (Jak wypoczęty się czujesz?), jakości snu ostatniej nocy (Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?). 	Wyższy wyn k oznacza lepszą jakość snu
Odpowiedź na leczenie	Odsetek chorych, u których zaobserwowano co najmniej 33% (lub 50% lub 66% lub 75% lub 100%) redukcję średniej liczby nocnych mikcji względem wartości początkowych. Ocena na podstawie 3 kolejnych dni z dzienniczka mikcji. Minimalna istotna klinicznie zmiana to redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$.	Większa redukcja nocnych mikcji oznacza większą poprawę
Ocena bezpieczeństwa – hiponatremia	Hiponatremia jest zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania w przypadku stosowania desmopresyny. Stężenie sodu we krwi nieprzekraczające 125 mmol/l, 126 – 129 mmol/l, 130-134 mmol/l wskazuje odpowiednio na ciężką, umiarkowaną i łagodną hiponatremię.	Za klinicznie istotną uznaje się hiponatremię ciężką i umiarkowaną

N-QoL –swoisty dla nokturii kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Nocturia Quality of Life Questionnaire), WPAI – kwestionariusz służący do oceny pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej (ang. work productivity and activity impairment)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wpływu jakości badań na wyniki uzyskiwane w poszczególnych punktach końcowych w skali GRADE.

Oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dokonano za pomocą skali Jadada, natomiast ryzyko błędu systematycznego za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki oceny przeprowadzone przez wnioskodawcę znajdują się w rozdziale 3.7.2, 3.7.3 oraz 7.4 AKL.

Badania CS29, CS49 i CS41 oceniono w skali Jadada na 4 na 5 możliwych do uzyskania punktów, gdyż w badaniach nie przedstawiono opisu metody randomizacji. Natomiast badanie CS 36 uzyskało 3 pkt.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny badań wg. Cochrane Collaboration. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	CS 29/31	C S36	CS 40	CS 41
Metoda randomizacji	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Oceniany element	CS 29/31	C S36	CS 40	CS 41
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie	Nieznane	Nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne czynniki	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w wymienionych w tabeli obszarach.

Jakość 3 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy” Cornu 2012, Ebell 2014, Sakalis 2017 została oceniona jako bardzo niska. Przegląd Han 2017 został oceniony jako przegląd o wysokiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 135 AKL wnioskodawcy):

- w badaniach włączonych do analizy nie wszyscy chorzy (około 85-91%) mieli nocną poliurię;
- część danych do analizy pozyskano z posterów konferencyjnych, które mogą się cechować niższą wiarygodnością względem publikacji pełnotekstowych;
- w badaniu CS29/CS31 randomizację przeprowadzono bez stratyfikacji względem płci chorych, co może rzutować na jakość wyników uzyskanych z wydzielonych podgrup kobiet i mężczyzn;
- w publikacjach Sand 2013 i Weiss 2013 nie przedstawiono szczegółów dotyczących miar rozrzutu podczas oceny średniej zmiany liczby nocnych mikcji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach CS 29/31 i CS36 stosowano desmopresynę w dawkach 10 µg, 25 µg, 50 µg lub 100 µg. Tym samym nie wszyscy pacjenci stosowali wnioskowane dawki leków. Ponadto celem badania CS 29/31 było ustalenie skuteczności desmopresyny w leczeniu nokturii w zależności od dawki oraz zbadanie różnic między płciami pod względem wrażliwości na desmopresynę.
- Włączone do analizy badania stanowiły próby kliniczne o krótkim horyzoncie czasowym (dla badań porównawczych – od 1 do 3 mies.), stąd wnioskowanie na ich podstawie na temat długotrwałej skuteczności stosowania desmopresyny w analizowanym wskazaniu nie jest możliwe.
- Ocena wydajności zawodowej i aktywności życiowej w badaniach CS40 i CS41 została przeprowadzona w niedużej populacji pacjentów (ok. 20% populacji (62-63 pacjentów w zależności od punktu końcowego) w badaniu CS40 była aktywna zawodowo, natomiast w badaniu CS41 1/3 populacji (70-72 pacjentów w zależności od punktu końcowego). Fakt włączenia do analizy powyższego parametru małych grup pacjentów może wpływać na brak osiągnięcia wystarczającej mocy testu, a tym samym uzyskania istotnych statystycznie różnic.
- Wątpliwości analityków Agencji budzi również fakt walidacji narzędzia N-QoL wykorzystanego w badaniach CS40 i CS41. Zgodnie z publikacją Holm-Larsen2014d kwestionariusz ten nie spełnia kryteriów walidacji FDA z 2009.
- W przeglądzie Ebell 2014 dokonano przeszukania tylko w jednej bazie: PubMed, stąd nie można uznać go za przegląd systematyczny.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 135 AKL wnioskodawcy):

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których można by odnieść wyniki uzyskane w badaniach eksperymentalnych do praktyki klinicznej;
- w badaniu CS36 uwzględniono dane dla podgrupy chorych liczącej poniżej 10, a kryteria włączenia do analizy zakładały włączenie badań powyżej 10 osób w grupie, dane te uwzględniono, ponieważ grupy przyjmujące DESMO (bez wydzielania podgrup) liczyły ponad 10 chorych, nie mniej jednak wykorzystane dane dla podgrupy należy traktować z ostrożnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dot. jakości życia pacjentów w badaniach CS40 i CS41 uzyskanych z ankiety przeprowadzonej w 1. miesiącu leczenia (dane dostępne w publikacji

FDA 2015), a jedynie w 3. miesiącu. Wyniki dla zmiany uzyskanej w 1 miesiącu leczenia wydają się istotne ze względu na fakt, iż są one miejscami rozbieżne z wynikami uzyskanymi po 3. miesiącach.

- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa desmopresyny w zakresie AE i SAE pochodzących z przedłużonej fazy badania C29/C31 oraz części szczegółowych danych zgodnych z klasyfikacją MedDRA w 1. miesiącu stosowania desmopresyny.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Przeżycie

Śmiertelność pacjentów została przedstawiona w ramach analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia – raportowana przez pacjentów

W dwóch badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy CS40 i CS41 oceniano jakość życia chorych m.in. w 3 miesiącu terapii za pomocą swoistego dla nokturii kwestionariusza N-QoL. Analiza została przeprowadzona post-hoc i uwzględniała dostosowanie względem wieku < 65 i ≥ 65 lat oraz liczby nocnych mikcji na początku badania. Analizy wyników dokonano z zastosowaniem analizy ANCOVA.

Analiza wyników wskazuje, iż stosowanie desmopresyny w miejsce placebo u kobiet i mężczyzn z nokturią może wpływać na istotną statystycznie poprawę jakości życia ogółem według kwestionariusza N-QoL po 3. mies. terapii.

W przypadku poszczególnych domen wchodzących w skład oceny jakości życia ogółem również uzyskano IS różnicę na korzyść wnioskowanej technologii względem placebo w populacji kobiet i mężczyzn łącznie (wynik metaanalizy). Należy zwrócić uwagę, iż zmiana w zakresie domeny związanej ze snem i energią w przypadku kobiet znajdowała się na granicy istotności.

Globalna ocena jakości życia w grupie kobiet nie różniła się IS w porównaniu z placebo. Natomiast ocena porównawcza w populacji męskiej wykazała IS wyższe korzyści związane z terapią desmopresyną. Metaanaliza powyższych danych nie wykazała jednak istotnego statystycznie wpływu stosowania desmopresyny na ocenę ogólną jakości życia u pacjentów obu płci.

Należy wskazać, iż w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników uzyskanych z ankiety przeprowadzonej w 1. miesiącu leczenia (dane dostępne w publikacji FDA 2015), a jedynie w 3. miesiącu. Z jednej strony jest to uzasadnione faktem, iż okres 3 miesięcy stanowi najdłuższy okres obserwacji. Jednakże zgodnie z publikacją FDA 2015 w 1. miesiącu terapii nie zaobserwowano IS różnic w zakresie jakości życia kobiet (jakość życia ogółem p=0,659; sen i energia p=0,818; objawy p=0,566) stosujących desmopresynę w porównaniu do placebo. Różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii po 1. miesiącu uzyskano jedynie w populacji męskiej w zakresie wyników jakości życia ogółem (p=0,015), a w niej domeny dotyczącej snu i energii (p=0,0041) oraz oceny ogólnej (p=0,0147).

Tabela 19. Analiza skuteczności DESMO vs BSC – jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza N-QoL (pkt) po 3 miesiącach terapii[#]

Badanie (publikacja) ^A	Płeć	DESMO		BSC		MD (95%CI)**	P
		Średnia skorygowana zmiana	N*	Średnia skorygowana zmiana	N*		
Jakość życia ogółem (pytania 1-11) (domena dot. snu i energii + domena dotycząca objawów)							
CS40 (Stand 2013, FDA 2015)	K	27,2	133	21,3	128	5,34 (0,76; 9,92)	0,02
CS41 (Weiss 2013, FDA 2015)	M	18,4	103	13,9	127	4,49 (0,24; 8,74)	0,039
METAANALIZA – model efektów stałych	K+M	Bd	236	Bd	255	4,88 (1,76; 8,00)	0,002
Domena dotycząca snu i energii w ciągu dnia (pyt. 1-7)							
CS40 (Stand 2013, FDA 2015)	K	27,53	133	22,63	128	4,90 (0,06; 9,75)	0,05
CS41 (Weiss 2013,	M	18,67	103	12,56	127	6,11 (1,42; 10,80)	0,011

Badanie (publikacja) [^]	Płeć	DESMO		BSC		MD (95%CI)**	P
		Średnia skorygowana zmiana	N*	Średnia skorygowana zmiana	N*		
FDA 2015)							
METAANALIZA – model efektów stałych	K+M	bd	236	Bd	255	5,52 (2,16; 8,89)	0,001
Domena dotycząca objawów (pyt. 8-11)							
CS40 (Stand 2013, FDA 2015)	K	26,96	133	21,27	128	5,69 (0,72; 10,65)	0,03
CS41 (Weiss 2013, FDA 2015)	M	18,13	103	15,2	127	2,92 (-1,58; 7,42)	0,20
METAANALIZA – model efektów stałych	K+M	Bd	236	Bd	255	4,17 (0,84; 7,51)	0,01
Ocena ogólna (pyt. 12-13)							
CS40 (Stand 2013, FDA 2015)	K	13,47	133	12,21	128	1,26 (-2,97; 5,49)	0,56
CS41 (Weiss 2013, FDA 2015)	M	10,70	103	3,49	127	7,21 (3,42; 11,00)	0,0002
METAANALIZA – model efektów zmiennych	K+M	Bd	236	Bd	255	4,31 (-1,51; 10,14)	0,15

*Liczba pacjentów poddanych analizie

**Wartości podane w publikacjach

[^]Wnioskodawca wskazał, iż dane dotyczące jakości życia ogółem pochodzą z abstraktu konferencyjnego Holm-Larsen 2014. Niemniej analitycy Agencji nie odnaleźli powyższych danych w cytowanej publikacji. Adekwatne dane wejściowe do analizy znajdują się natomiast w publikacji FDA 2015.

[#]wyniki zostały przeskalowane do wartości 0-100

Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Ocenę skuteczności terapii desmopresyną względem placebo oceniono w zakresie: oceny liczby nocnych mikcji i odpowiedzi na leczenie. Wyniki przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji: 1 i 3 miesięcy.

Ocena liczby nocnych mikcji

Metaanalizy badań obejmujących 3 miesiące i 1 miesiąc obserwacji wykazały IS przewagę desmopresyny nad BSC w zakresie zmniejszenia liczby nocnych mikcji w populacji kobiet i mężczyzn łącznie. Wyniki badania CS29 dotyczące populacji mężczyzn leczonych przez okres miesiąca nie są jednak w tym zakresie spójne – w tym przypadku nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Zauważyć należy, iż terapia BSC również prowadzi do znacznej redukcji liczby nocnych mikcji, stąd różnica pomiędzy technologią wnioskowaną a BSC pomimo IS jest niewielka: -0,22 u kobiet i -0,37 u mężczyzn dla pierwszorzędnego pkt. końcowego.

Tabela 20. Analiza skuteczności DESMO vs BSC – liczba nocnych mikcji – zmienne ciągłe

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	DESMO		BSC		MD (95%CI)	P
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba nocnych mikcji									
CS40 (Stand 2013)	K	Zmiana liczby nocnych mikcji* (I rzędowy punkt końcowy)	3	-1,46 (bd)	133	-1,24 (bd)	128	-0,22 (-0,42; -0,02)	0,028
CS41 (Weiss 2013)	M			-1,25 (bd)	119	-0,88 (bd)	142	-0,37 (-0,57; -0,17)	0,0003
METAANALIZA – model efektów stałych	K+M			Bd	252	Bd	270	-0,29 (-0,43; -0,16)	<0,0001
CS40 (Stand 2013, FDA 2015)	K	Zmiana liczby nocnych mikcji** (II rzędowy pkt. Końcowy)		-1,59 (bd)	132	-1,29	128	-0,30 (-0,54; -0,07)	0,010
CS41 (Weiss 2013, FDA)	M			-1,29 (bd)	119	-1,00	142	-0,29 (-0,52; -0,06)	0,013

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	DESMO		BSC		MD (95%CI)	P
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
2015)									
METAANALIZA – model efektów stałych	K+M			Bd	251	Bd	270	-0,29 (-0,46; -0,13)	0,0005
CS29 (Wiess 2012)	K	Zmiana liczby nocnych mikcji	1	-1,22 (1,06)	65	-0,88 (1,01)	66	-0,34 ^{^^} (-0,69; 0,01)	0,060 [#]
CS29 (FDA 2015)								-0,40 (-0,731; -0,063)[^]	0,020
CS29 (Wiess 2012)	M			-1,13 (1,3)	77	-0,84 (1,09)	90	-0,29 ^{^^} (-0,66; 0,08)	0,117 [#]
CS29 (FDA 2015)								-0,15 (-0,483; 0,184) [^]	0,378
CS36 (Yamaguchi 2013)	K			-1,81 (0,73)	9	-1,12 (0,50)	11	-0,69 (-1,25; -0,13)	0,021
	M			-1,43 (0,47)	10	-0,17 (1,09)	11	-1,26 (-1,97; -0,55)	0,003
METAANALIZA – model efektów zmiennych	K+M			Bd	161	Bd	178	-0,55 (-0,90; -0,19)	0,002
	K			Bd	74	Bd	77	-0,44 (-0,74; -0,14)	0,004
	M			Bd	87	Bd	101	-0,73 (-1,67; 0,22)	0,130

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

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

[^] wyniki z publikacji – analiza oparta na modelu liniowym dostosowanym względem wieku, obecności/braku nocnej poliurii i liczby nocnych mikcji na początku badania

^{^^}dane uwzględnione w metaanalizie

[#]obliczenia własne analityków agencji

W badaniach CS40 i CS41 oceniono również iloraz szans redukcji liczby nocnych mikcji do <2, co odpowiada nokturii nieuciążliwej. Zarówno metaanaliza wyników badań dla obu płci, jak i wyniki poszczególnych badań wykazały istotną statystycznie większą szansę redukcji liczby nocnych mikcji (u kobiet o 59%, natomiast u mężczyzn o 88%) do ilości mniejszej niż 2 w okresie 3 miesięcy.

Tabela 21. Analiza skuteczności DESMO vs BSC – redukcja liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa)

Badanie (publikacja)	Płeć	n/N (%)		OR (95%CI)	P
		Desmopresyna	BSC		
CS40	K	Bd	Bd	1,59 (1,02; 2,48)*	0,037
CS41	M	Bd	Bd	1,88 (1,25; 2,86)*	0,0019
METAANALIZA – model efektów zmiennych	K+M	Bd	Bd	1,74 (1,28; 2,36)	0,0004

*dane odczytane z wykresu

- Faza przedłużona badania SC29 – badanie jednoramienne

Przedłużona faza badania CS29, w której wszyscy pacjenci otrzymywali desmopresynę potwierdziła wyniki uzyskane w badaniach porównawczych i wykazała utrzymującą się redukcję liczby mikcji u pacjentów w okresie 12 miesięcy obserwacji średnio o 1,7 mikcji (tabela 11 str. 69 AKL wnioskodawcy). Należy jednak zwrócić uwagę na duże odchylenia standardowe od uzyskanych wartości, co świadczy o znacznej rozbieżności wyników uzyskiwanych u indywidualnych pacjentów.

Odpowiedź na leczenie

W badaniach CS29, CS40 i CS41 przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie. Analiza otrzymanych danych wykazała, iż desmopresyna w porównaniu z placebo wpływa na zwiększenie szansy redukcji średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ i o $\geq 50\%$ zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść desmopresyny w zakresie szansy redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 66\%$, $\geq 75\%$ i 100% uzyskano jedynie w przypadku mężczyzn.

Tabela 22. Analiza skuteczności – prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	Okres obs. (mies.)	DESMO		BSC		OR (95% CI)***	p***
				Prawdopodobieństwo (szansa)	N	Prawdopodobieństwo (szansa)	N		
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$)									
CS40 (Sand 2013)	K	I-rzędowy punkt końcowy Odpowiedź na leczenie*	3	0,76 (3,23)	133	0,64 (1,75)	128	1,85 (1,19; 2,86)	0,006###@
CS41 (Weiss 2013)	M	Odpowiedź na leczenie*		0,67 (2,01)	119	0,50 (1,02)	142	1,98 (1,32; 2,96)	0,0009##
CS40 (Sand 2013)	K	II-rzędowy punkt końcowy Odpowiedź na leczenie**		0,79 (3,84)	132	0,69 (2,22)	128	1,73 (0,98; 3,05)	0,059
CS41 (Weiss 2013)	M	Odpowiedź na leczenie**		0,66 (1,98)	119	0,54 (1,15)	142	1,72 (1,03; 2,87)	0,039
CS29 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie@@	1	0,62 (bd)	65	0,42 (bd)	66	2,34 (1,154; 4,848)	0,0197
	M			0,48 (bd)	77	0,50 (bd)	90	0,90 (0,484; 1,668)	0,7375
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 50\%$)									
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie*	3	0,59 (1,45)	133	0,48 (0,91)	128	1,60 (1,06; 2,41)	0,0244
CS41 (FDA 2015)	M			0,48 (0,92)	119	0,34 (0,51)	142	1,82 (1,21; 2,75)	0,0041
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 66\%$)									
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie*	3	0,36 (0,56)	133	0,29 (0,42)	128	1,35 (0,87; 2,09)	0,1775
CS41 (FDA 2015)	M			0,24 (0,31)	119	0,15 (0,17)	142	1,83 (1,12; 2,98)	0,0151
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 75\%$)									
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie*	3	0,24 (0,31)	133	0,19 (0,24)	128	1,28 (0,79; 2,07)	0,3204
CS41 (FDA 2015)	M			0,15 (0,17)	119	0,07 (0,08)	142	2,11 (1,12; 3,96)	0,0206
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o 100%)									
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie*	3	0,07 (0,07)	133	0,05 (0,05)	128	1,38 (0,69; 2,77)	0,3654
CS41 (FDA 2015)	M			0,04 (0,05)	119	0,01 (0,01)	142	4,00 (1,42; 11,26)	0,0086

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

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

***przedstawione w publikacji

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

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

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

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

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

Wnioskodawca dokonał również analizy częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Uzyskane dane potwierdziły skuteczność desmopresyny w zakresie redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ w okresie 3 miesięcy. Natomiast wyniki metaanalizy wyników uzyskanych w badaniu CS29 (miesięczny okres obserwacji) nie wykazały różnic IS. Powyższą niespójność wyników wnioskodawca wytłumaczył dużym efektem placebo obserwowanym w początkowej fazie badań. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść wnioskowanej interwencji w populacji kobiet i mężczyzn łącznie (metaanaliza badań) uzyskano również w redukcji średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 50\%$, $\geq 65\%$ i $\geq 75\%$. Warto jednak zwrócić uwagę, iż analiza wyników pojedynczych badań tj.: odrębnie dla kobiet i mężczyzn nie jest w pełni zgodna z wynikami metaanaliz. Otóż wyniki badania CS40 w przypadku populacji kobiet nie potwierdzają wyników przeprowadzonych metaanaliz, gdyż nie uzyskano w nim istotności statystycznej dla różnic w redukcji średniej liczby mikcji o $\geq 50\%$, $\geq 65\%$ i $\geq 75\%$. W populacji mężczyzn natomiast nie osiągnięto IS różnicy w zakresie redukcji średniej liczby mikcji o $\geq 65\%$.

Tabela 23. Analiza skuteczności – częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	Okres obs. (mies.)	DESMO		BSC		OR (95% CI) p*	RD (95% CI) p*	NNT (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$)										
CS40 (Sand 2013)	K	I-rzędowy punkt końcowy Odpowiedź na leczenie	3	101 (75,9)	133	82 (64,1)	128	1,77 (1,03; 3,03) 0,037	0,12 (0,01; 0,23) 0,035	9 (5; 100)
CS41 (Weiss 2013)	M			80 (67,2)	119	71 (50,0)	142	2,05 (1,24; 3,40) 0,005	0,17 (0,05; 0,29) 0,004	6 (4; 20)
METAANALIZA	K+M			181 (71,8)	252	153 (56,7)	270	1,91 (1,33; 2,77) 0,0005	0,15 (0,06; 0,23) 0,0004	7 (5; 17)
CS40 (Sand 2013)	K	II-rzędowy punkt końcowy Odpowiedź na leczenie		104 (78,8)	132	88 (68,8)	128	1,69 (0,96; 2,96) 0,067	0,10 (-0,01; 0,21) 0,21	-
CS41 (Weiss 2013)	M			79 (66,4)	119	77 (54,2)	142	1,67 (1,01; 2,76) 0,047	0,12 (0,004; 0,24) 0,043	9 (5; 250)
METAANALIZA	K+M			183 (72,9)	251	165 (61,1)	270	1,68 (1,15; 2,44) 0,007	0,11 (0,03; 0,19) 0,006	10 (6; 34)
CS29 (Weiss 2012)	K	Odpowiedź na leczenie	1	40 (61,5)	65	28 (42,4)	66	2,17 (1,08; 4,37) 0,03	0,19 (0,02; 0,36) 0,026	6 (3; 50)
	M			37 (48,1)	77	45 (50,0)	90	0,93 (0,50; 1,70) 0,802	-0,02 (-0,17; 0,13) 0,802	-
METAANALIZA	K+M			77 (54,2)	142	73 (46,8)	156	1,39 (0,60; 3,21) 0,44	0,08 (-0,12; 0,29) 0,43	-
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 50\%$)										
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie	3	78 (58,6)	133	61 (47,7)	128	1,56 (0,95; 2,54) 0,076	0,11 (-0,01; 0,23) 0,074	-

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	Okres obs. (mies.)	DESMO		BSC		OR (95% CI) p*	RD (95% CI) p*	NNT (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N			
CS41 (FDA 2015)	M			57 (47,9)	119	48 (33,8)	142	1,80 (1,09; 2,97) 0,021	0,14 (0,02; 0,26) 0,02	8 (4; 50)
METAANALIZA	K+M			135 (53,6)	252	109 (40,4)	270	1,67 (1,18; 2,37) 0,004	0,13 (0,04; 0,21) 0,004	8 (5; 25)
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥66%)										
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie	3	48 (36,1)	133	37 (28,9)	128	1,39 (0,83; 2,34) 0,216	0,07 (-0,04; 0,19) 0,214	-
CS41 (FDA 2015)	M			29 (24,4)	119	21 (14,8)	142	1,86 (0,99; 3,47) 0,052	0,10 (-0,0009; 0,19) 0,052	-
METAANALIZA	K+M			77 (30,6)	252	58 (21,5)	270	1,56 (1,05; 2,33) 0,03	0,08 (0,01; 0,16) 0,03	13 (7; 100)
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥75%)										
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie	3	32 (24,1)	133	24 (18,8)	128	1,37 (0,76; 2,49) 0,297	0,05 (-0,05; 0,15) 0,294	-
CS41 (FDA 2015)	M			18 (15,1)	119	10 (7,0)	142	2,35 (1,04; 5,32) 0,04	0,08 (0,004; 0,16) 0,039	13 (7; 250)
METAANALIZA	K+M			50 (19,8)	252	34 (12,6)	270	1,66 (1,03; 2,68) 0,04	0,07 (0,001; 0,13) 0,004	15 (8; 1000)
Odpowiedź na leczenie (redukcja średniej liczby nocnych mikcji o 100%)										
CS40 (FDA 2015)	K	Odpowiedź na leczenie	3	9 (6,8)	133	6 (4,7)	128	1,48 (0,51; 4,27) 0,473	0,02 (-0,04; 0,08) 0,469	-
CS41 (FDA 2015)	M			5 (4,2)	119	1 (0,7)	142	6,18 (0,71; 53,69) 0,098	0,03 (-0,004; 0,07) 0,076	-
METAANALIZA	K+M			14 (5,6)	252	7 (2,6)	270	2,10 (0,83; 5,29) 0,11	0,03 (-0,01; 0,06) 0,11	-

*obliczenia analityków Agencji

- Faza przedłużona badania SC29 – badanie jednoramienne

W przedłużonej fazie badania C29/C31 w okresie ok. 12 miesięcy redukcja średniej liczby nocnych mikcji o ≥ 33% wystąpiła u 87,5% kobiet i 62,5% mężczyzn. Natomiast redukcja o ≥ 50% u 45% kobiet i 46% mężczyzn.

Pozostałe punkty końcowe

Czas nieprzerwanego nocnego snu

Czas nieprzerwanego nocnego snu (ang. First Undisturbed Sleep Period) w badaniach CS40, CS41, CS29 i CS36 oceniano jako czas, który upłynął od momentu udania się do łóżka na nocny wypoczynek w celu snu do pierwszej mikcji lub do obudzenia się rano, jeśli nie wystąpił epizod nocnej mikcji. Oceny w badaniach dokonano na podstawie 3 kolejnych dni z dzienniczka mikcji.

Wyniki badań CS40 i CS41, w których czas obserwacji wynosił 3 miesiące wykazały IS różnicę na korzyść desmopresyny vs BSC w zakresie wydłużenia czasu nieprzerwanego pierwszego snu (w badaniach przeprowadzono jednozmienną analizę wariancji zmiany względem wartości początkowych dostosowaną

względem wieku (< 65, ≥ 65 lat) i liczby nocnych mikcji na początku badania) zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet. Długość snu uległa wydłużeniu o ok. 49 minut u kobiet i 39 minut u mężczyzn.

Wyniki badań o krótszym, miesięcznym okresie obserwacji – CS29 i CS36 nie były jednoznaczne. W badaniu CS36 nie uzyskano bowiem istotności statystycznej dla różnicy w czasie snu u kobiet leczonych desmopresyną i BSC, natomiast według obliczeń wnioskodawcy brak istotności statystycznej mógł również dotyczyć różnicy w czasie snu mężczyzn w badaniu CS29 (według autorów badania wynik był IS na korzyść desmopresyny). Powyższe niepewności wnioskodawca tłumaczył początkowym efektem terapeutycznym w grupach BSC.

- Faza przedłużona badania SC29 – badanie jednoramienne

Wnioskodawca przedstawił również wyniki długookresowej obserwacji wynoszącej ok. 12 mies., pochodzące z fazy przedłużonej badania CS29/CS31, w której wszyscy pacjenci przyjmowali desmopresynę. Średnia zmiana czasu nieprzerwanego snu wyniosła w badaniu 152 minuty (SD = 119) w populacji kobiet (N = 38) i 108 minut (SD = 115) w populacji mężczyzn (N = 43).

Ocena diurezy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę skuteczności desmopresyny vs BSC w zakresie oceny diurezy (oceniano 3 parametry: objętość diurezy nocnej, objętość diurezy całkowitej i wskaźnik diurezy nocnej). Szczegółowe wyniki zaprezentowano w rozdziale 3.9.4 AKL wnioskodawcy.

- Objętość diurezy całkowitej

Stosowanie desmopresyny w badaniu CS29 przez miesiąc wpłynęło na IS zmniejszenie objętości diurezy całkowitej u kobiet, natomiast różnica uzyskana w grupie mężczyzn nie była IS. Metaanaliza uzyskanych wyników wykazała IS wyższość wnioskowanej technologii nad BSC. Niemniej wyniki dwóch badań CS40 i CS41 nie wykazały IS różnicy w zakresie zmiany objętości diurezy całkowitej u kobiet i mężczyzn w okresie 3 miesięcy.

- Objętość diurezy nocnej

Objętość diurezy nocnej zdefiniowano jako objętość moczu oddanego nocą, włącznie z pierwszą poranną mikcją. Metaanaliza wyników badań wykazała, iż zmniejszenie objętości diurezy nocnej zarówno w 3 miesięcznym, jak i miesięcznym okresie obserwacji było IS większe w grupie mężczyzn i kobiet stosujących desmopresynę (w odniesieniu do wyników pojedynczych badań należy zauważyć, iż tylko w jednym badaniu CS36, dotyczącym kobiet nie uzyskano istotności statystycznej dla otrzymanej różnicy). Różnice uzyskiwane u kobiet wynosiły od ok. 84 ml do 221 ml, natomiast u mężczyzn od ok. 78 do 282 (wartość uzyskana w badaniu C36, obejmującym małą grupę pacjentów; uzyskany wynik charakteryzował się szerokim przedziałem ufności) ml.

- Wskaźnik diurezy nocnej

Wskaźnik diurezy nocnej oceniono w badaniu CS36 jako wielkość diurezy w ciągu nocy względem diurezy całkowitej. Wskaźnik ten uległ IS większej redukcji w okresie 1. miesiąca w grupie zarówno kobiet, jak i mężczyzn stosujących desmopresynę w porównaniu do grupy placebo.

Jakość snu i ocena pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące porównania skuteczności desmopresyny i BSC w zakresie poprawy jakości snu pacjentów oraz wydajności zawodowej i aktywności życiowej w 3. mies. terapii na podstawie wyników badań CS40 i CS41.

- Jakość snu

Metaanaliza wyników uzyskanych w badaniu CS40 dotyczącym kobiet i CS41 dotyczącym mężczyzn wykazała IS różnicę na korzyść technologii wnioskowanej w zakresie zmiany w uzyskiwanych odpowiedziach na następujące pytania: „Jak się teraz czujesz?“, „Jak wypoczęty się czujesz?“ i „Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?“. Należy również zauważyć, iż analiza danych odrębnie dla kobiet i mężczyzn nie wykazała IS różnic pomiędzy grupą stosującą desmopresynę i placebo w zakresie zmiany odpowiedzi na pytanie „Jak się teraz czujesz?“ w grupie kobiet, a u mężczyzn w zakresie pytania „Jaka była jakość twojego snu ostatniej nocy?“. Zaznaczenia wymaga, iż zmiana względem wartości wyjściowych uwzględniała wiek pacjentów (< 65 i ≥ 65 lat) oraz liczbę nocnych mikcji na początku badania.

- Kwestionariusz WPAI

W zakresie oceny wydajności zawodowej i aktywności życiowej w badaniach CS40 i CS41 oceniano 4 obszary związane z życiem zawodowym: absenteizm, prezenteizm, pogorszenie wydajności oraz spadek aktywności życiowej. Wyniki uzyskane w obszarze absenteizmu, prezenteizmu i pogorszenia wydajności pracy nie były jednoznaczne, jednakże nie wykazały IS różnic.

W przypadku zmian wyników dotyczących ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności desmopresyna okazała się IS skuteczniejsza niż placebo jedynie w grupie kobiet.

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa DESMO względem BSC została przeprowadzona w analizie wnioskodawcy na podstawie trzech badań włączonych do AKL: CS40, CS41 oraz CS29/S31. W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy nie uwzględniono wyników badania C36. Wyniki tego badania nie pozwalały na przedstawienie wyników bezpieczeństwa odrębnie dla populacji kobiet stosującej dawkę 25 µg desmopresyny i mężczyzn stosującej dawkę 50 µg. Wyniki przedstawione poniżej dotyczą populacji mężczyzn leczonych dawką 50 µg oraz kobiet leczonych dawką 25 µg, co jest zgodne z założeniami niniejszej analizy.

Śmiertelność

Metaanaliza wyników uzyskanych w badaniu CS29/S31 wykazała brak istotnych różnic między DESMO vs BSC w ocenie liczby zgonów. W badaniu CS29/S31 odnotowano wystąpienie 3 zgonów w grupie DESMO, tj. 2 mężczyzn leczonych dawką 50 µg i 1 kobiety przyjmującej dawkę 25 µg, przy czym w grupie BSC nie raportowano przypadków śmiertelnych. W badaniach CS40 oraz CS41 nie notowano wystąpienia zgonów.

Analitycy Agencji pragną zauważyć, iż zgodnie z wynikami pochodzącymi z badania CS31 znajdującymi się na stronie clinicaltrials.gov² oraz raportu FDA 2015 ogółem w badaniu zaraportowano zgony 4 pacjentów, tj. 2 mężczyzn leczonych dawką 50 µg, 1 mężczyzny leczonego dawką 25 µg oraz 1 kobiety stosującej dawkę 25 µg. Ponadto, u dwóch dodatkowych pacjentów po zakończeniu badania wystąpiły zdarzenia niepożądane, które były przyczyną śmierci. Badacze nie wykazali związku między stosowaniem DESMO a wystąpieniem powyżej wskazanych zgonów.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa DESMO vs BSC – częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Płeć	n/N (%)		OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		Desmopresyna	BSC		
Desmopresyna (50 µg)					
CS29/CS31	K	1/96 (1,0)	0/67 (0,0)	5,46 (0,10; 293,36) 0,40	0,01 (-0,02; 0,04) 5,22
	M	2/118 (1,7)	0/93 (0,0)	6,03 (0,37; 98,97) 0,21	0,02 (-0,01; 0,05) 0,26
METAANALIZA CS29/CS31	K+M	3/214 (1,4)	0/160 (0,0)	5,84 (0,59; 57,61) 0,13	0,01 (-0,01; 0,04) 0,21
Desmopresyna niezależnie od stosowanej dawki					
METAANALIZA CS29/CS31*	K+M	4/214 (1,2)**	0/160 (0,0)	5,92 (0,81; 43,12) 0,08	0,02 (0; 0,04) 0,12

*obliczenia Agencji dla populacji kobiet i mężczyzn niezależnie od stosowanej dawki

**w obliczeniach zastosowano metodę Peto

Zdarzenia niepożądane ogółem, możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem, ciężkie lub o ciężkim nasileniu

W badaniu CS29 w miesięcznym okresie obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść DESMO vs BSC w ocenie szansy wystąpienia działań niepożądanych ogółem – 5-krotnie większa szansa. W metaanalizie badań CS40/CS41 różnice nie były znamienne statystycznie.

W przypadku zdarzeń niepożądanych możliwe lub prawdopodobnie związanych z leczeniem w badaniach nie zaobserwowano istotnych różnic między ocenianymi grupami.

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00615836?sect=Xj430156#outcome13>

W badaniach CS29 stosowanie DESMO vs BSC wiązało się z ponad 5-krotnie i 14-krotnie wyższą szansą wystąpienia odpowiednio ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w grupie DESMO. Natomiast metaanaliza badań o dłuższym okresie obserwacji (3 mies.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Należy zwrócić uwagę na znaczne rozbieżności w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących desmopresynę w badaniu CS29 a badaniami CS40/41. W badaniach pacjenci byli w zbliżonym wieku. Nie jest znany natomiast odsetek pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi, które mogłyby mieć wpływ na częstość występowania niektórych zdarzeń. Przyczyna powyższych różnic pozostaje jednak trudna do zidentyfikowania.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa stosowania DESMO vs BSC w skumulowanej (metaanaliza) w populacji kobiet i mężczyzn

Metaanaliza badań	Okres obserwacji (mies.)	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		Desmopresyna	BSC		
Działania niepożądane ogółem					
CS40/CS41	3	106/254 (41,7)	115/269 (42,8)	0,95 (0,67; 1,34) 0,76	-0,01 (-0,10; 0,07) 0,76
CS29	1	180/214 (84,1)	81/160 (50,6)	5,17 (3,20; 8,35) <0,00001	0,34 (0,24; 0,43) <0,00001
Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem					
CS40/CS41	3	49/254 (19,3)	37/269 (13,8)	1,51 (0,95; 2,42) 0,08	0,06 (-0,01; 0,12) 0,09
CS29	1	88/214 (41,1)	52/160 (32,5)	1,45 (0,94; 2,22) 0,09	0,09 (-0,01; 0,18) 0,09
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
CS40/CS41	3	4/254 (1,6)	3/269 (1,1)	1,13 (0,05; 28,34) 0,94	0,00 (-0,04; 0,05) 0,86
CS29	1	25/214 (11,7)	1/160 (0,6)	14,58 (2,77; 76,78) 0,002	0,11 (0,07; 0,16) <0,00001
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu					
CS40/CS41	3	3/254 (1,2)	5/269 (1,9)	0,64 (0,15; 2,65) 0,53	-0,01 (-0,03; 0,01) 0,53
CS29	1	36/214 (16,8)	2/160 (1,3)	13,20 (3,58; 48,70) 0,0001	0,16 (0,10; 0,21) <0,00001

Zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją MedDRA

Poniżej przedstawiono dane dla zdarzeń niepożądanych obserwowanych u co najmniej 5% pacjentów w badanych grupach łącznie. Wyniki dla hiponatremii przedstawiono w osobnej tabeli (bez względu na odsetek pacjentów, u których zdarzenie to wystąpiło), z podziałem na płeć, ze względu na fakt, iż jest to zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w przypadku terapii desmopresyną oraz na różnice w częstości występowania tego zdarzenia w zależności od płci.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grupach przyjmujących DESMO vs BSC w skumulowanej analizie wyników uzyskanych w populacji kobiet i mężczyzn biorących udział w badaniach CS40 oraz CS41. Do zdarzeń niepożądanych, które występowały NS częściej w grupie pacjentów stosujących DESMO w porównaniu z pacjentami stosującymi BSC należały: ból głowy, ból głowy możliwe lub prawdopodobnie związany z leczeniem, zakażenia dróg moczowych oraz spadek masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej.

Do zdarzeń występujących u co najmniej 5% pacjentów w grupie DESMO należały: ból głowy i zakażenia dróg moczowych.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA występujące u co najmniej 5% procent badanych pacjentów w skumulowanej (metaanaliza) w populacji kobiet i mężczyzn*

Metaanaliza	Punkt końcowy	DESMO	BSC	OR (95%CI)	RD (95%CI)
-------------	---------------	-------	-----	------------	------------

badan		n (%)	N	n (%)	N	P	P
Zaburzenia układu oddechowego							
METAANALIZA CS40/CS41	Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (2,0)	254	9 (3,3)	269	0,54 (0,18; 1,66) 0,28	-0,02 (-0,04; 0,01) 0,28
Zaburzenia układu nerwowego							
METAANALIZA CS40/CS41	Ból głowy	13 (5,1)	254	9 (3,3)	269	1,56 (0,65; 3,73) 0,32	0,02 (-0,02; 0,05) 0,31
METAANALIZA CS40/CS41	Ból głowy możliwie lub prawdopodobnie związany z leczeniem	8 (3,1)	254	5 (1,9)	269	1,69 (0,55; 5,23) 0,36	0,01 (-0,01; 0,04) 0,36
Zaburzenia żołądka i jelit							
METAANALIZA CS40/CS41	Suchość w ustach	10 (3,9)	254	11 (4,1)	269	0,97 (0,40; 2,33) 0,94	-0,001 (-0,03; 0,03) 0,94
METAANALIZA CS40/CS41	Suchość w ustach możliwie lub prawdopodobnie związana z leczeniem	10 (3,9)	254	10 (3,7)	269	1,08 (0,44; 2,65) 0,87	0,00 (-0,03; 0,04) 0,87
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
METAANALIZA CS40/CS41	Zakażenia dróg moczowych	10 (8,4)	254	10 (3,7)	269	1,94 (0,06; 64,54) 0,71	0,00 (-0,09; 0,09) 0,92
Zaburzenia w badaniach diagnostycznych							
METAANALIZA CS40/CS41	Spadek masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej	10 (4,1)	242	4 (1,5)	263	3,04 (0,94; 9,83) 0,06	0,02 (-0,03; 0,08) 0,35
METAANALIZA CS40/CS41	Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej	6 (2,5)	242	14 (5,3)	263	0,47 (0,18; 1,25) 0,13	-0,03 (-0,06; 0,01) 0,11

*Ze względu istotność wyniki dotyczące hiponatremii przedstawiono w osobnej tabeli

**Istotność różnicy odnotowano w ocenie częstości występowania zakażenia dróg moczowych w grupie mężczyzn na niekorzyść DESMO, 4,2% w grupie DESMO vs brak zakażeń w grupie BSC.

- Wyniki przedłużonej fazy badania CS29/CS31

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowych wyników z badania CS29/S31. W związku z tym w tabeli poniżej analitycy Agencji zaprezentowali skumulowane wyniki z badania CS29/31 (publikacja Juul 2013). Autorzy badania zaznaczyli, że wyniki w zakresie częstości i rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych były podobne do wyników uzyskanych w badaniach krótkookresowych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: suchość w ustach, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów raportowane w badaniu CS31 (Juul 2013).

Zdarzenie niepożądane	DESMO	
	Kobiety (%)	Mężczyźni (%)
Ból pleców	6	9
Zapalenie oskrzeli	8	5
Kaszel	8	5
Biegunka	5	2
Suchość w ustach	13	18
Refluks żołądkowo-przełykowy	6	3
Ból głowy	11	5
Nadciśnienie	12	7
Objawy grypowe	3	5
Bezsenność	5	4
Zapalenia nosogardła	10	7
Nudności	5	3
Ból gardła i przełyku	5	<1
Zapalenie zatok	10	7
Infekcje górnych dróg oddechowych	17	6
Zakażenie dróg moczowych	13	4

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – hiponatremia

W badaniach CS29, CS40 i CS41 nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkiej hiponatremii podczas 3-miesięcznego okresu obserwacji w populacji zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

Natomiast w zakresie umiarkowanej hiponatremii odnotowano prawie 7-krotnie większą szansę jej wystąpienia w populacji kobiet stosujących desmopresynę w porównaniu z BSC. W przypadku hiponatremii łagodnej, występowała ona prawie 6-krotnie częściej w populacji mężczyzn stosujących desmopresynę. W metaanalizie badań CS40 i CS41 również uzyskano wynik IS dla populacji kobiet i mężczyzn stosujących desmopresynę łącznie.

W badaniach CS40 i CS41 nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania hiponatremii, której związek z leczeniem jest możliwy lub prawdopodobny.

Metaanaliza wyników uzyskanych u kobiet i mężczyzn po 1 miesiącu (badanie CS29) wykazała natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią wnioskowaną a BSC w zakresie ciężkiej hiponatremii istotnej klinicznie. Natomiast w zakresie hiponatremii istotnej klinicznie parametr OR wskazywał na IS wyższą szansę jej wystąpienia w populacji stosującej desmopresynę, natomiast parametr RD nie osiągnął IS i wskazywał na niewielką różnicę. Wynik dla tego punktu końcowego został uznany przez wnioskodawcę za nieistotny statystycznie.

Wyniki badania CS29 (1 miesiąc obserwacji) umożliwiły przeprowadzenie analizy porównawczej częstości występowania hiponatremii różnego stopnia zaawansowania odrębnie w populacji kobiet i mężczyzn w wieku <65 lat i ≥65 lat (dane nieprzedstawione w tabeli w AWA, natomiast przedstawione w tabeli 26 w AKL wnioskodawcy). Wyniki analizy wykazały brak IS różnic w częstości występowania hiponatremii ciężkiej w populacji zarówno kobiet, jak i mężczyzn bez względu na wiek. W zakresie istotnej klinicznie (<130 mmol/l) hiponatremii nie zaobserwowano IS różnicy pomiędzy terapią desmopresyną a BSC w populacji kobiet w różnym wieku. Natomiast w przypadku mężczyzn odnotowano prawie 10-krotnie większą szansę wystąpienia istotnej klinicznie hiponatremii u pacjentów płci męskiej ≥65 r.ż. stosujących desmopresynę w porównaniu z BSC (OR (95% CI) = 9,75 (2,90; 32,79); RD (95% CI) = 0,11 (0,05; 0,17).

Tabela 28. Występowanie hiponatremii na podstawie badań CS29/S31, CS40, CS41

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	DESMO		BSC		OR (95%CI) p	RD (95%CI) p	NNH (95%CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
METAANALIZA (CS29, CS40 i CS41 – FDA 2015)	K	≤125 (ciężka hiponatremia)	0 (0,0)	214	1 (0,5)	191	0,12 (0,00; 6,09) 0,29* [^]	-0,01 (-0,02; 0,01) 0,46 [^]	-
	M		3 (1,4)	219	0 (0,0)	230	7,84 (0,81; 75,82)* 0,075	0,01 (-0,004; 0,03) 0,127	-
	K+M		2 (0,8)	254	0 (0,0)	269	n/o	0,01 (-0,01; 0,02) 0,29	-
METAANALIZA (CS29, CS40 i CS41 – FDA 2015)	K	126-129 (umiarkowana hiponatremia)	7 (3,3)	214	0 (0,0)	191	6,83 (1,53; 30,45) 0,012*[^]	0,03 (0,01; 0,06) 0,012[^]	33 (16; 100)
	M		1 (0,5)	219	0 (0,0)	230	7,77 (0,15; 392,03) 0,31* [^]	0,00 (-0,01; 0,02) 0,47 [^]	-
	K+M		3 (1,2)	254	0 (0,0)	269	n/o	0,01 (-0,02; 0,03) 0,51	-
METAANALIZA (CS29, CS40 i CS41 – FDA 2015)	K	130-134 (łagodna hiponatremia)	17 (7,9)	214	7 (3,7)	191	2,27 (0,92; 5,60) 0,08	0,04 (-0,002; 0,09) 0,06	-
	M		34 (15,5)	219	7 (3,0)	230	5,85 (2,54; 13,51) <0,001[^]	0,12 (0,07; 0,18) <0,001[^]	8 (5,14)
	K+M		20 (7,9)	254	4 (1,5)	269	5,63 (1,89; 16,72) 0,002	0,06 (0,03; 0,10) 0,0006	16 (10; 33)
METAANALIZA (CS40 i CS41)	K+M	Hiponatremia możliwe lub prawdopodobnie związana z leczeniem	5 (2,0)	254	1 (0,4)	269	3,92 (0,65; 23,57) 0,14	0,02 (-0,001; 0,04) 0,12	-
METAANALIZA (CS29)	K+M	Ciężka hiponatremia istotna klinicznie (≤125 mmol/l)	3 (0,8)	399	1 (0,2)	426	1,72 (0,07; 44,29) 0,74	0,01 (-0,01; 0,02) 0,45	-
		Hiponatremia istotna klinicznie	17 (4,3)	399	1 (0,2)	426	9,85 (2,32; 41,84) 0,002	0,03 (-0,02; 0,08) 0,18	-

Badanie (publikacja)	Płeć	Punkt końcowy	DESMO		BSC		OR (95%CI) p	RD (95%CI) p	NNH (95%CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
		(<130 mmol/l)							

*oszacowano metodą Peto, ^oszacowanie Agencji

- Wyniki przedłużonej fazy badania CS29/CS31

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono dane dot. częstości występowania hiponatremii na podstawie badania CS29/CS31 z 36 miesięcznego okresu obserwacji. Nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania hiponatremii przy długotrwałym stosowaniu desmopresyny.

Tabela 29. Wyniki badań długoterminowych dla oceny częstości występowania hiponatremii na podstawie badania CS29/CS31 z 36 miesięcznego obserwacji

Hiponatremia Stężenie Na we krwi [mmol/l]	Płeć	DESMO	
		n (%)	N*
≤125 (ciężka hiponatremia istotna klinicznie)	K	0 (0,0)	67
	M	1 (1,3)	78
126-129 (umiarkowana hiponatremia istotna klinicznie)	K	3 (4,5)	67
	M	8 (10,3)	78
130-134 (łagodna hiponatremia)	K	12 (17,9)	67
	M	24 (30,8)	78
≥135 (w granicach normy)	K	52 (77,6)	67
	M	45 (57,7)	78

*Liczba pacjentów przyjmujących stałą dawkę desmopresyny przez cały okres badania

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Noqturina

W ChPL Noqturina jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często wskazano suchość w ustach, natomiast jako często: hiponatremię, ból głowy, zawroty głowy, nudności oraz biegunkę. Zgodnie z wynikami badań najczęściej raportowano: suchość w ustach (13%), hiponatremię (3%), bólu głowy (3%) i zawroty głowy (2%).

Hiponatremię określono jako najpoważniejsze z obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem desmopresyny. Hiponatremia może powodować: ból głowy, nudności, wymioty, zmniejszenie stężenia sodu w surowicy, zwiększenie masy ciała, złe samopoczucie, ból brzucha, kurcze mięśni, zawroty głowy, splątanie, obniżenie poziomu świadomości i (w ciężkich przypadkach) drgawki oraz śpiączkę. Hiponatremia jest efektem działania przeciwdiuretycznego wynikającego ze zwiększonego wchłaniania zwrotnego wody w kanalikach nerkowych i osmotycznego rozcieńczenia osocza. U większości dorosłych pacjentów włączonych do badań klinicznych, hiponatremia występowała w ciągu pierwszych dni leczenia lub w związku ze zwiększeniem dawki. Wskazuje się, że ryzyko wystąpienia hiponatremii u kobiet jest większe, co może mieć związek z większą u kobiet niż u mężczyzn wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia hiponatremii można osiągnąć poprzez stosowanie odpowiednio zleconej mniejszej dawki oraz poprzez monitoring stężenia sodu w surowicy.

Jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania desmopresyny, ChPL Noqturina porusza następujące kwestie:

- terapia pacjentów w podeszłym wieku:
 - chorzy w podeszłym wieku, powinni zostać poddani badaniu lekarskiemu połączonemu z zebraniem wywiadu przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ nocny wielomocz może być objawem choroby sercowo-naczyniowej lub innego stanu związanego z retencją płynów. Jeśli występuje jakiegokolwiek podejrzenie współistnienia takiego stanu, nie zaleca się leczenia desmopresyną. Podaż płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed podaniem do 8 godzin po podaniu produktu leczniczego. Leczenie bez jednoczesnego ograniczenia podaży płynów może prowadzić do nadmiernej retencji wody w organizmie i (lub) hiponatremii z występowaniem lub bez występowania objawów (ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała, w ciężkich przypadkach drgawki).
 - u chorych w podeszłym wieku ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hiponatremii. U chorych w wieku 65 lat i starszych należy kontrolować stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym tygodniu leczenia (4-8 dzień po rozpoczęciu leczenia) i ponownie po jednym miesiącu po rozpoczęciu.
- przy dawce 50 mikrogramów kobiety są narażone na większe ryzyko wystąpienia hiponatremii niż mężczyźni. Dlatego ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących dawek specyficznych ze względu na płeć. Należy przerwać stosowanie, jeśli stężenie sodu w surowicy zmniejsza się poniżej poziomu dolnej granicy normy.

Desmopresynę należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami równowagi wodnej i (lub) elektrolitowej,
- leczonych lekami powodującymi nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, leki moczopędne, karbamazepina i niektóre leki przeciw cukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, zwłaszcza chloropropamid oraz w przypadku równoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- przyjmujących diuretyki tiazydowe lub pętlowe do leczenia nadciśnienia lub innych chorób nie związanych z retencją płynów,
- przyjmujących lit, w razie gdyby podanie desmopresyny w celu leczenia nokturii maskowało wczesny etap moczówki prostej pochodzenia nerkowego wywołanej przez lit.
- chorych na mukowiscydozę, chorobę wieńcową serca, nadciśnienie, przewlekłe choroby nerek i stan przedrzucawkowy.

Baza WHO

Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat przeszukania stron WHO (WHO Uppsala Monitoring Centre). Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 26 października 2018 r. odnaleźli dane na temat 7986 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia desmopresyną. Najczęstsze zdarzenia dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (1373), wśród których najwyższy odsetek stanowił ból głowy (304/1373, 22%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń metabolizmu i odżywiania (1353), z czego najwięcej stanowiły przypadki hiponatremii (1112/1353, 82%). Ponadto raportowano odpowiednio 1134 i 667 zgłoszeń z zakresu zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Nie odnaleziono danych dla wyszukiwania według nazwy produktu Noqturina.

Baza ADRR

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania zgłoszeń dot. reakcji niepożądanych w bazie ADRR z dnia 27.09.2017 r. W dniu 26.10.2018 analitycy Agencji dokonali aktualizacji wyszukiwania. Odnaleziono informację o 2093 zgłoszeniach raportowanych do października 2018 r. 49,1% zgłoszeń dotyczyło kobiet (1031/2093). Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 4417. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń metabolizmu i odżywiania (1079), zaburzeń układu nerwowego (817) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (434). W ramach kategorii zaburzeń metabolicznych odnotowano 960 przypadków wystąpienia hiponatremii. Nie odnaleziono danych dla wyszukiwania według nazwy produktu Noqturina.

EMA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Noqturina lub desmopresyny na stronie internetowej FDA.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono opis materiałów informacyjnych opublikowanych przez FDA w 2015 roku (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) będących przedmiotem dyskusji w procedurze rejestracyjnej produktu Nocdurna (desmopresyna w postaci podjęzykowej) w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem, czyli produktu analogicznego dla produktu Noqturina. Szczegóły dostępne w analizie wnioskodawcy w rozdz. 3.12.5., str. 125-128.

W związku z faktem, iż w wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono ostateczny raport oceny z 2017 roku (Multi-Disciplinary Review and Evaluation) dla powyższego produktu, zdecydowano o przedstawieniu najbardziej aktualnych i kompletnych informacji. Wskazanie rejestracyjne określono jako leczenie nokturii spowodowanej nocnym wielomoczem u dorosłych, którzy budzą się co najmniej 2 razy na dobę w celu oddania moczu. W niniejszej analizie weryfikacyjnej wskazanie wnioskowane/rejestracyjne jest węższe i obejmuje objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

W raporcie FDA przedstawiono m.in. wyniki dotyczące bezpieczeństwa uzyskane do sierpnia 2017 w postmarketingowych badaniach dla produktów firmy Ferring zawierających desmopresynę oraz dla produktu Nocdurna.

Według danych postmarketingowych dla produktu Nocdurna raportowano 28 zgłoszeń reakcji niepożądanych. 6 z 28 przypadków określono jako ciężkie, odpowiednio hiponatremia (4 przypadki), anuria (1 przypadek), drgawki (1 przypadek). Ogółem najczęściej notowano wystąpienie hiponatremii oraz braku skuteczności, odpowiednio 12 i 4 przypadków. Nie raportowano przypadku zgonu.

Dla zarejestrowanych produktów zawierających desmopresynę, wyniki oceny bezpieczeństwa były zgodne z dotychczas już znanym i opisanym profilem bezpieczeństwa. Ze względu na znaczenie skoncentrowano się na danych dotyczących hiponatremii. Ogółem raportowano 1214 zgłoszeń reakcji niepożądanych w przeprowadzonych badaniach postmarketingowych. Większość przypadków hiponatremii zgłaszano po zastosowaniu postaci donosowych desmopresyny (47%), tabletek (14%) oraz tabletek podjęzykowych (16%).

U pacjentów leczonych tabletkami podjęzykowymi (produkt Minirin Melt, dawki 60, 120, 240 mcg) raportowano ogółem 202 przypadki hiponatremii. Większość przypadków zgłaszano u dorosłych (129 przypadków), w tym przede wszystkim u starszych pacjentów powyżej 65. roku życia (91 przypadków). Większość przypadków określono (85%) jako ciężkie. Raportowano jedno wystąpienie zgonu u 1 pacjentki z hiponatremią podczas terapii częstomoczem z zastosowaniem desmopresyny (dawka 60 mcg). Przy czym, w leczeniu stosowano również leki przeciwdepresyjne oraz diuretyki wchodzące w interakcje z desmopresyną. Raportowano również 3 przypadki śpiączki ze współistniejącą hiponatremią.

U pacjentów leczonych tabletkami (produkty DDAVP, Minirin) raportowano ogółem 179 przypadków hiponatremii. Większość przypadków zgłaszano u dorosłych (155 przypadków), w tym przede wszystkim u starszych pacjentów powyżej 65. roku życia (106 przypadków). 61% przypadków określono jako ciężkie. Raportowano wystąpienie 1 zgonu.

W podsumowaniu raportu zawarto informacje, iż w oparciu o dostępne dowody w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Nocdurną u dorosłych pacjentów z nokturią spowodowaną nocnym wielomoczem, którzy oddają mocz dwa lub więcej razy na noc, FDA wskazuje, iż korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania, przy stosowaniu desmopresyny zgodnie z zaleceniami. W zakresie analizy bezpieczeństwa wystąpienie hiponatremii stanowi najbardziej znaczące ryzyko w leczeniu desmopresyną. U kobiet ryzyko wystąpienia hiponatremii jest większe niż u mężczyzn, z tego powodu zalecane dawkowanie wynosi 20 mikrogramów na dobę vs 50 mikrogramów u mężczyzn. FDA wskazuje, iż produkt Nocdurna będzie stosowany w różnicowanej dawce, szczególnie w starszej populacji pacjentów, leczonych prawdopodobnie na wiele współistniejących chorób i przyjmujących jednocześnie wiele leków, które mogą predysponować do hiponatremii. Z tego względu konieczne jest stosowanie się do specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności (Boxed Warning) w zakresie redukcji ryzyka ciężkiej hiponatremii.

URPL

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania informacji na stronie URPLWMiPB. Odnaleziono dokument opracowany w ramach procedury rejestracyjnej produktu Noqturina przedstawiający podsumowanie działań związanych z planem zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan) wydanym w 2016 roku (dane z okresu do 30 listopada 2015 r.).

Dla produktu Noqturina jako istotne zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem wskazano wystąpienie hiponatremii u chorych w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Pogorszenie istniejącej niewydolności serca u chorych z wyrównaną niewydolnością serca (przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca u chorych z wyrównaną niewydolnością serca) określono jako istotne potencjalne ryzyko. Dodatkowo wskazano na brak informacji na temat długotrwałego stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Jako istotne zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktami firmy Ferring zawierającymi desmopresynę wskazano wystąpienie hiponatremii z powodu zatrzymania wody, którą mogłoby także wywołać przedawkowanie oraz reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna. Zdarzenia zakrzepowe zostały określone jako inne istotne potencjalne ryzyko.

W związku z powyższym, w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wskazano na konieczność przeprowadzenia nieinterwencyjnego badania w zakresie oceny ryzyka hiponatremii oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią, leczonych produktem Noqturina oraz zgromadzenie danych długoterminowych u chorych w podeszłym wieku. Status badania określono jako w fazie planowania. Końcowy raport spodziewany jest w 2023 roku.

Dodatkowo w AKL wnioskodawca przedstawił podsumowanie informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku Nocurna (desmopresyna stosowana podjęzykowo) przedstawione w raporcie oceny opracowanym w ramach procedury rejestracyjnej (ang. Public Assessment Report) wydanym w 2015 roku przez Szwedzką Agencję ds. Leków. Wnioski w zakresie bezpieczeństwa są zbieżne z planem zarządzania ryzykiem przedstawionym powyżej.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Noqturina stosowanego w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych w porównaniu z BSC. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył do analizy 4 RCT, w których porównywano skuteczność desmopresyny stosowanej we wnioskowanych dawkach z BSC. Zdaniem analityków Agencji jako komparator dla produktu leczniczego Noqturina powinny również zostać rozpatrzone inne technologie, które są refundowane w innych wskazaniach, ale wpływają na zmniejszenie liczby nocnych mikcji, podobnie jak miało to miejsce w przeglądzie Han 2017.

W zakresie zmiany jakości życia ogółem mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza N-QoL po 3 mies. terapii w populacji kobiet i mężczyzn uzyskano wyniki IS na korzyść technologii wnioskowanej w porównaniu z BSC. Metaanaliza badań przeprowadzonych w populacji kobiet i mężczyzn nie wykazała natomiast różnicy IS w zakresie zmiany oceny ogólnej. Wyniki uzyskane w poszczególnych domenach nie były też jednoznaczne. Powyższe dane nie pozwalają na pewne stwierdzenie wyższości desmopresyny nad BSC w zakresie poprawy jakości życia pacjentów. Przede wszystkim mają one charakter eksploracyjny i stanowią wyniki analizy post-hoc. Brak jest również możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego I typu. Biorąc pod uwagę dane pochodzące z 1. miesiąca obserwacji, należy zauważyć, iż uzyskane wyniki są również rozbieżne w różnych punktach czasowych. Warto także zauważyć, iż różnice średnich, w których osiągnięto istotność statystyczną wskazywały na około 5 punktową różnicę pomiędzy wynikami uzyskanymi u pacjentów stosujących desmopresynę i BSC. W publikacji FDA 2015 zasugerowano, iż taka zmiana punktowa ma znaczenie kliniczne, gdyż w badaniach Yu 2006, Zhang 2011, Daneshgari 2010 wiązała się z wydłużeniem snu i zmniejszoną liczbą nocnych mikcji. Analitycy Agencji nie odnaleźli jednak wytycznych, ani publikacji, które jasno definiowałyby istotną klinicznie zmianę w wynikach kwestionariusza N-QoL.

Opinia analityków Agencji w tym zakresie jest spójna z opinią przedstawioną we francuskiej rekomendacji HAS 2017, gdzie wskazano, iż nie wykazano korzyści ze stosowania desmopresyny w zakresie poprawy jakości życia.

Metaanalizy badań obejmujących 3 miesiące i 1 miesiąc obserwacji wykazały IS przewagę desmopresyny nad BSC w zakresie zmniejszenia liczby nocnych mikcji w populacji kobiet i mężczyzn łącznie. Wyniki badania CS29

dotyczące populacji mężczyzn leczonych przez okres miesiąca nie są jednak w tym zakresie spójne – w tym przypadku nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic. Terapia BSC w badaniach również prowadziła do znacznej redukcji liczby nocnych mikcji. Tym samym różnice pomiędzy desmopresyną a BSC były nieznaczne. Podobne wnioski przedstawiono w rekomendacji refundacyjnej HAS z 2017 r., w której wskazano, iż osiągnięto niską efektywność w redukcji częstości oddawania moczu w porównaniu z placebo, bez znaczenia klinicznego.

W badaniach CS40 i CS41 i metaanalizie tych badań wykazano istotną statystycznie większą szansę redukcji liczby nocnych mikcji (u kobiet o 59%, natomiast u mężczyzn o 88%) do ilości mniejszej niż 2 w okresie 3 miesięcy. Przedłużona faza badania CS29, w której wszyscy pacjenci otrzymywali desmopresynę potwierdziła wyniki uzyskane w badaniach porównawczych i wykazała utrzymującą się redukcję liczby mikcji w okresie 12 miesięcy.

Przeprowadzona analiza wyników badań CS40 i CS41 (3 mies. obserwacji) wykazała, iż desmopresyna w porównaniu z placebo wpływa na zwiększenie szansy redukcji średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ i o $\geq 50\%$ zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet (analiza przeprowadzona z dostosowaniem wieku, liczby nocnych mikcji i wizyty). W przypadku odpowiedzi ocenianych w nieznacznie inny sposób wyniki nie były jednak jednoznaczne. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść desmopresyny w zakresie szansy redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 66\%$, $\geq 75\%$ i 100% uzyskano jedynie w przypadku mężczyzn. Natomiast w przypadku badania obejmującego 1 miesiąc obserwacji nie osiągnięto IS różnic w populacji męskiej w przypadku redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$.

Z jednej strony należy zauważyć, iż terapia desmopresyną w dawce 50 μg u mężczyzn wydaje się być skuteczniejsza niż u kobiet stosujących niższą dawkę leku. Powyższe przypuszczenie potwierdzają wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Niemniej wyniki badania CS29, w którym okres obserwacji wynosił 1 miesiąc wskazują na brak skuteczności leku w tym zakresie w populacji męskiej.

W przedłużonej fazie badania C29/C31 w okresie ok. 12 miesięcy redukcja średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ wystąpiła u 87,5% kobiet i 62,5% mężczyzn. Natomiast redukcja o $\geq 50\%$ u 45% kobiet i 46% mężczyzn.

Pozostałe punkty końcowe:

- wydłużenie czasu nieprzerwanego pierwszego snu w badaniach CS40 i CS41 - uzyskano IS różnicę na korzyść desmopresyny vs BSC. Długość snu uległa wydłużeniu o ok. 49 minut u kobiet i 39 minut u mężczyzn. Jednak w badaniu CS29 i CS36 – brak jednoznacznych wyników;
- ocena diurezy:
 - objętość diurezy całkowitej – w badaniu CS29 (miesięczny okres obserwacji) zaobserwowano IS zmniejszenie objętości diurezy całkowitej u kobiet, natomiast różnica uzyskana w grupie mężczyzn nie była IS;
 - objętość diurezy nocnej – metaanaliza wyników badań wykazała, iż zmniejszenie objętości diurezy nocnej zarówno w 3 miesięcznym, jak i miesięcznym okresie obserwacji było większe w grupie mężczyzn i kobiet stosujących desmopresynę;
 - Wskaźnik diurezy nocnej – IS większa redukcja w okresie 1. miesiąca w grupie zarówno kobiet, jak i mężczyzn stosujących desmopresynę w porównaniu do grupy placebo;
- jakość snu
 - w badaniu CS40 dotyczącym kobiet i CS41 dotyczącym mężczyzn wykazano IS różnicę na korzyść technologii wnioskowanej w zakresie zmiany w uzyskiwanych odpowiedziach na pytania dotyczące jakości snu. Wyniki uzyskiwane w grupie kobiet i mężczyzn odrębnie nie były w pełni zgodne z wynikami przeprowadzonej metaanalizy. Należy zauważyć, iż w rekomendacji refundacyjnej HAS 2017 wskazano na brak korzyści w zakresie poprawy jakości snu;
- kwestionariusz wydajności zawodowej i aktywności życiowej – wyniki badań CS40 i CS41 w obszarze absenteizmu, prezenteizmu i pogorszenia wydajności pracy nie były jednoznaczne, jednakże nie wykazały IS różnic; w przypadku zmian wyników dotyczących ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności desmopresyna okazała się IS skuteczniejsza niż placebo jedynie w grupie kobiet.

Należy zauważyć na występujące rozbieżności wyników uzyskiwanych w populacji mężczyzn i kobiet w zakresie ww. wyników.

Należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca brak IS różnic w zakresie punktów końcowych pomiędzy technologią wnioskowaną a BSC w miesięcznym okresie obserwacji tłumaczy faktem dużego efektu placebo na początku terapii. Należy jednak zauważyć, iż w przypadku badań, w których okres obserwacji obejmował 3 miesiące efekt placebo również był wysoki. Nie ma natomiast możliwości oceny w uwzględnionych w analizie badaniach wpływu długotrwałej terapii na zmniejszenie tego efektu.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą DESMO vs BSC w ocenie: liczby zgonów, zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz w szczegółowej analizie zdarzeń niepożądanych na podstawie klasyfikacji MedDRA. Niemniej liczba zgonów w grupie stosującej desmopresynę była większa niż w grupie stosującej BSC (4 vs 0).

Różnice IS na niekorzyść DESMO obserwowano przede wszystkim w badaniu o miesięcznym okresie obserwacji w ocenie częstości wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Wyniki metaanalizy badań o 3 miesięcznym okresie obserwacji wskazują na brak znamiennych różnic. Wyniki nieuwzględnione przez wnioskodawcę nie wpływają na zmianę wnioskowania w zakresie analizy bezpieczeństwa.

Do zdarzeń występujących u co najmniej 5% pacjentów w grupie DESMO w różnych badaniach należały: ból głowy, zakażenia dróg moczowych, ból pleców, zapalenie oskrzeli, biegunki, suchości w ustach, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności, zapalenie zatok oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

Zdarzeniem szczególnego zainteresowania dla desmopresyny jest hiponatremia. W skumulowanej analizie badań nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkiej hiponatremii oraz dla częstości występowania hiponatremii, której związek z leczeniem jest możliwy lub prawdopodobny podczas 3-miesięcznego okresu obserwacji w populacji zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Natomiast szanse wystąpienia umiarkowanej hiponatremii (istotnej klinicznie) w populacji kobiet oszacowano jako prawie 7-krotnie wyższe w grupie DESMO vs BSC. Łagodna hiponatremia w populacji kobiet i mężczyzn występowała IS częściej w grupie DESMO. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż w warunkach badania klinicznego pacjenci pozostają pod ścisłą kontrolą, a wszelkie dodatkowe terapie chorób współistniejących muszą zostać zaakceptowane przez badacza.

W badaniu prezentującym odrębne wyniki w populacji kobiet i mężczyzn w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat (1 miesiąc obserwacji) wykazano brak IS różnic w częstości występowania hiponatremii w populacji zarówno kobiet, jak i mężczyzn bez względu na wiek. Natomiast w przypadku mężczyzn odnotowano prawie 10-krotnie większą szansę wystąpienia istotnej klinicznie hiponatremii u pacjentów płci męskiej ≥ 65 r.ż. stosujących DESMO w porównaniu z BSC.

Należy jednak zauważyć, iż trudno jest ocenić ryzyko wystąpienia ciężkiej hiponatremii z powodu możliwych interakcji lekowych z desmopresyną u pacjentów w podeszłym wieku stosujących terapię wielolekową.

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa są zgodne z analizą dodatkowych źródeł. Doniesienia odnalezione w ramach przeszukania stron WHO, FDA, URPL podkreślają, iż grupę podwyższonego ryzyka stanowią pacjenci w podeszłym wieku (leczeni prawdopodobnie na wiele współistniejących chorób i przyjmujących jednocześnie wiele leków), a hiponatremia stanowi zdarzenie niepożądane szczególnego znaczenia.

Analiza kliniczna wnioskodawcy i badania do niej włączone cechują się licznymi ograniczeniami, wśród których wymienić należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci w badaniach mieli nocną poliurię, w badaniu CS29/CS31 nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na płeć, co może wpływać na jakość wyników uzyskanych w analizie w podgrupach, badania włączone do analizy obejmowały krótki okres obserwacji (brak możliwości wnioskowania o długofalowej skuteczności i bezpieczeństwie). Warto również zwrócić uwagę na wybór punktów końcowych ocenianych w badaniach. Przykładowo w badaniu CS41 i CS40 oceniano zmianę wydajności zawodowej, co wydaje się nie być uzasadnione w populacji osób około 60 r.ż.. Ponadto wątpliwości analityków Agencji budzi również fakt braku walidacji narzędzia służącego do oceny jakości życia pacjentów z nokturią – kwestionariusz N-QoL. Należy również zwrócić uwagę na fakt pominięcia przez wnioskodawcę niektórych wyników pochodzących z włączonych badań.

W ramach analizy nie odnaleziono badań obserwacyjnych, pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej analizowanej terapii.

Do analizy wnioskodawcy włączono 4 przeglądy: Cornu 2012, Ebell 2014, Sakalis 2017 oraz Han 2017. Jeden z przeglądów – Ebell 2014, zdaniem analityków Agencji nie stanowi przeglądu systematycznego, gdyż obejmował przegląd przeprowadzony tylko w jednej bazie, stąd nie przedstawiono wniosków z niego płynących w niniejszej analizie. Do przeglądu Cornu 2012, którego celem była m.in. ocena możliwości terapeutycznych nokturii,

włączono 18 publikacji dot. desmopresyny, w tym jedną włączoną do analizy wnioskodawcy (Weiss 2012). W przeglądzie tym wykazano wyższość desmopresyny nad placebo w zakresie redukcji całkowitej liczby nocnych mikcji, wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszej nocnej mikcji oraz poprawy jakości życia. Wskazano również, iż dowody dotyczące skuteczności innych opcji terapeutycznych są ograniczone. Zaznaczono, iż zanim zostaną przedstawione pewne konkluzje niezbędne jest wykonanie dalszych badań. W przeglądzie Sakalis 2017 skupiającym się na ocenie i porównaniu dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu mężczyzn z nokturią w odniesieniu do nasilenia objawów i jakości życia wykorzystano 44 publikacje, w tym 3 uwzględnione w niniejszej analizie (Yamaguchi 2013, Weiss 2013, Weiss 2012). Analiza wykazała, iż stosowanie leków antydiuretycznych (w tym desmopresyny) z dostosowaniem dawek było skuteczniejsze od placebo w zakresie liczby nocnych mikcji i czasu trwania nieprzerwanego snu. Przegląd systematyczny Han 2017 (Przegląd Cochrane, jedyny przegląd, którego jakość została oceniona jako wysoka w skali AMSTAR) oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania desmopresyny względem innych opcji leczenia u mężczyzn obejmował 14 publikacji, w tym 3 włączone do niniejszej analizy (Yamaguchi 2013, Weiss 2013, Weiss 2012). We wnioskach autorzy przeglądu wskazali, iż desmopresyna może zredukować liczbę nocnych mikcji u znacznej liczby chorych w porównaniu do placebo w czasie od 3 do 12 miesięcy bez zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo wskazano, iż nie odnaleziono dowodów dotyczących jakości życia. Autorzy zaznaczyli, iż brak jest danych umożliwiających porównanie desmopresyny względem modyfikacji zachowania. Wpływ desmopresyny na liczbę nocnych mikcji jest natomiast podobny do wpływu α -blokerów stosowanych w krótkim czasie. Porównywalna jest również częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, która w obu przypadkach jest bardzo niska. Zaznaczono również, iż wyniki przeglądu ograniczone były krótkim okresem obserwacji, ograniczeniami włączonych badań i niedokładnością uzyskanych wyników. Najnowsze odnalezione przeglądy z 2017 r. odnosiły się jedynie do populacji męskiej. Należy zauważyć, iż ich wyniki w zakresie porównania desmopresyny z placebo były spójne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

Technika analityczna

Wykonano analizę użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA), dodatkowo opracowano analizę kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis, CCA).

Porównywane interwencje:

- Noqturina (opakowania: 25 µg x 30 liofilizatów doustnych oraz 50 µg x 30 liofilizatów doustnych),
- najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. best-supportive care), definiowana jako terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane indywidualnie.

Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent),
- perspektywa społeczna (zdefiniowana jako perspektywa wspólna rozszerzona o koszt utraconych dochodów).

Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywotniemu (łącznie 120 cykli).

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekonomicznego opracowanego *de novo* w programie Microsoft Office Excel. Model uwzględniał 8 stanów zdrowia w tym zgon. Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w 3-miesięcznych cyklach. Ponadto zdarzenia takie jak progresja choroby lub zgon, mogły występować w dowolnym momencie poza końcem miesiąca (zastosowano korektę połowy cyklu).

Strukturę modelu oraz możliwe przejścia między stanami przedstawia rysunek poniżej. Opis stanów uwzględnionych w modelu przedstawia tabela poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy)

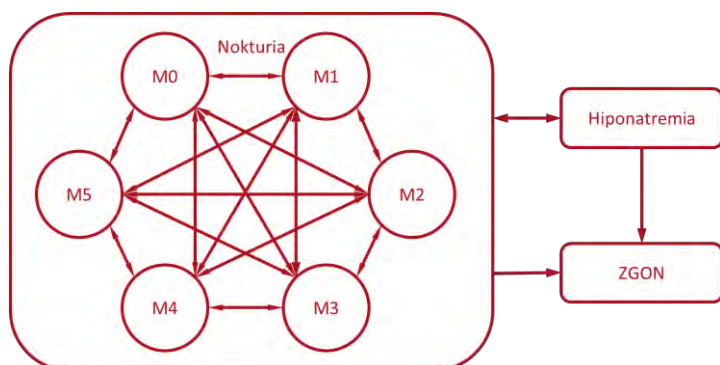
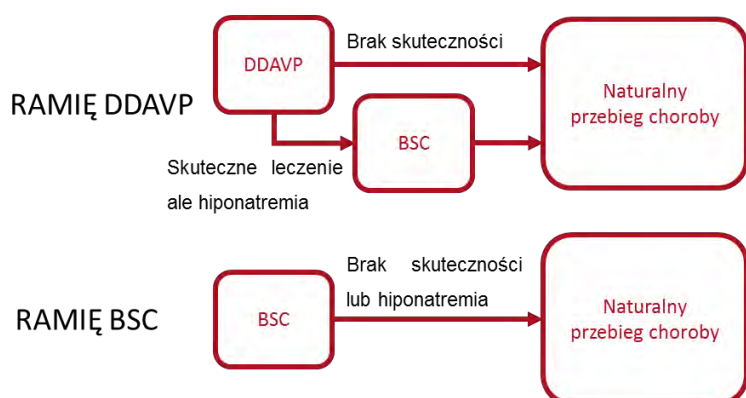


Tabela 30. Opis stanów uwzględnionych w modelu ekonomicznym

Nazwa stanu	Opis
M0	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<0,1$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 0,5.
M1	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<1,2$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 1,5.
M2	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<2,3$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 2,5.
M3	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<3,4$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 3,5.
M4	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<4,5$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 4,5.
M5	Liczba mikcji jest równa lub większa od 5; przyjęto, że przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 5,5.
Hiponatremia	U chorego rozpoznano hiponatremię i wymaga on jej leczenia. W obliczeniach przyjęto średnią liczbę m kcji ze stanów M0-M5.
Zgon	Zgon jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że chory po wejściu do tego stanu nie może go opuścić. Przejście do stanu zgon może wystąpić z dowolnego stanu i w dowolnym cyklu.

W modelu leczenie desmopresyną lub BSC kontynuowane było do stwierdzenia braku skuteczności lub wystąpienia hiponatremii. W przypadku przerwania leczenia desmopresyną z powodu braku skuteczności, przejścia między stanami modelowano naturalnym przebiegiem choroby. W przypadku wystąpienia hiponatremii w ramieniu desmopresyny, część pacjentów po opanowaniu objawów mogła wrócić do terapii desmopresyną, natomiast pacjenci, którzy odpowiadali na leczenie, ale nie mogli wrócić do leczenia desmopresyną przechodzili na leczenie BSC. W przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub hiponatremii w ramieniu BSC, przejścia między stanami były modelowane naturalnym przebiegiem choroby. Schemat postępowania terapeutycznego uwzględniony w modelu przedstawiono poniżej.

Rysunek 2. Schemat postępowania terapeutycznego uwzględniony w modelu (źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model uwzględniał następujące parametry wejściowe:

- charakterystykę wejściową populacji: początkowy wiek kobiet i mężczyzn; odsetek kobiet wśród osób chorych na nokturii; rozkład liczby nocnych mikcji w zależności od płci oraz wieku; prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku, płci i liczby mikcji w nocy; ryzyko upadku w zależności od wieku, płci i liczby mikcji w nocy; ryzyko urazu spowodowanego upadkiem; odsetek chorych na nokturii aktywnych zawodowo;
- skuteczność desmopresyny i BSC pod względem zmiany liczby nocnych mikcji;
- bezpieczeństwo desmopresyny oraz BSC pod względem częstości występowania hiponatremii;
- dyskontynuację leczenia z powodu braku skuteczności lub hiponatremii;
- użyteczności stanów przyjętych w modelu oraz dekrementy użyteczności związane ze złamaniami;
- koszty bezpośrednie (koszt desmopresyny, koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt zdarzeń niepożądanych);

- koszty pośrednie (wynikające z obniżenia aktywności zawodowej oraz zwiększonej śmiertelności osób z nokturią);
- stopy dyskontowe (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów).

Charakterystykę wyjściową pacjentów określono na podstawie:

- publikacji Bosch 2010, w której zestawiono opublikowane dane dotyczące chorobowości nokturii;
- danych GUS (struktura ludności Polski, tablice trwania życia);
- badania Asplund 1999, w którym oceniano związek pomiędzy nocnymi mikcjami a śmiertelnością w populacji osób starszych;
- publikacji Skalska 2012, w którym przedstawiono dane dotyczące ryzyka upadków i urazów osób starszych (badanie PolSenior);
- publikacji Stewart 1992, w którym zaprezentowano OR dla upadku w zależności od liczby nocnych mikcji.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono wpływ zastosowanego leczenia na zmianę liczby mikcji w nocy. Na podstawie wyników badań włączonych do AKL wnioskodawcy (CS29, CS36, CS40, CS41) wyznaczono średnią ważoną zmianę liczby mikcji w nocy po zastosowaniu desmopresyny oraz BSC. Oszacowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Średnia zmiana liczby mikcji w nocy w zależności od zastosowanej terapii uwzględniona w analizie ekonomicznej

Płeć	Terapia	Zmiana liczby mikcji w nocy	
		Średnia	SD
Mężczyźni	Desmopresyna	-1,21	0,75
	BSC	-0,83	0,63
Kobiety	Desmopresyna	-1,40	0,56
	BSC	-1,12	0,53

W analizie ekonomicznej bazując na wynikach ankiety wśród ekspertów przyjęto, iż pacjenci, u których liczba mikcji po zastosowaniu terapii utrzymuje się na poziomie 3 lub więcej przerywają leczenie (brak skuteczności leczenia).

Bezpieczeństwo terapii

W modelu uwzględniono ryzyko wystąpienia hiponatremii po zastosowaniu desmopresyny lub BSC na podstawie wyników badań CS40 i CS41 włączonych do AKL wnioskodawcy. Uwzględnione wartości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii na cykl (3 miesiące terapii)

Płeć	Terapia	Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii			
		Ciężka	Umiarkowana	Łagodna	Łącznie
Mężczyźni	Desmopresyna	1,5%	0,3%	12,7%	14,5%
	BSC	0,0%	0,0%	2,4%	2,4%
Kobiety	Desmopresyna	0,0%	2,9%	8,0%	10,9%
	BSC	0,3%	0,0%	2,8%	3,2%

W analizie ekonomicznej, bazując na wynikach badań CS40 i CS41 oraz opinii ekspertów, przyjęto, iż 79% pacjentów leczonych desmopresyną, u których wystąpiła hiponatremia, powraca do stosowanej terapii.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne:

- koszt desmopresyny,
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, w tym: koszt leczenia hiponatremii; koszt leczenia złamań i urazów;

Ponadto w analizie z perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie obejmujące: koszt utraconego PKB z powodu śmiertelności oraz koszt utraconych zarobków z powodu zmniejszonej produktywności.

Koszt ocenianej interwencji

W analizie ekonomicznej przyjęto, że dla leku Noqturina zostanie utworzona nowa grupa limitowa. Limit finansowania dla leku Noqturina został wyznaczony na podstawie PDD. W ramach oszacowań przyjęto różne PDD dla opakowań przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg). W analizie oszacowano, iż przy uwzględnieniu proponowanej ceny zbytu netto, lek będzie wydawany za odpłatnością 30%.

Tabela 33. Koszt dziennej dawki produktu leczniczego Noqturina w zależności od prezentacji leku

Prezentacja leku Noqturina	Koszt PDD z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt PDD z perspektywy wspólnej [PLN]	Koszt PDD z perspektywy pacjenta [PLN]
25 µg, liofilizat doustny 30			
50 µg, liofilizat doustny 30			
25 µg, liofilizat doustny 30			
50 µg, liofilizat doustny 30			

Koszt diagnostyki i monitorowania

W ramach ustalania kosztów diagnostyki i monitorowania, w analizie ekonomicznej na podstawie opinii ekspertów przyjęto, iż podczas stosowania produktu leczniczego Noqturina w pierwszym roku terapii będzie przeprowadzonych [redacted], podczas których pacjentowi zostanie zlecone badanie sodu. W kolejnych latach terapii produktem leczniczym Noqturina będą przeprowadzane [redacted], podczas których pacjentowi zostanie zlecone badanie poziomu sodu. Natomiast podczas stosowania BSC będą przeprowadzane [redacted] dodatkowa w celu zlecenia badania poziomu sodu w każdym roku terapii. Koszty wizyt ambulatoryjnych zostały przyjęte zgodnie z wyceną świadczeń: W11 świadczenie specjalistyczne I-typu oraz W02 świadczenie receptowe (Zarządzeniami Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ).

Koszty leczenia urazów i złamań

Koszt leczenia złamań i urazów ustalono na podstawie wyceny grup JGP H62E, H62F, H63 i H64 (Zarządzeniami Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ) oraz częstości występowania urazów (stłuczenia/zranienia, złamania: ręki, nogi, biodra) spowodowanych upadkiem w grupie chorych w wieku ≥ 65 lat na podstawie badania Polsenior. Średni koszt leczenia urazów i złamań oszacowano na 2903,23 PLN w grupie osób poniżej 65 r.ż. oraz 2599,16 PLN w grupie osób powyżej 65 r.ż.

Koszty leczenia hiponatremii

W analizie ekonomicznej na podstawie ankiety wśród ekspertów określono sposób postępowania klinicznego w przypadku hiponatremii w zależności od poziomu stężenia sodu. Wśród analizowanych form leczenia hiponatremii uwzględniono: obserwację (monitorowanie stężenia sodu po odstawieniu desmopresyny), podanie roztworu chlorku sodu w warunkach ambulatoryjnych i podanie roztworu chlorku sodu w warunkach szpitalnych. Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie wyceny grupy JGP K26 (Zarządzeniami Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ). Koszt leczenia w warunkach ambulatoryjnych wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia Z10 – Wlew dożylny innej substancji leczniczej (Zarządzeniami Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ). Na podstawie danych NFZ dla grupy JGP K26 przyjęto, że czas leczenia hiponatremii wynosi 5 dni (mediana). Średni koszt leczenia trzech stopni nasilenia hiponatremii, ważony częstością wykonywania poszczególnych form leczenia, przedstawiono poniżej.

Tabela 34. Koszt leczenia hiponatremii w zależności od stopnia nasilenia

Stopień nasilenia hiponatremii	Stężenie sodu (mmol/L)	Koszt hiponatremii [PLN]
Łagodna	Od 130 do 134	106,53
Umiarkowana	Od 125 do 129	864,23
Ciężka	Poniżej 125	1432,26

Użyteczności

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia M0–M5 uwzględnionych w modelu zaczerpnięto z publikacji Kobelt 2003. W badaniu Kobelt 2003 wynik EQ-5D Index dla grupy kontrolnej wyniósł 0,90 (SD=0,12), natomiast dla chorych na nokturie 0,81 (SD=0,17). Autorzy badania za pomocą analizy regresji oszacowali, iż każda dodatkowa mikcja spowoduje obniżenie użyteczności o ok. 0,027 w tej grupie. W badaniu wartości użyteczności dla różnych poziomów objawów oszacowano przy użyciu regresji wielokrotnej: $0,8362 - (S * 0,0265) + (G * 0,0665)$, gdzie S oznacza liczbę nocnych mikcji, a G płeć (1 = mężczyzna, 0 = kobieta).

W analizie ekonomicznej przyjęto, iż hiponatremia nie będzie powodowała istotnego obniżenia jakości życia. Jednocześnie zaznaczono, iż kilkudniowe przerwanie leczenia desmopresyną może spowodować wzrost liczby mikcji co w konsekwencji wpłynie na obniżenie jakości życia. Ze względu na powyższe przyjęto założenie, że użyteczność w stanie hiponatremia będzie średnią arytmetyczną ze stanów M0-M5.

Dekrementy użyteczności związane ze złamaniami w wyniku upadku zaimplementowano w modelu na podstawie wyników badania Abimanyi-Ochom 2015. Złamania w badaniu Abimanyi-Ochom 2015, dla których wyznaczono użyteczności stanów zdrowia obejmowały złamania m.in.: biodra, nadgarstka, kości ramienia, kostki. W analizie przyjęto, na podstawie wyników badania Polsenior, że obniżenie użyteczności będzie dotyczyć jedynie 23,6% przypadków urazów spowodowanych upadkami (wyłącznie złamań).

Uwzględnione w modelu wartości użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wartość użyteczności		Utrata użyteczności (roczna)	Źródło
	Kobiety	Mężczyźni		
Stan M0	0,823	0,889	Nd	Kobelt 2003
Stan M1	0,796	0,863	Nd	
Stan M2	0,770	0,836	Nd	
Stan M3	0,743	0,810	Nd	
Stan M4	0,717	0,783	Nd	
Stan M5	0,690	0,757	Nd	
Stan zgon	0,000	0,000	Nd	
Hiponatremia	0,757	0,823	Nd	Założenia wnioskodawcy (średnia arytmetyczna z wartości użyteczności dla stanów M0-M5)
Złamania w cyklu 1		Nd	-0,07	Dekrementy użyteczności oszacowane na podstawie danych z publikacji Abimanyi-Ochom 2015, skorygowane o odsetek chorych zgłaszających złamania po upadku (23,6%) na podstawie danych z badania Polsenior
Złamania w cyklu 2		Nd	-0,03	
Złamania w cyklu 3		Nd	-0,02	
Złamania w cyklu 4		Nd	-0,02	
Złamania w cyklu 5		Nd	-0,01	
Złamania w cyklu 6		Nd	-0,01	
Złamania w cyklu 7		Nd	0,00	
Złamania w cyklu 8		Nd	0,00	

Dyskontowanie

W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawiono wyłącznie wyniki oszacowane z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej dla analizy użyteczności kosztów. Wyniki dla perspektywy społecznej można odnaleźć w Analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy konsekwencji kosztów (str. 75-77 AE).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Desmopresyna bez RSS/ z RSS	BSC	Desmopresyna bez RSS/ z RSS	BSC
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego stosowanie desmopresyny w miejsce BSC jest i . Oszacowany ICUR dla porównania desmopresyna vs BSC wyniósł z perspektywy płatnika publicznego za QALY w wariantcie bez RSS oraz za QALY w wariantcie uwzględniającym RSS. Oszacowany ICUR w perspektywie wspólnej wyniósł natomiast za QALY w wariantcie bez RSS oraz za QALY w wariantcie z RSS. Wartości te znajdują się , o którym mowa w ustawie o refundacji (134 514 zł).

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął, iż wraz z wzrastającą liczbą mikcji w nocy zwiększa się częstość występowania upadków i urazów z nimi związanych. Zależność ta została wykazana w badaniu Stewart 1992 (badanie przekrojowe w populacji osób z nokturią) nie zaś w badaniach dotyczących stosowania desmopresyny w analizowanym wskazaniu. Tym samym nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zmniejszenie liczby mikcji u pacjentów leczonych desmopresyną spowoduje mniej upadków i urazów niż stosowanie BSC. Ze względu na powyższe zdaniem analityków Agencji wariantem podstawowym AE powinien być wariant nieuwzględniający zmiany częstości upadków i urazów w zależności od liczby mikcji w nocy. Wyniki dla danego wariantu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej analityków Agencji (brak uwzględniania upadków i urazów)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Desmopresyna bez RSS/ z RSS	BSC	Desmopresyna bez RSS/ z RSS	BSC
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

W powyższym wariantcie wykazano, iż ICUR dla porównania desmopresyna vs BSC wyniósł z perspektywy płatnika publicznego ok. za QALY w wariantcie bez RSS oraz ok. za QALY w wariantcie z RSS. Oszacowany ICUR w perspektywie wspólnej wyniósł natomiast ok. za QALY w wariantcie bez RSS oraz ok. za QALY w wariantcie uwzględniającym RSS. Wartości te znajdują się , o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie ekonomicznej ceny progowe zostały oszacowane przez wnioskodawcę zgodnie z założeniami co do grupy limitowej i odpłatności przyjętymi w analizie podstawowej (osobna grupa limitowa i odpłatność 30%).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, wynosi:

³ 134 514 zł

- w wariancie z RSS – [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej;
- w wariancie bez RSS – [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej.

Powyższe ceny progowe są oszacowane dla obu prezentacji leku (takie same wartości cen progowych dla każdego opakowania). Oszacowane wartości progowe są [] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla obu prezentacji leku, []

Dla wariantu, który zdaniem analityków Agencji powinien być wariantem podstawowym (brak uwzględnienia zależności między liczbą mikcji w nocy i liczbą upadków) oszacowana cena progowa dla obu wnioskowanych opakowań leków wyniosła:

- w wariancie z RSS – [] PLN z perspektywy NFZ i [] PLN z perspektywy wspólnej;
- w wariancie bez RSS – [] PLN z perspektywy NFZ i [] PLN z perspektywy wspólnej.

Oszacowane w tym wariancie ceny progowe są [] od oszacowanych w ramach wariantu podstawowego wnioskodawcy, ale [] od proponowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

W tabeli poniżej przedstawiono testowane parametry wraz z ich procentowym wpływem na wartość ICUR, przy uwzględnieniu ceny leku Noqturina z RSS.

We wszystkich wariantach oprócz wariantu, w którym do modelowania skuteczności wykorzystane dane z badania CS29, wartości ICUR znajdowały się [] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W badaniu CS29 uzyskano niższą średnią zmianę liczby nocnych mikcji w grupie leczonych desmopresyną, zarówno u kobiet i u mężczyzn, w porównaniu z wartościami przyjętymi w analizie podstawowej. W opinii wnioskodawcy na wyniki powyższego badania może rzutować fakt, iż randomizację przeprowadzono bez stratyfikacji względem płci chorych.

W ramach analizy wrażliwości największy spadek wartości ICUR odnotowano w wariancie, w którym do modelowania skuteczności wykorzystane dane z badania CS36. W badaniu CS36 przeciwie do badania CS29 uzyskano najwyższą średnią zmianę liczby nocnych mikcji w grupie leczonych desmopresyną, zarówno u kobiet i u mężczyzn, w porównaniu z wartościami przyjętymi w analizie podstawowej.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości zmiana wartości współczynnika ICUR wahała się w zakresie od -24% do 24%.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił dodatkowo 3 warianty analizy wrażliwości uwzględniające następujące parametry:

- brak uwzględnienia zależności między występowaniem upadków a liczbą nocnych mikcji (wyniki przedstawione w rozdziale 5.2.1 AWA, Tabela 37),
- włączenie leku Noqturina do grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny i wyznaczenie limitu finansowania na podstawie DDD (wyniki przedstawione w rozdziale 5.2.3 AWA, Tabela 39),
- zwiększenie częstości badań związanych z oceną stężenia poziomu sodu u pacjentów leczonych lekiem Noqturina (wyniki w tabeli poniżej).

Tabela 38. Jednokierunkowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy wrażliwości	Wartość z analizy podstawowej	Testowana wartość	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
			ICUR [PLN/QALY]	% zmiana*	Cena progowa	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana*	Cena progowa
Wariant podstawowy wnioskodawcy	nd	nd						
Warianty przeprowadzone na prośbę Agencji								
Częstość badań związanych z oceną stężenia sodu pacjentów leczonych desmopresyną	6	11						
Warianty testowane przez wnioskodawcę								
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	3,5% dla wyników zdrowotnych; 5% dla kosztów	0% dla wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów						
Rozkład chorobowości w zależności od wieku	Rozkład Weibulla	Rozkład log-normalny						
		Rozkład log-logistyczny						
Początkowy wiek mężczyzn, lata	61,25	50						
		70,25						
Początkowy wiek kobiet, lata	64,25	53,00						
		76,00						
Odsetek kobiet wśród chorych na nokturię	0,56	0,00						
		1,00						
Stan, po którym następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności	<3,4)	<2;3)						
		<4,5)						
RR zgonu dla mężczyzn >=3 mikcje	1,90	1,00						
		2,60						
RR zgonu dla kobiet >=3 mikcje	1,30	1,00						
		2,00						
Odsetek chorych po hiponatremii wracających na DDAVP	0,79	0,63						
		1,00						
Długość leczenia hiponatremii, dni	5,00	2,00						
		7,00						
Obniżka użyteczności związanej z urazami i złamaniami do analizy	Abimanyiochom 2015	Lips 2009						
		Borgstorm 2005						
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności	Średnia z badań CS40, CS41, CS36, CS29	CS36						
		CS29						
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią	Stewart 1992	Asplund 2006						
		Nakagawa 2010						

Wariant analizy wrażliwości	Wartość z analizy podstawowej	Testowana wartość	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
			ICUR [PLN/QALY]	% zmiana*	Cena progowa	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana*	Cena progowa
Jakość życia	Kobelt 2003	Anderrson 2006	■	■	■	■	■	■

*obliczenia własne analityków Agencji

W przypadku włączenia leku Noqturina do grupy limitowej 78.2, koszt z perspektywy NFZ leczenia kobiet wnioskowaną interwencją jest ■ do kosztu leczenia mężczyzn co wynika z różnych limitów finansowania dla opakowania przeznaczonego dla kobiet i dla mężczyzn. Jednocześnie z perspektywy NFZ wynik ICUR w grupie mężczyzn jest ■ niż ICUR w grupie kobiet (■ w wersji z RSS) co jest spowodowane ponoszeniem większości kosztu terapii przez kobiety.

Tabela 39. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla wariantu, w którym lek Noqturina zostaje włączony do grupy limitowej 78.2 i jest dostępny za odpłatnością 30%

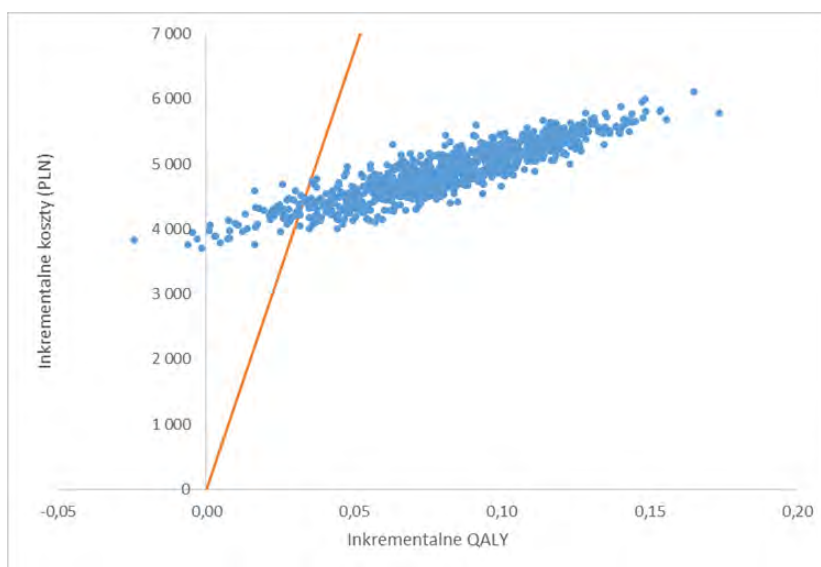
Płeć	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Koszt całkowity inkrementalny [PLN]	Koszt leku Noqturina [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Koszt całkowity inkrementalny [PLN]	Koszt leku Noqturina [PLN]	ICUR [PLN/QALY]
Bez uwzględnienia RSS						
Mężczyźni	■	■	■	■	■	■
Kobiety	■	■	■	■	■	■
Ogółem	■	■	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS						
Mężczyźni	■	■	■	■	■	■
Kobiety	■	■	■	■	■	■
Ogółem	■	■	■	■	■	■

Analiza probabilistyczna

Zmiennymi uwzględnionymi w analizie wielokierunkowej były: efekt zdrowotny (zmiana liczby mikcji) i wiek chorych.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej wnioskodawcy z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS można stwierdzić, iż stosowanie desmopresyny w miejsce BSC wiąże się z większym efektem zdrowotnym przy większych kosztach. Odsetek wartości uzyskanych nieprzekraczających progu opłacalności wynosi 94,2%. Tym samym można wnioskować, iż z 94% prawdopodobieństwem wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna.

Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS (źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy)



Poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności z perspektywy NFZ w wariancie uwzględniającym RSS. Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej rośnie wraz ze wzrostem progu opłacalności i oscyluje w okolicach 94% dla wartości powyżej aktualnego progu.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparatorem wybranym w ramach raportu HTA było BSC zdefiniowane jako terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobrane dla chorego indywidualnie, zgodnie z polską praktyką kliniczną. Obecnie nie ma terapii refundowanych w ramach wnioskowanego wskazania, tym samym koszt komparatora rozumianego jako inna terapia lekowa w ramach AE wynosił 0 zł. Jednakże zgodnie z opinią prof. Antoniewicza technologię alternatywną dla leku Noqturina mogą stanowić leki takie jak: alfa1-blokery, inhibitory 5-alfa reduktazy oraz tolterodyna i mirabegron. Ponadto ze względu na trudności z diagnozą idiopatycznej nocnej poliurii wydaje się bardzo prawdopodobne, iż pacjenci cierpiący na nokturie stosują obecnie leki refundowane w innych wskazaniach (np.: w zespole pęcherza nadreaktywnego czy w przerście gruczołu krokowego).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Oprócz perspektywy NFZ i wspólnej wnioskodawca uwzględnił perspektywę społeczną ze względu na wpływ nokturii na funkcjonowanie chorych w ciągu dnia, w szczególności efektywność pracowników.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Wnioskodawca wskazał, iż w analizie wystąpiła *potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni)*. Wiąże się to z *niepewnością* (strona 107 AE wnioskodawcy).
- W analizie wrażliwości testowano *alternatywne rozkłady prawdopodobieństwa dla głównego punktu końcowego: liczby mikcji w zależności wieku, jednak w przypadku dodatkowych parametrów uwzględnianych w analizie: ryzyka złamań oraz krzywej aktywności zawodowej ograniczono modelowanie do tylko jednego rozkładu* (strona 108 AE wnioskodawcy).

Komentarz analityków Agencji

W ramach AE do modelowania skuteczności wykorzystano dane dotyczące średniej zmiany liczby mikcji w nocy pochodzące z 4 badań RCT, które trwały 1 i 3 miesiące (CS29, CS36, CS40 i CS41). Wnioskodawca nie wykorzystał wyników dotyczących dłuższego stosowania desmopresyny pochodzących z badania CS31 (fazy przedłużonej badania CS29). Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu oszacowane na podstawie danych z badań RCT były takie same w każdym cyklu modelu. Natomiast w modelu ekonomicznym przedłożonym do SMC w ramach raportu HTA dla leku Noqturina, prawdopodobieństwa przejść między stanami

zdrowia w pierwszym cyklu modelu, w ramieniu leczonych desmopresyną, oszacowano na podstawie danych z 3 badań (CS29, CS40 i CS41). Ponadto prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w drugim i kolejnych cyklach leczenia, w ramieniu leczonych desmopresyną, pochodziły z wyników z 2-letniego, otwartego badania CS31, które stanowi fazę przedłużoną badania CS29.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (strona 108 AE wnioskodawcy)

- *W badaniach CS40 i CS41 nie podano odchylenia standardowego dla efektu zdrowotnego. W związku z tym konieczne było oszacowanie tego parametru na podstawie badań CS29 i CS36.*
- *Przyjęto założenie, że efekt zdrowotny i początkowa liczba mikcji są niezależne (a zatem można je sumować).*
- *W analizie przyjęto, że chorzy z ciężką nokturią (co najmniej 3 nocne mikcje) mają podwyższone ryzyko zgonu na podstawie danych z publikacji Asplund 1999.*
- *Biorąc pod uwagę, że objawy łagodnej hiponatremii występującej u większości pacjentów mają łagodny charakter i ustępują po przerwaniu stosowania desmopresyny w analizie nie uwzględniono obniżki jakości życia związanej z tym zdarzeniem niepożądanym.*

Komentarz analityków Agencji

W AE przyjęto większe ryzyko zgonu u pacjentów z co najmniej 3 epizodami nokturii na podstawie wyników badania Asplund 1999 (badanie ankietowe). Wyniki badania Asplund 1999 wskazały, że mężczyźni w podeszłym wieku z co najmniej trzema epizodami nokturii mają zwiększone ryzyko zgonu 1,9-krotnie (1,4 – 2,6) w porównaniu z całą badaną grupą (3,4% vs 1,9% za 6 miesięcy; $p < 0,001$). W przypadku kobiet analogiczne ryzyko wyniosło 1,3 (0,9 – 2,0; 1,4% vs 1,1% za 6 miesięcy; $p = 0,07$). Tym samym statystycznie istotnie większą śmiertelność u osób w podeszłym wieku mających co najmniej 3 mikcje w nocy w porównaniu z całą badaną grupą wykazano wyłącznie w przypadku mężczyzn, natomiast nie wykazano w przypadku kobiet.

Ponadto wątpliwość analityków Agencji budzi nieuwzględnienie przez wnioskodawcę obniżki jakości życia związanej z wystąpieniem hiponatremii. Zdaniem wnioskodawcy u większości pacjentów występują łagodne objawy hiponatremii, które ustępują po przerwaniu stosowania desmopresyny. W modelu wnioskodawca przyjął, iż w stanie hiponatremii nastąpi zmiana użyteczności wynikająca wyłącznie ze zwiększenia się liczby mikcji w nocy w wyniku odstawienia desmopresyny. Jest to założenie arbitralne, nieoparte wynikami oceny jakości życia pacjentów w stanie hiponatremia. Ponadto nie jest oczywiste, czy w praktyce klinicznej w większości przypadków obserwowana będzie hiponatremia o łagodnym przebiegu tak jak to miało miejsce w badaniach RCT leku Noqturina. Należy pamiętać, iż częstość monitorowania pacjentów pod kątem poziomu stężenia sodu w badaniach klinicznych może być większa niż w rzeczywistości i przez to odsetek łagodnych hiponatremii może być wyższy dzięki szybszemu wykrywaniu spadku stężenia sodu w surowicy krwi.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W ramach AE uwzględniono wpływ leczenia na zmianę liczby mikcji w nocy. Średnią ważoną zmianę liczby mikcji w nocy po zastosowaniu desmopresyny oraz BSC oszacowano na podstawie danych z badań włączonych do AKL wnioskodawcy: CS29, CS36, CS40 i CS41. Skuteczność terapii oszacowana w ten sposób ma pewne ograniczenia. Badania CS29, CS40 i CS41 przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, natomiast badanie CS36 w Japonii. W badaniu CS36 odnotowano największą zmianę liczby mikcji w nocy w grupie leczonych desmopresyną oraz największą różnicę między badanymi grupami pod tym względem. Oznacza to, że skuteczność dla wariantu podstawowego w modelu uwzględnia wyniki z populacji azjatyckiej, które były lepsze niż wyniki uzyskane w populacji Stanów Zjednoczonych i Kanady. Wpływ skuteczności na wyniki modelu wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Uwzględniono wyniki z badań, w których uzyskano największą oraz najmniejszą średnią zmianę liczby nocnych mikcji w grupie desmopresyny (odpowiednio badanie CS36 i CS29).
- W ramach AE wnioskodawca uwzględnił zależność między liczbą mikcji w nocy a ryzykiem upadku oraz urazu z nim związanego. Głównym ograniczeniem powyższej zależności jest fakt, iż nie została ona

wykazana w badaniach leku Noqturina, stąd brak jest bezpośrednich dowodów na wpływ desmopresyny na zmniejszenie liczby upadków i urazów. W wariancie podstawowym wnioskodawcy OR dotyczący wzrostu prawdopodobieństwa upadku wynikającego z liczby nocnych mikcji zaczerpnięto z badania Stewart 1992 (wyniki istotne statystycznie dla grupy z 2-3 nocnymi mikcjami oraz ≥ 3 nocnymi mikcjami). Badanie Stewart 1992 jest badaniem przekrojowym przeprowadzonym w populacji osób z nokturią, nie zaś w populacji osób z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią. Ponadto w badaniu Stewart 1992, po skorygowaniu danych pod względem wieku, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w ryzyku złamania kości u osób z nokturią zgłaszających upadki w ciągu ostatnich 5 lat. Tym samym przyjęcie w AE za badaniem Skalska 2012, iż ok. 40,9% upadków w populacji docelowej kończy się urazem budzi wątpliwość. Jednakże wnioskodawca w odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych przeprowadził wariant analizy wrażliwości, w którym nie uwzględnił upadków, co

- W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń, w których nie uwzględnia zależności między liczbą mikcji w nocy a ryzykiem upadku (złamania) oraz ryzykiem zgonu. Zdaniem analityków Agencji testowanie takiego wariantu jest istotne ze względu na brak bezpośrednich dowodów wskazujących na wpływ desmopresyny na powyższe parametry.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących/wyniku QALY). Testowano następujące parametry: stopa dyskonta kosztów wynosząca 0 i 1000%, początkowy wiek mężczyzn wynoszący 18 i 100 lat, początkowy wiek kobiet wynoszący 18 i 100 lat, ciężka hiponatremia u mężczyzn DESMO występująca z częstością 0 i 100%, RR zgonu dla mężczyzn ≥ 3 mikcje wynoszące 0 i 100, koszt DESMO równy 0 PLN/ μ g, próg opłacalności równy 13 000 200. Testowane wartości miały prawidłowy wpływ na wyniki modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Odniesiono się do uwzględnionej w ramach modelu dyskontynuacji leczenia z powodu braku skuteczności oraz nietolerancji (tj. wystąpienia hiponatremii), a także do przyjętego założenia, że nokturia jest związana z podwyższonym ryzykiem zgonu. Mimo przedstawionych dowodów, założenie, że nokturia jest związana z podwyższonym ryzykiem zgonu nadal budzi wątpliwość analityków Agencji.

W ramach oceny konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wnioskodawca wskazał, za informacjami NICE z roku 2013, że kosztowa efektywność desmopresyny w leczeniu nokturii lub nocnej poliurii nie była dotąd oceniana w żadnym badaniu. Wskazał również, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Ponadto odniósł się do opracowań Holm-Larsen 2014 i Kobelt 2003 poświęconym ekonomicznym skutkom nokturii. Wątpliwość analityków Agencji budzi fakt, iż w ramach analizy konwergencji wnioskodawca nie przedstawił porównania z wynikami analizy ekonomicznej dla leku Noqturina złożonej do SMC, choć odniósł się do niej w dyskusji.

Szczegółowy opis przeprowadzonej walidacji przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 13 analizy ekonomicznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania dla wariantu, w którym nie uwzględniono zwiększonego ryzyka upadków oraz zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów chorych na nokturię spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią. W analizowanym wariancie w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy ICUR z perspektywy wspólnej wzrósł o ok. 60% z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowane ceny progowe były od zaproponowanej ceny zbytu netto przez wnioskodawcę.

Tabela 41. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Desmopresyna bez RSS/ z RSS	BSC	Desmopresyna bez RSS/ z RSS	BSC
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				
Cena progowa				

Dodatkowo ze względu na obecność na liście refundacyjnej produktów leczniczych zawierających desmopresynę, które są zarejestrowane w leczeniu objawowej nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego) (wskazanie to nie jest objęte refundacją) analitycy Agencji chcieliby zwrócić uwagę, iż proponowana CZN dla leku Noqturina jest [redacted] od CZN produktu leczniczego Minirin Melt 60 µg x 30 szt. (69,90 PLN), zawierającego najmniejszą refundowaną dawkę desmopresyny (większą niż produkty wnioskowane).

5.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą. Analiza ekonomiczna wykazała, iż desmopresyna w porównaniu z wybranym komparatorem jest technologią [redacted]. W wariantcie podstawowym wskazanym przez analityków Agencji ICUR dla porównania desmopresyna vs BSC wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] za QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] za QALY w wariantcie z RSS. Cena progowa oszacowana dla obu wnioskowanych opakowań wyniosła [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS oraz [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej w wariantcie bez RSS. Oszacowane ceny progowa są [redacted] od zaproponowanej ceny zbytu netto.

Przedłożona analiza ekonomiczna cechuje się znacznymi ograniczeniami. Głównym ograniczeniem jest uwzględnienie przy szacowaniu średniego wpływu desmopresyny i BSC na liczbę mikcji w nocy wyników badania C36 przeprowadzonego w populacji azjatyckiej, w którym odnotowano największą skuteczność terapii. Ze względu na różnice populacyjne wyniki tego badania mogą nie przekładać się na populację Polski. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca wykazał, iż największy wpływ na ICUR mają przyjęte wartości dotyczące skuteczności. W przypadku uwzględnienia wyników z badań, w których uzyskano największą (CS36) oraz najmniejszą (CS29) średnią zmianę liczby mikcji w nocy w grupie desmopresyny uzyskano zmianę wartości ICUR w zakresie [redacted]. Ponadto analitycy Agencji mają wątpliwość co do założeń dotyczących wpływu nokturii na zwiększone ryzyko upadków i urazów oraz zwiększone ryzyko zgonu chorych. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie, iż zmniejszenie liczby mikcji w nocy spowoduje mniej upadków i mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów nie zostało wykazane w badaniach RCT desmopresyny stąd nie ma pewności, czy zakładany przez wnioskodawcę efekt zostanie odnotowany w rzeczywistości.

W rekomendacji Scottish Medicines Consortium z 2017 roku dla leku Noqdirna (desmopresyna w postaci liofilizatu doustnego w dawce 25 µg i 50 µg) przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przedłożonej wraz z wnioskiem o refundację. Wnioskowana populacja w Szkocji obejmowała pacjentów z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią w wieku 65 lat i starszych. W analizie ekonomicznej dla leku Noqdirna wykazano, że stosowanie desmopresyny w porównaniu z brakiem leczenia (odzwierciedlającym BSC) wiązało się z uzyskaniem w wariantcie najbardziej prawdopodobnym 0,136 QALY w 19 letnim horyzoncie czasowym (od 0,052 do 0,181 QALY w wariantach skrajnych analizy wrażliwości). Wartość ta [redacted] oszacowanej w AE dla leku Noqturina ([redacted] QALY w wariantcie podstawowym; od [redacted] QALY do [redacted] QALY w wariantach skrajnych analizy wrażliwości). W AE dla leku Noqdirna ICUR w wariantcie podstawowym wyniósł

9 538 £/QALY (46 340 PLN⁴/QALY), natomiast w wariantach skrajnych analizy wrażliwości od 7308 £/QALY do 13 681 £/QALY (35 506 PLN/QALY do 66 469 PLN/QALY). W wariancie podstawowym AE wnioskodawcy dla leku Noqturina ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [redacted] (od [redacted] do [redacted] w wariantach skrajnych analizy wrażliwości). [redacted] w analizowanych wskazaniach w porównaniu z BSC.

⁴ Oszacowanie dla średniego kursu funta szterlinga z dnia 30.10.2018 r. (1 GBP = 4,8585 PLN);
źródło: <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktów leczniczych Noqturina, liofilizat doustny, 25 µg i 50 µg desmopresyny w leczeniu objawowym nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2018 – czerwiec 2020).

Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”

Brak refundacji desmopresyny (DESMO) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej objęci są terapią wspomagającą (BSC).

Scenariusz „nowy”

Desmopresyna jest finansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i jest dostępna dla pacjentów w aptece na receptę za odpłatnością 30%. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w nowej grupie limitowej.

Struktura i zmiana w rynku

Założono, że udział DESMO jako technologii stosowanej w analizowanym wskazaniu wyniesie 70%, a równowaga określona na podstawie liniowego modelu zostanie osiągnięta w ostatnim cyklu drugiego roku refundacji (cykl obejmuje kwartał).

Warianty analizy

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach, zależnych od liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Ponadto wnioskodawca dokonał oszacowań dla wariantu uwzględniającego dopisanie leku Noqturina do listy 75+ oraz dla wariantu, w którym charakterystykę cenową leku Noqturina oszacowano w oparciu o DDD desmopresyny. Wnioskodawca przeprowadził także jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniając nowe wartości parametrów dotyczących: rozkładu chorobowości w zależności od wieku; początkowego wieku pacjentów; stanu, po którym następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności; RR zgonu pacjentów w zależności od częstości mikcji; odsetka chorych po hiponatremii wracających na desmopresynę; długości leczenia hiponatremii; danych wykorzystanych do modelowania skuteczności; ryzyka urazu spowodowanego nokturią oraz oszacowania liczebności populacji w oparciu o dane czeskie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowań populacji dokonano:

- w oparciu o zagraniczne dane epidemiologiczne (wnioskodawca nie odnalazł polskich danych epidemiologicznych),

- w oparciu o dane refundacyjne dotyczące desmopresyny:
 - polskie – dane NFZ wykorzystane w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Minirin Melt we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: N39.4 (inne określone nietrzymanie moczu), stosujących poszczególne opakowania Minirin Melt w latach 2012-2016.,
 - zagraniczne (dane sprzedażowe dotyczące produktu Minirin Melt⁵ w Czechach).

Szacując populację docelową na podstawie danych epidemiologicznych, wykorzystano dane GUS oraz następujące publikacje: Bosch 2010 i van Doorn 2009. Oszacowania dokonano w oparciu o liczebność populacji Polski; odsetek chorych z nokturią (rozumianą jako co najmniej dwukrotne wstawanie w nocy w celu oddania moczu); odsetek chorych, u których nokturia jest spowodowana nocną poliurią; odsetek chorych z idiopatyczną nocną poliurią wśród chorych z nocną poliurią. Szczegóły oszacowania znajdują się w Rozdziale 2.5.1.1. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Do wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystanej w niniejszej analizie wnioskodawca nie posłużył się jednak danymi epidemiologicznymi, gdyż, jak podaje, *wskaźniki chorobowości obserwowane w badaniach przewyższają realistyczne możliwości refundacji leku Noqturina*. Jego zdaniem *problem przeszacowania populacji może dotyczyć szerszej grupy schorzeń związanych z oddawaniem moczu*. Jako przykład przeszacowania podaje analizę refundacji leku Minirin Melt, z której wynika, że w pierwszym roku refundacji tego leku stosowało go niecałe 1,7% chorych z potencjalnej populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych. Zdaniem wnioskodawcy *tak duża rozbieżność podważa zasadność obliczeń wpływu na budżet w analizowanym problemie zdrowotnym w oparciu o dane epidemiologiczne*. Również wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę ankiety wśród klinicystów ze względu na rozbieżność odpowiedzi nie pozwoliły na wiarygodne oszacowanie populacji docelowej.

Szacując populację docelową na podstawie polskich danych refundacyjnych wnioskodawca posłużył się wskaźnikami rozpowszechnienia leku Minirin Melt (desmopresyna) wyznaczonymi w ramach analizy refundacji tego leku (analiza dla wskazań: pierwotne izolowanie moczenie i moczówka prosta). W ramach analizy wykazano, że faktyczna liczba pacjentów leczonych w pierwszym roku refundacji produktem Minirin Melt jest prawie 50 razy mniejsza od szacowanej dla I roku refundacji i o ok. 20 razy mniejsza niż szacowana dla II roku refundacji. Założono, że skala przeszacowania danych epidemiologicznych w analizowanym wskazaniu będzie taka sama jak w populacji obejmującej pacjentów z pierwotnym izolowanym moczeniem oraz moczówką prostą, u podstaw których również leży nieadekwatny dla potrzeb cyklu dobowy wydzielania wazopresyny. Szacując populację docelową wykorzystano odsetek pacjentów leczonych produktem Minirin Melt w drugim roku refundacji – 5,34% oraz liczebność pacjentów z wnioskowanym wskazaniem oszacowaną w oparciu o dane epidemiologiczne – 1,1 mln. Liczebność populacji docelowej oszacowano na ok. 57,9 tys. chorych.

Szacując populację docelową na podstawie zagranicznych danych refundacyjnych wykorzystano: dane dostarczone przez zamawiającego otrzymane od czeskiego towarzystwa ubezpieczeniowego VZP (posiadającego większość udziałów w rynku ubezpieczeń w Czechach) dotyczące sprzedaży produktów leczniczych zawierających desmopresynę w dawce 60 µg i 120 µg w Czechach, dane Banku Światowego dotyczące liczby ludności w Czechach i dane GUS dotyczące ludności Polski. Dane VZP dotyczyły liczby pacjentów stosujących desmopresynę w trzech różnych wskazaniach, w tym osobno dla nokturii związanej z wielomoczem. Biorąc pod uwagę udział VZP w rynku czeskim w latach 2001-2017 oszacowano wielkość populacji docelowej stosującej desmopresynę w analizowanym wskazaniu w Czechach. Liczbę pacjentów, którzy będą stosować w Polsce desmopresynę w analizowanym wskazaniu – ok. 34,9 tys., oszacowano na podstawie danych czeskich przy założeniu, że liczba tych pacjentów jest proporcjonalna do liczby ludności w kraju. Zdaniem wnioskodawcy takie oszacowanie jest konserwatywnym ze względu na fakt, że w Czechach desmopresyna jest całkowicie refundowana, a w Polsce wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%. Zdaniem wnioskodawcy to oszacowanie populacji jest zbliżone pod względem rzędu wielkości populacji docelowej do oszacowanej w oparciu o dane NFZ.

Zgodnie z ankietą przeprowadzoną przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych w Polsce, poza refundacją niewielki odsetek chorych stosuje DESMO, w związku z czym wnioskodawca konserwatywnie

⁵ Wnioskodawca wskazał, iż dane z Czech dotyczą leku Noqturina, jednakże lek Noqturina nie był refundowany w Czechach w momencie przygotowywania AWB przez wnioskodawcę. Przywołane dane dotyczą liczby pacjentów stosujących desmopresynę w dawce 60 mcg i 120 mcg w zarejestrowanych wskazaniach dla leku Minirin Melt.

założył, że w scenariuszu istniejącym udział DESMO wynosi 0%. Spytani przez wnioskodawcę eksperci wskazali, iż w przypadku objęcia refundacją leku Noqturina lek będzie stosowało [redacted]. W scenariuszu podstawowym założono wysokość udziału na podstawie najwyższej wartości wskazanej przez ekspertów (70%). W scenariuszu maksymalnym wnioskodawca założył udział DESMO w populacji docelowej na poziomie 100%. W scenariuszu minimalnym uwzględniono przeciętną wartość z ankiety – 41%.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono różniące kategorie kosztowe zaczerpnięte z AE:

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

Jako koszty nieróżniące uznano koszty leków przyjmowanych przez chorych z nokturią w związku ze współistniejącymi chorobami (refundacja desmopresyny nie wpłynie na ich zużycie), a także związanymi z oddawaniem moczu, tj. solifenacyna, furosemid, amitryptylina. Leki te nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.

Koszty technologii wnioskowanej zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Noqturina będzie refundowany w odrębnej grupie limitowej, w której Noqturina 50 µg będzie podstawą limitu finansowania. Lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%. W obliczeniach przyjęto różne PDD dla kobiet – 25 µg i mężczyzn – 50 µg, co powoduje jednakowe dopłaty świadczeniobiorcy do obu prezentacji leku.

Koszt leczenia nokturii w obecnej praktyce klinicznej został oszacowany w AE. Koszty jednostkowe świadczeń w ramieniu BSC przedstawiono w Tabeli 13 w Rozdziale 2.6.2, a koszty jednostkowe w ramieniu DESMO w Tabeli 17 w Rozdziale 2.6.3 AWB wnioskodawcy. W obliczeniach uwzględniono wyznaczony w AE odsetek kobiet wśród chorych na nokturię – 56%, a także częstość występowania hiponatremii w zależności od płci i stosowanej interwencji. Strukturę czasu terapii pacjentów, w tym odsetek nowozdiagnozowanych pacjentów – [redacted] wyznaczono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki przedstawiono w dwóch wersjach – bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych – ok. 1,1 mln Oszacowanie na podstawie polskich danych sprzedażowych – 57,9 tys. Oszacowanie na podstawie czeskich danych sprzedażowych – 34,9 tys.	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	20 257 (11 782 – 28 938)*	40 513 (23 564 – 57 876)*

*wartości zaczerpnięto z kalkulatora wnioskodawcy, nie zostały zawarte w wersji papierowej analizy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Noqturina wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o [] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki inkrementalne płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną o [] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [] PLN w drugim roku refundacji.

Z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjentów objęcie refundacją produktu leczniczego Noqturina również spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych. Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Noqturina wydatki z perspektywy wspólnej przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o [] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej w populacji docelowej wzrosną o [] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [] PLN w drugim roku refundacji.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN		bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący								
Koszty DESMO	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty BSC	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy								
Koszty DESMO	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty BSC	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne								
Koszty DESMO	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty BSC	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji, którą wzięto pod uwagę w obliczeniach AWB oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych i wskaźników rozpowszechnienia leku Minirin Melt wyznaczonych na w ramach analizy refundacji tego leku. Z analizy refundacji wynika, że odsetek pacjentów stosujących lek Minirin Melt w 2-gim roku refundacji wyniósł zaledwie 5,34% (11 tys. osób; ICD-10: N39.4) populacji kwalifikujących się do terapii lekiem Minirin Melt oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych. Wnioskodawca taki sam odsetek przyjął przy szacowaniu populacji docelowej dla leku Noqturina, co budzi wątpliwości analityków Agencji. Jak wskazał KK w swojej opinii „brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej, co oznacza, iż populacja chorych kwalifikowanych do leczenia jest praktycznie nieograniczona”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z wytycznymi oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komparatorem w AWB jest BSC, na co składa się terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobrane dla chorego indywidualnie. W danym wskazaniu nie ma aktualnie technologii refundowanych, w związku z czym wnioskodawca nie założył przejęcia rynku innych technologii. Należy mieć jednak zwrócić uwagę, że KK wskazał na technologie alternatywne dla wnioskowanej interwencji: alfa1-blokery, inhibitory 5-alfa reduktazy oraz tolterodyna i mirabegron. Należy mieć także na uwadze trudności związane z diagnozowaniem idiopatycznej nocnej poliurii, co skutkuje tym, że pacjenci z nokturią stosują leki refundowane w innych wskazaniach związanych z oddawaniem moczu
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB komparatorem dla ocenianej interwencji jest BSC, co jest spójne z AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane udostępnione Agencji przez NFZ nie pozwoliły na oszacowanie populacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw opakowań leku w dawce 25 µg stanowi zaledwie 53% liczby opakowań niezbędnych w terapii wg. założeń przyjętych w wariancie podstawowym analizy. Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw opakowań leku w dawce 50 µg stanowi 74% liczby opakowań niezbędnych w terapii wg. założeń przyjętych w wariancie podstawowym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej. Produkt leczniczy Noqturina mógłby zostać zakwalifikowany do grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny Jednak ze względu na zróżnicowane dawkowanie dla płci produktu leczniczego Noqturina, wyznaczenie limitu finansowania na podstawie DDD powodowałoby nierówne dopłaty do terapii dla kobiet i mężczyzn.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów, w tym parametrów populacyjnych. Nie przeprowadzono obliczeń dla wariantu, który nie uwzględnia zwiększonego ryzyka upadków oraz zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów chorych na nokturię W ramach uzupełnień analiz względem niespełnienia minimalnych wymagań uwzględniono refundację leku Noqturina w ramach listy 75+, a także cenę leku wyznaczoną w oparciu o DDD.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaniami populacji docelowej. Zdaniem dr. hab. Antoniewicza populacja chorych kwalifikowanych do

leczenia ocenianym produktem leczniczym jest praktycznie nieograniczona ze względu na fakt, iż brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej. Dane epidemiologiczne dla wnioskowanego wskazania znacznie odbiegają od oszacowań populacji docelowej na podstawie danych refundacyjnych dla produktu leczniczego Minirin Melt oraz danych refundacyjnych produktów leczniczych zawierających desmopresynę w Czechach. Udostępnione przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem związanymi z zaburzeniami układu moczowego wskazują na zbliżoną liczebność populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych, jednakże należy zaznaczyć, iż dotyczą bardzo różnych wskazań, wśród których może być sprawozdawana również nokturia. Ze względu na trudności z precyzyjnym oszacowaniem populacji docelowej oraz liczby pacjentów stosujących lek Noqturina w nowym scenariuszu wnioskodawca

Zakładając, że 1 opakowanie leku wystarcza na miesiąc terapii i wszyscy pacjenci zaczynają stosowanie leku wraz z wejściem ww. produktów leczniczych na listę leków refundowanych

Biorąc pod uwagę, że oszacowana liczba pacjentów obu płci, którzy będą stosować ww. produkty lecznicze w scenariuszu nowym ma wynieść w I roku refundacji 20 257, a w II roku 40 513 pacjentów,

Drugim poważnym ograniczeniem AWB jest uwzględnienie w oszacowaniach kosztu leczenia złamań i urazów. Koszty w AWB zostały zaczerpnięte z AE. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy wraz ze wzrastającą liczbą mikcji w nocy zwiększa się częstość występowania upadków i urazów z nimi związanych. W AWB wnioskodawca uwzględnił wyżej wspomniane koszty w analizie podstawowej, co może wpływać na zaniżenie wartości oszacowań wydatków inkrementalnych. W ramach AWB nie przedstawiono wariantu, który uwzględniałby pominięcie tego kosztu.

Ponadto ze względu na fakt, że koszty w AWB zostały zaczerpnięte z AE do przedstawionych oszacowań wpływu na budżet odnoszą się wszystkie ograniczenia wskazane w AE wnioskodawcy.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego wyznaczonych na podstawie prognozowanych udziałów leku Noqturina w populacji docelowej. Dla wariantu bez RSS, w scenariuszu minimalnym oszacowano, że objęcie refundacją leku Noqturina spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. ██████████ PLN w pierwszym roku refundacji oraz o ok. ██████████ PLN w drugim roku refundacji. W wariantcie minimalnym z RSS wzrost wydatków NFZ wyniesie ok. ██████████ PLN w pierwszym roku refundacji oraz o ok. ██████████ PLN w drugim roku refundacji.

W wariantcie maksymalnym bez RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną w pierwszym roku o ok. ██████████ PLN, a w drugim roku refundacji o ok. ██████████ PLN. W wariantcie maksymalnym z RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną w pierwszym roku o ok. ██████████ PLN, a w drugim roku refundacji o ok. ██████████ PLN. Wartości oszacowane dla scenariuszy minimalnych i maksymalnych bez RSS różnią się od wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego odpowiednio o ok. ██████████ w pierwszym roku refundacji oraz o ok. ██████████ w drugim roku refundacji. Przy uwzględnieniu RSS wartości te dla I roku refundacji podobnie jak w scenariuszu bez RSS różnią się od scenariusza podstawowego o ok. ██████████ natomiast dla II roku refundacji wyniki w wariantcie minimalnym różnią się o ok. ██████████, a w wariantcie maksymalnym o ok. ██████████. Wyniki dla ww. scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45 Wyniki wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Wariant analizy	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	████████	████████	████████	████████
Wariant minimalny	████████	████████	████████	████████
Wariant maksymalny	████████	████████	████████	████████

Ponadto w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości parametrów zaczerpniętych z AE wnioskodawcy. Scenariusze, które w największym stopniu wpływają na uzyskane koszty inkrementalne zaznaczono w poniższej tabeli pogrubioną czcionką.

W pierwszym roku refundacji maksymalny wzrost wartości wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ w wariacie bez RSS wynoszący ok. ████████ PLN (wzrost o 4,6% względem wartości w scenariuszu podstawowym), wykazano w wariacie uwzględniającym inne niż w analizie podstawowej ryzyko urazu spowodowanego nokturią zaczerpnięte z publikacji Asplund 2006. W drugim roku refundacji największy wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ w wariacie bez RSS – o ok. ████████ PLN odnotowano w scenariuszu zakładającym, że 100% chorych po hiponatremii powraca do stosowania desmopresyny. Wzrost ten w stosunku do scenariusza podstawowego wynosił ok. 7,2%. Uwzględniając proponowany RSS do największego wzrostu wydatków inkrementalnych wśród analizowanych scenariuszy w AW zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji, odpowiednio o 4,8 % i 5,3% względem scenariusza podstawowego, dochodzi w przypadku uwzględnienia ryzyka urazu spowodowanego nokturią na podstawie publikacji Asplund 2006.

Najniższe wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji odnotowano w wariacie, w którym populację docelową oszacowano na podstawie czeskich danych sprzedażowych. Wydatki te wyniosły ok. ████████ PLN i ████████ PLN, odpowiednio w I. i II. roku refundacji przy braku RSS. Spadek wartości wydatków inkrementalnych względem wartości w scenariuszu podstawowym wynosił ok. 39,7%. Taką samą tendencję zmian w przedstawionych scenariuszach odnotowano w wariantach uwzględniających RSS, a wartości procentowe były do siebie zbliżone.

Tabela 46 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
		I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Wartość z analizy podstawowej	n/d	████	████	████	████
Rozkład chorobowości w zależności od wieku (Weibulla)	Rozkład log-normalny	████	████	████	████
	Rozkład log-logistyczny	████	████	████	████
Początkowy wiek mężczyzn – 61,25	50,00	████	████	████	████
	70,25	████	████	████	████
Początkowy wiek kobiet – 64,25	53,00	████	████	████	████
	76,00	████	████	████	████
Stan po którym następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności – <3,4)	<2;3)	████	████	████	████
	<4,5)	████	████	████	████
RR zgonu dla mężczyzn >=3 mikcje – 1,90	1,00	████	████	████	████
	2,60	████	████	████	████
RR zgonu dla kobiet >=3 mikcje – 1,30	1,00	████	████	████	████
	2,00	████	████	████	████
Odsetek chorych po hiponatremii wracających na DESMO – 0,79	0,63	████	████	████	████
	1,00	████	████	████	████
Długość leczenia hiponatremii – 2,00	2,00	████	████	████	████
	7,00	████	████	████	████
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności – Średnia z badań CS40, CS41, CS36, CS29	CS36	████	████	████	████
	CS29	████	████	████	████

Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
		I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Wartość z analizy podstawowej	n/d	■	■	■	■
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią – Stewart 1992	Asplund 2006	■	■	■	■
	Nakagawa 2010	■	■	■	■
Oszacowanie populacji docelowej w oparciu o dane polskie	Oszacowanie w oparciu o dane czeskie	■	■	■	■

W ramach uzupełnień analiz względem minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił wariant AWB, w którym uwzględnił refundację leku Noqturina w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75-tym roku życia, a także wariant, w którym charakterystykę cenową leku Noqturina wyznaczono w oparciu o DDD. W wariantcie dotyczącym listy 75+ wnioskodawca założył, że ok. 30% chorych w populacji docelowej mogłoby mieć bezpłatny dostęp do ocenianego produktu leczniczego w przypadku wpisania go na listę bezpłatnych leków dla seniorów. Ponadto

W wariantcie dotyczącym wyznaczenia ceny leku na podstawie DDD założono, że lek Noqturina będzie finansowany w ramach grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny, w której podstawę limitu stanowi lek Minirin Melt, 120 µg. Limit finansowania w tej grupie jest wyznaczony dla DDD desmopresyny wynoszącej 240 µg.

W wariantcie uwzględniającym włączenie leku na listę 75+ wykazano, że wydatki NFZ będą wyższe niż w wariantcie podstawowym o nie więcej niż 1,5 mln PLN w I roku refundacji i nie więcej niż 3 mln PLN w II roku refundacji, zarówno w przypadku uwzględnienia oraz nieuwzględnienia RSS. W wariantcie, w którym ustalono charakterystykę cenową produktu leczniczego Noqturina w oparciu o DDD dochodzi do niższego wzrostu wydatków inkrementalnych niż w scenariuszu podstawowym. Niższy wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego wynika z niższej wysokości limitu finansowania, którą wyznacza produkt leczniczy Minirin Melt 120 µg. Ponadto oparcie ceny o DDD powoduje z perspektywy płatnika publicznego niższy koszt leczenia kobiet niż mężczyzn, co jest konsekwencją różnego PDD – 25 µg dla kobiet oraz 50 µg dla mężczyzn. Przyjęcie takiej samej ceny dla obu prezentacji powoduje wyższą dopłatę świadczeniobiorcy płci żeńskiej niż męskiej. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki ww. scenariuszy dla liczebności populacji przyjętej w wariantcie podstawowym. Wyniki ww. scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego uwzględniających liczebność populacji z wariantu maksymalnego i minimalnego przedstawiono w AWB wnioskodawcy w Rozdziale 3.1 oraz 3.2.

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – wydatki inkrementalne uwzględniające włączenie leku Noqturina do listy „leki 75+” oraz wyznaczenie ceny leku w oparciu o DDD desmopresyny

Wariant analizy	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	■	■	■	■
Wariant 75+	■	■	■	■
Wariant DDD	■	■	■	■

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Podobnie jak w AE analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania dla wariantu, w którym nie uwzględniono zwiększonego ryzyka upadków oraz zwiększonego ryzyka zgonu u pacjentów chorych na nokturię spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią. W analizowanym wariantcie w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają o ok. 12% w wariantcie bez RSS oraz ok. 13% w wariantcie z RSS w każdym roku refundacji.

Tabela 48. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Wariant analizy	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	■	■	■	■

Wariant analizy	bez RSS mln PLN		z RSS mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant analityków Agencji				

6.3. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Noqturina. Wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym w wariantcie bez RSS wyniesie około [redacted] PLN w I roku refundacji i około [redacted] PLN w drugim roku. W przypadku uwzględnienia RSS wydatki inkrementalne płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną o około [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o około [redacted] PLN w drugim roku refundacji. Wydatki z perspektywy wspólnej przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej w populacji docelowej wzrosną o około [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o około [redacted] PLN w drugim roku refundacji.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego włączenie produktu leczniczego Noqturina do listy 75+ oraz dla wariantu, w którym charakterystykę cenową produktu leczniczego Noqturina ustalono w oparciu o DDD. Kwalifikacja leku do listy 75+ spowoduje wyższe wydatki inkrementalne po stronie płatnika publicznego niż w scenariuszu podstawowym. W przypadku ustalenia ceny w oparciu o DDD dochodzi do niższego wzrostu wydatków inkrementalnych po stronie płatnika publicznego, z drugiej jednak strony prowadzi do nierówności w zakresie dopłat do leków w zależności od płci pacjenta.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest niepewność związana z oszacowaniami populacji docelowej, która zdaniem Konsultanta krajowego z powodu braku jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej jest praktycznie nieograniczona. Na trudności w precyzyjnym oszacowaniu wskazuje również znaczna rozbieżność między dokonanymi przez wnioskodawcę oszacowaniami na podstawie danych epidemiologicznych a oszacowaniami na podstawie danych refundacyjnych – zarówno polskich danych dla produktu leczniczego Minirin Melt, jak i czeskich danych dotyczących produktów leczniczych zawierających desmopresynę. Otrzymane przez Agencję dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem związanym z zaburzeniami układu moczowego wskazują na zbliżoną liczebność do tej oszacowanej przez wnioskodawcę na podstawie danych epidemiologicznych. Jednakże należy zaznaczyć, iż dane NFZ mogą obejmować grupę bardzo różnych schorzeń, spośród których nie sposób wyekstrahować danych dot. populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Należy także mieć na uwadze, że szacując wydatki inkrementalne wnioskodawca założył, iż wraz z wzrastającą liczbą mikcji w nocy zwiększa się częstość występowania upadków i urazów z nimi związanych. Powoduje to wzrost kosztów po stronie komparatora, a tym samym może wpływać na niższe niż w rzeczywistości wydatki inkrementalne w scenariuszu nowym. Biorąc pod uwagę brak dowodów klinicznych w zakresie upadków i urazów u pacjentów z nokturią, należy uznać powyższe założenia za daleko idącą nadinterpretację.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje

[Redacted text block]

Tabela 49. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

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

Tabela 50. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na budżet dla scenariusza maksymalnego [PLN]

Wynik	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Noqturina (desmopresyna) we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Noqturina, desmopressin. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla leku Noqturina, natomiast odnaleziono rekomendacje dla leków zawierających desmopresynę w tej samej postaci i dawce. Dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami – AWMSG 2017 oraz SMC 2017 – dotyczyły leku Noqdirna, a jedna negatywna – HAS 2017 – leku Nocdurna.

Pozytywne rekomendacje zalecają finansowanie desmopresyny stosowanej podjęzykowo w populacji zawężonej względem wskazania rejestracyjnego, tj. w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem w subpopulacji chorych powyżej 65. roku życia. W rekomendacji walijskiej (AWMSG 2017) uzasadniono, iż efektywność kosztowa została udowodniona tylko dla populacji chorych powyżej 65. roku życia.

W negatywnej, francuskiej rekomendacji HAS z 2017 roku, wskazuje się, iż rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania leku jest niewystarczająca, by uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne wraz z ich uzasadnieniami.

Tabela 51 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla leków zawierających desmopresynę w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG, 2017 Walia	Noqdirna	Objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych	<u>Stanowisko:</u> Noqdirna (desmopresyny octan) jest rekomendowana w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem <u>w subpopulacji chorych powyżej 65. roku życia, dla których opcje leczenia są ograniczone.</u> <u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kosztowa została udowodniona tylko dla populacji chorych powyżej 65. roku życia.
SMC, 2017 Szkocja	Noqdirna		<u>Stanowisko:</u> Noqdirna (desmopresyny octan) jest rekomendowana w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem <u>w subpopulacji chorych powyżej 65. roku życia.</u> <u>Uzasadnienie:</u> Dwa badania kontrolowane placebo III fazy wykazały, że desmopresyna stosowana w zarejestrowanych dawkach przez okres 3 miesięcy znacząco zmniejsza średnią liczbę nocnych mikcji u pacjentów z nokturią w porównaniu do placebo.
HAS, 2017 Francja	Nocdurna		<u>Stanowisko:</u> Nocdurna (desmopresyna) nie jest rekomendowana do umieszczenia na liście leków refundowanych w leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania leku jest niewystarczająca, by uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych. <u>Główne przesłanki:</u>

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none">- Nie wykazano korzyści w zakresie poprawy jakości życia i jakości snu.- Osiągnięto niską efektywność w redukcji częstości oddawania moczu w porównaniu z placebo, bez znaczenia klinicznego. Skuteczność określono w krótkim okresie czasu u pacjentów z niskim stopniem nasilenia objawów. Brak jest pewności w zakresie możliwości przełożenia wyników dla starszej populacji o większym nasileniu choroby.- Występuje ryzyko ciężkiej hiponatremii z powodu możliwych interakcji lekowych z desmopresyną u pacjentów w podeszłym wieku stosujących terapię wielolekową.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Dania	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Finlandia	35%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Holandia	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Irlandia	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Islandia	Pacjent ponosi wstępną opłatę, pozostała część ceny leku jest refundowana	refundacja bez ograniczeń	Nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Niemcy	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Słowenia	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Szwecja	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie
Wielka Brytania	100%	refundacja bez ograniczeń	Nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	Nie

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 4.06.2018)

*We wnioskach w miejscu informacji o dopuszczeniu do obrotu wpisano „nie dotyczy”, co zostało uznane przez analityków Agencji za równoznaczne z brakiem dopuszczenia do obrotu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Noqturina jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), żaden z powyższych krajów nie ma zbliżonego do Polski PKB. W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych jest zróżnicowany i wynosi od 35% w Finlandii do 100% w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Holandii, Danii, Szwecji, Niemczech i na Słowacji. W przypadku Islandii pacjent ponosi wstępną opłatę, natomiast pozostała część ceny leku jest refundowana. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 16 stycznia 2018 r., znak PLR.4600.65.2018.2.MB, PLR.4600.66.2018.2.MB (data wpływu do AOTMiT 17 stycznia 2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281267 oraz Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281304.

Zgodnie z ChPL Noqturina dawkowanie leku jest inne w przypadku mężczyzn i inne w przypadku kobiet (mężczyźni powinni stosować lek w dawce 50 µg, a kobiety w dawce 25 µg na dobę).

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Noqturina wynosi:

- 25 µg x 30 szt. – [REDACTED]
- 50 µg x 30 szt. – [REDACTED]

Deklarowany poziom odpłatności wynosi 30% i jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował utworzenie dla analizowanych prezentacji leku Noqturina nowej grupy limitowej. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Aktualne wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających desmopresynę nie uwzględniają nokturii związanej z nocnym wielomoczem, jednakże przeznaczenie stosowania produktu Noqturina, jak i produktów refundowanych jest podobne i polega na zmniejszeniu objętości wytwarzanego moczu. Zgodnie z powyższym produkt leczniczy Noqturina mógłby być zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 78.2. Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny. Jednakże, w przypadku włączenia produktu Noqturina do wspólnej grupy limitowej z produktami Minirin Melt i wyznaczenia limitu finansowania na podstawie DDD (tak jak dla produktów Minirin Melt) dopłaty kobiet do terapii byłyby znacznie wyższe od dopłat mężczyzn.

[REDACTED]

Lek Noqturina nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie w analizowanym wskazaniu podlegały jednak inne leki zawierające desmopresynę w większych dawkach oraz w innych, zbliżonych do ocenianego wskazaniach obejmujących: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia oraz u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego. Desmopresyna uzyskała 1 negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w 2009 r. Wszystkie kolejne opinie i stanowiska RP oraz rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne.

Problem zdrowotny

Nokturia oznacza konieczność oddania moczu w porze nocnej wtedy, gdy mikcja była poprzedzona snem i bezpośrednio po niej następował wypoczynek senny. Nocna poliuria oznacza wydalanie w nocy objętości moczu przekraczającej 20% dobowej zbiórki moczu u osób młodych i 33% u osób starszych (>65. r.ż.). Nocna poliuria jest spowodowana głównie zmniejszeniem wydzielania wazopresyny w godzinach wieczornych oraz w czasie snu. W oparciu o dostępne piśmiennictwo szacuje się, że nocna poliuria odpowiada za występowanie nokturii nawet u 80% pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care). Wybór wydaje się uzasadniony z uwagi na fakt, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, obecnie w leczeniu nocnej poliurii nie jest refundowany żaden produkt leczniczy. Niemniej ze względu na to, iż zgodnie z opinią dr. hab. Antoniewicza, brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej nocnej poliurii, pacjenci cierpiący na nokturie mogą obecnie korzystać z leków refundowanych w innych wskazaniach. Stąd wydaje się zasadne rozważenie jako potencjalnych komparatorów również leków

wymienianych przez eksperta i wytyczne kliniczne tj.: diuretyki pętlowe, alfa1-blokery, antagonisty muskarynowych receptorów cholinergiczych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem AKL wnioskodawcy było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej leku Noqturina w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych pacjentów w porównaniu z BSC. Do AKL włączono 4 badania RCT, w których okres leczenia wynosił od 1 do 3 miesięcy. Jedno badanie zostało przedłużone do 12 miesięcy, w czasie których wszyscy pacjenci przyjmowali desmopresynę.

W ramach przedłożonej analizy klinicznej wykazano IS zmianę punktacji w kwestionariuszu N-QoL w zakresie jakości życia ogółem na korzyść technologii wnioskowanej w porównaniu z BSC. IS różnic nie uzyskano natomiast w metaanalizie przeprowadzonej dla oceny ogólnej jakości życia.

Interpretując powyższe wyniki należy zauważyć, iż uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie wyższości desmopresyny nad BSC w zakresie poprawy jakości życia pacjentów. Przede wszystkim mają one charakter eksploracyjny i stanowią wyniki analizy post-hoc. Brak jest również możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego I typu. Biorąc pod uwagę dane pochodzące z 1. miesiąca obserwacji, należy zauważyć, iż uzyskane wyniki są również rozbieżne w różnych punktach czasowych. Warto również zauważyć, iż kwestionariusz N-QoL stanowi narzędzie niezwalidowane.

Metaanalizy badań obejmujących 3 miesiące i 1 miesiąc obserwacji wykazały IS przewagę desmopresyny nad BSC w zakresie zmniejszenia liczby nocnych mikcji w populacji kobiet i mężczyzn łącznie, jednakże uzyskane różnice nie były istotne klinicznie. Podobne wnioski przedstawiono w rekomendacji refundacyjnej HAS z 2017 r., w której wskazano, iż osiągnięto niską efektywność w redukcji częstości oddawania moczu w porównaniu z placebo, bez znaczenia klinicznego.

Przeprowadzona analiza wyników badań CS40 i CS41 (3 mies. obserwacji) wykazała, iż desmopresyna w porównaniu z placebo wpływa na zwiększenie szansy redukcji średniej liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$ i o $\geq 50\%$ zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet (analiza przeprowadzona z dostosowaniem wieku, liczby nocnych mikcji i wizyty). W przypadku odpowiedzi ocenianych w nieznacznym inny sposób wyniki nie były jednak jednoznaczne. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść desmopresyny w zakresie szansy redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 66\%$, $\geq 75\%$ i 100% uzyskano jedynie w przypadku mężczyzn. Natomiast w przypadku badania obejmującego 1 miesiąc obserwacji nie osiągnięto IS różnic dla metaanalizy wyników uzyskanych dla kobiet i mężczyzn łącznie i w populacji męskiej w przypadku redukcji liczby nocnych mikcji o $\geq 33\%$.

Wyniki badań nie są również jednoznaczne w zakresie wydłużenia czasu nieprzerwanego pierwszego snu, aczkolwiek w badaniach obejmujących dłuższy okres obserwacji uzyskano IS wynik na korzyść technologii wnioskowanej. W badaniu CS40 dotyczącym kobiet i CS41 dotyczącym mężczyzn wykazano IS różnicę na korzyść technologii wnioskowanej w zakresie zmiany w uzyskiwanych odpowiedziach na pytania dotyczące jakości snu. Wyniki uzyskiwane w grupie kobiet i mężczyzn odrębnie nie były w pełni zgodne z wynikami przeprowadzonej metaanalizy. Należy zauważyć, iż w rekomendacji refundacyjnej HAS 2017 wskazano na brak korzyści w zakresie poprawy jakości snu.

Do analizy wnioskodawcy włączono 4 przeglądy: Cornu 2012, Ebell 2014, Sakalis 2017 oraz Han 2017. Jeden z przeglądów – Ebell 2014. Przegląd Ebell 2014 zdaniem analityków Agencji nie stanowił przeglądu systematycznego. Wszystkie przeglądy wskazywały na skuteczność stosowania desmopresyny w nokturii w porównaniu z placebo.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie wszystkich włączonych badań nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą DESMO vs BSC w ocenie: liczby zgonów, zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem, szczegółowych zdarzeń niepożądanych na podstawie klasyfikacji MedDRA (tym ciężkiej hiponatremii i hiponatremii związanej z leczeniem). Różnice IS na niekorzyść DESMO obserwowano przede wszystkim w badaniu o miesięcznym okresie obserwacji w ocenie częstości wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Szansę wystąpienia hiponatremii umiarkowanej (istotnej klinicznie) w populacji kobiet leczonej DESMO oszacowano jako prawie 7-krotnie wyższą w grupie DESMO vs BSC. Łagodna hiponatremia w populacji kobiet i mężczyzn występowała IS w grupie DESMO. Ponadto, odnotowano prawie 10-krotnie większą szansę wystąpienia istotnej klinicznie hiponatremii u pacjentów płci męskiej ≥ 65 r.ż. stosujących DESMO w porównaniu z BSC (okres miesięcznej obserwacji).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, której celem była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych pacjentów w porównaniu z BSC. W wariantcie podstawowym wnioskodawcy ICUR dla porównania desmopresyna vs BSC wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] za QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] za QALY w wariantcie uwzględniającym RSS. Oszacowany ICUR w perspektywie wspólnej wyniósł natomiast ok. [redacted] za QALY w wariantcie bez RSS oraz ok. [redacted] za QALY w wariantcie z RSS. Oszacowane ceny progowe były [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla obu prezentacji leku. Analiza ekonomiczna cechowała się znacznymi ograniczeniami, które w znacznej mierze wpłynęły na niską wiarygodność analizy. Wątpliwość analityków Agencji budził sposób oszacowania średniej skuteczności desmopresyny i BSC pod względem zmiany liczby nocnych mikcji oraz przyjęcie, iż nokturia spowodowana idiopatyczną nocną poliurią wiąże się z większym ryzykiem upadków i urazów oraz większym ryzykiem zgonu. Jednakże wyniki analizy wrażliwości oraz własnych oszacowań Agencji, uwzględniające powyższe wątpliwości, wskazały, iż w znacznej większości przypadków lek Noqturina [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Noqturina w dawce 25 µg i 50 µg będzie skutkowało wzrostem kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. W wariantcie podstawowym wykazano, że wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki inkrementalne płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji. Z perspektywy wspólnej przy braku uwzględnienia RSS koszty wzrosną o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia RSS wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej wzrosną o około [redacted] PLN oraz o około [redacted] PLN odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

Ograniczeniem analizy jest niepewność związana oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która ze względu na brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej, zdaniem eksperta klinicznego Agencji, jest praktycznie nieograniczona. Wykazano znaczną rozbieżność między dokonanymi przez wnioskodawcę oszacowaniami liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych a oszacowaniami na podstawie danych refundacyjnych. Ponadto wnioskodawca założył, iż wraz ze wzrastającą liczbą mikcji w nocy zwiększa się częstość występowania upadków i urazów, co nie zostało potwierdzone w analizie klinicznej. Przyjęcie powyższego założenia wpływa tymczasem na wzrost kosztów po stronie komparatora, a w konsekwencji zaniżenie kosztów inkrementalnych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (AWMSG 2017, SMC 2017 i HAS 2017) dotyczące stosowania desmopresyny w analizowanym wskazaniu. Pozytywne rekomendacje (AWMSG i SMC) zalecają finansowanie desmopresyny w populacji zawężonej względem wskazania rejestracyjnego, tj. w subpopulacji chorych powyżej 65. roku życia. W rekomendacji walijskiej uzasadniono, iż efektywność kosztowa została udowodniona tylko dla populacji chorych powyżej 65. roku życia.

W negatywnej rekomendacji HAS 2017, wskazuje się, iż rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania leku jest niewystarczająca, by uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W AKL nie uwzględniono przeglądu Han 2017.	TAK	W ramach uzupełnienia do analizy klinicznej w ramach oceny opracowań wtórnych włączono przegląd systematyczny Han 2017.
Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia). Opisane w analizie kryteria selekcji do badania C29 i C36 nie pozwalają na stwierdzenie, czy populacja badana spełnia kryteria włączenia populacji do analizy klinicznej.	TAK	W ramach uzupełnienia opis metodyki badań C29 i C36 uzupełniono o brakujące kryteria włączenia i wykluczenia.
Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W charakterystyce badania C29 i C36 nie opisano punktów końcowych ocenianych ogółem bez podziału na kobiety przyjmujące dawkę 25 µg oraz mężczyzn przyjmujących dawkę 50 µg desmopresyny w postaci liofilizatu doustnego.	TAK	W ramach uzupełnienia opis metodyki badań C29 i C36 rozszerzono o opis punktów końcowych ogółem, bez podziału płeć.
Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie wskazano, czy w trakcie przeglądu abstraktów dotyczących populacji wskazanej we wniosku poszukiwano również analiz ekonomicznych dla populacji szerszej niż wskazana we wniosku i jaki był efekt przeszukiwania.	TAK	Wnioskodawca wskazał, iż ze względu to, że wskazanie refundacyjne leku Noqturina jest jedynym wskazaniem rejestracyjnym nie poszukiwał analiz ekonomicznych dla szerszej populacji.
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia). Analitycy Agencji odnaleźli niezgodność wersji elektronicznej z wersją papierową analizy ekonomicznej dla wartości przedstawionych w tabeli 2.	TAK	Niespójność skorygowano.
Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości pominięto dwa parametry modelu tj. brak upadków podczas wstawania w nocy oraz częstotść wizyt związanych z badaniem poziomu sodu u pacjentów leczonych technologią wnioskowaną. Nie [redacted]	TAK	Przeprowadzono dodatkowe warianty analizy wrażliwości.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).</p> <p>W BIA wskazano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że wnioskowane produkty lecznicze zostały zarejestrowane w czerwcu 2016 r., a część ekspertów klinicznych odpowiedziała twierdząco na pytanie dotyczące stosowania desmopresyny w analizowanym wskazaniu obecnie, liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana zapewne została przedstawiona nieprawidłowo.</p>	TAK – wyjaśniono	<p>Wnioskodawca wskazał, że przy założeniu [redacted], liczba chorych stosujących inne postacie desmopresyny w analizowanym wskazaniu wynosi 1744, co stanowi margines potencjalnej populacji docelowej. Ponadto zgodnie z informacjami udzielonymi przez Wnioskodawcę lek Noqturina nie jest obecnie sprzedawany. W związku z powyższym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest stosowana wynosi 0.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone poprzez nieprawidłowe wykorzystanie opinii eksperckiej – szacowana przez eksperta wartość 20% dotyczyła odsetka osób z nokturią spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią spośród wszystkich chorych z nokturią, nie zaś wśród chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią, jak zostało to zinterpretowane przez wnioskodawcę.</p> <p>Ponadto oszacowany w analizie odsetek populacji, który będzie stosował leki refundowane przyjęto na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej dla leku Minirin Melt. Dodatkowo dane te zostały pomniejszone o odsetek populacji, który będzie stosował lek refundowany, wskazany przez ekspertów. Jednoczesne wykorzystanie tych wskaźników powoduje podwójne zmniejszenie liczebności populacji.</p>	TAK – wyjaśniono	<p>W ramach uzupełnień wnioskodawca oszacował odsetek pacjentów z idiopatyczną nocną poliurią jako dopełnienie do jedności odsetka pacjentów z nocną poliurią, u których występuje zastoinowa niewydolność serca, obturacyjny bezdech senny lub nocne przyjmowanie leków moczopędnych. Informacje o chorobach współistniejących zostały zaczerpnięte z publikacji Weiss 2002 oraz Robinson 2012. Częstość występowania ww. schorzeń u pacjentów z nokturią zaczerpnięto z badań: Madhu 2015 oraz Miyazaki 2015. Wnioskodawca założył, że ww. schorzenia stanowią przyczynę nocnej poliurii.</p>
<p>Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Zaproponowane przez wnioskodawcę warianty minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet zostały oszacowane na podstawie przyjęcia alternatywnych wartości dotyczących odsetka pacjentów stosujących desmopresynę w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Z uwagi na zastrzeżenia dotyczące prawidłowości oszacowań dotyczących liczebności populacji (patrz pkt. 2), w ramach wariantów minimalnego i maksymalnego należałoby przedstawić oszacowania oparte o alternatywne wartości, wyznaczone w inny sposób.</p> <p>Ponadto z uwagi na fakt, iż w przedłożonych analizach rozpatrywaną populację stanowią chorzy > 60 r.ż., zasadnym wydaje się uwzględnienie wariantu, w którym wnioskowana interwencja jest refundowana w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75. roku życia.</p>	TAK	<p>W obliczeniach wariantu podstawowego, minimalnego i maksymalnego uwzględniono liczebność populacji oszacowaną na podstawie danych refundacyjnych, nie epidemiologicznych, do których analitycy Agencji zgłaszali zastrzeżenia.</p> <p>W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił wariant, w którym wnioskowana interwencja jest refundowana w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75. roku życia.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

Wnioskodawca nie załączył informacji o konfliktach interesów ekspertów biorących udział w przygotowywaniu raportu.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie określono procedury rejestracyjnej.
- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym
- Czas obserwacji badań włączonych do AKL pozwalał na wykrycie wszystkich różnic między interwencjami. Badania włączone do analizy umożliwił przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa desmopresyny względem BSC u chorych w analizowanym wskazaniu w jedynie 3-miesięcznym okresie obserwacji. Natomiast, docelowo terapia desmopresyną ma być stosowana długoterminowo.

Analiza kliniczna:

- W ramach wyszukiwania danych dotyczących bezpieczeństwa wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre.

Analiza ekonomiczna:

- W analizie wrażliwości nie testowano wpływu założeń dotyczących przyjętej długości horyzontu czasowego na wyniki analizy.
- Wnioskodawca w AE przyjął, iż zmniejszenie liczby mikcji w nocy spowoduje zmniejszenie ryzyka zgonu oraz ryzyka upadków i urazów. Zależność ta nie została wykazana w badaniach włączonych do AKL. Ponadto wnioskodawca nie wskazał, czy badania, z których korzystał przy szacowaniu ryzyka zgonu i urazów u pacjentów z nokturią zostały odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Nie mniej wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla ww. parametrów.
- Wnioskodawca nie przedstawił porównania wyników i założeń własnej AE z wynikami AE dla leku Noqturina złożonej do SMC. Do analizy złożonej do SMC odniósł się jedynie w dyskusji.

Analiza wpływu na budżet:

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano założeń dotyczących różnych cen wnioskowanego leku. Przedstawiono dodatkowo jedynie wyniki uwzględniające limit finansowania leku Noqturina wyznaczony w oparciu o DDD desmopresyny.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne

CS29	Publikacja główna: Weiss J.P., Zinner N.R., Klein B.M. i wsp. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, <i>Neurourology and urodynamics</i> 2012; 31 (4): 441-447.
CS29/CC31	Publikacja: Juul K.V., Klein B.M., Norgaard J.P., Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients, <i>Neurourology and urodynamics</i> 2013; 32 (4): 363-370
CS36	Publikacja główna: Yamaguchi 2013 Yamaguchi O., Nishizawa O., Juul K.V., Norgaard J.P., Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial, <i>BJU international</i> 2013; 111 (3): 474-484
CS40	Publikacja główna: Sand P.K., Dmochowski R.R., Reddy J., Meulen E.A., Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study, <i>The Journal of urology</i> 2013; 190 (3): 958-964
CS41	Publikacja główna: Weiss J.P., Herschorn S., A bei C.D., Meulen E.A., Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study, <i>The Journal of urology</i> 2013; 190 (3): 965-972
FDA 2015	29. FDA, Desmopressin Orally Disintegrating Tablet for the Treatment of Nocturia Due to Nocturnal Polyuria in Adults, Briefing Document, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 2015
Holm-Larsen 2015	Holm-Larsen T., Malmberg A., Meulen E., Norgaard J.P., Is the reduction to less than two nocturnal voids a relevant clinical treatment goal in nocturia patients?, <i>European Urology (Suppl.)</i> 2015;14 (2): e274-e274a
Holm-Larsen 2014	Holm-Larsen T., Meulen E., Norgaard J.P., KoldOlesen T., When is treatment clinically relevant compared to placebo for studies in nocturia?, <i>Neurourology and urodynamics</i> 2014; 33 (6): 790-791
Holm-Larsen 2013	Holm-Larsen T., Andersson F., Yankov V., Norgaard., One month after treatment initiation nocturia patients slept significantly longer and better on treatment than placebo patients, <i>Value in Health, Conference: ISPOR 18th Annual International Meeting</i> 2013;16 (3): A183
Holm-Larsen 2014d	Holm-Larsen T., Andersson F., Yankov V., Meulen E., The NocturnalImpactDiary: A Self-Reported Impact Measure to Complement the Voiding Diary VALUE IN HEALTH 17(2014)696 – 706
Juul 2016b	Juul K.V., Malmberg A., van der Meulen E. i in., Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia, <i>BJU International</i> 2016; 119: 776–784
Juul 2011	Juul K.V., Klein B.M., Sandström R. i in., Gender difference in antidiuretic response to desmopressin, <i>American journal of physiology. Renal physiology</i> 2011; 300 (5): F1116-1122
Cornu 2012	Cornu J.-N., Abrams P., Chapple C.R. i in., A contemporary assessment of nocturia: Definition, epidemiology, pathophysiology, and management - A systematic review and meta-analysis, <i>European Urology</i> 2012; 62 (5): 877-890
Han 2017	Han J., Jung J. H., Bakker C. J. i in., Desmopressin for treating nocturia in men (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, 10
Sakalis 2017	Sakalis V. I., Karavitakis M., Bedretdinova D. i in., <i>Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms</i> , <i>EUROPEAN UROLOGY</i> 2017

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, Desmopressin acetate (Noqdirna®) 25 microgram and 50 microgram oral lyophilisate – NMG Preliminary Appraisal Recommendation, June 2017
EAU 2017	Vasileios I. Sakalis et al.; Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. <i>European Urology</i> . Listopad 2017; http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.010 [dostęp 22.10.2018 r.]
HAS 2017	Insufficient clinical benefit in the treatment of nocturia associated with idiopathic nocturnal polyuria in the absence of any role in the therapeutic strategy. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION/ Lipiec 2017
NBS 2010	Neurogenic Bladder Society, Clinical Guidelines for Nocturia, <i>Int. J. Urol.</i> 2010, 17: 397-409
NICE/NCGC 2015	National Clinical Guideline Centre at The Royal College of Physicians; The management of lower urinary tract symptoms in men; 2010
PTU 2017	Baranowski W., Barcz E., Piotr Chłosta P. i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-lecnicze dla pacjentów z nokturią. <i>Przegląd urologiczny, Suplement.</i> 2017/5 (105) źródło: https://pturol.org.pl/Image/files/Ferring%20suplement%2005%202017.pdf [dostęp 22.10.2018 r.]
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium, desmopressin 25 microgram, 50 microgram oral lyophilisate (Noqdirna®) SMC No. (1218/17), 13 January 2017
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, Desmopressin acetate (Noqdirna®) 25 microgram and 50 microgram oral lyophilisate – NMG Preliminary Appraisal Recommendation, June 2017

Pozostałe publikacje

Abimanyi-Ochom 2015	Abimanyi-Ochom J., Watts J., Borgström F. i in., Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS), 2015.
Anderson 2016	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.
Asplund 1999	Asplund R., Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. BJU International 1999, 84(3), 297-301.
Asplund 2006	Asplund R., Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly, Archives of Gerontology and Geriatrics 2006, 43(3), pp. 319-326.
Borgstorm 2005	Borgström F., Zethraeus N., Johnell O. i in., Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden, 2005.
Bosch 2010	Bosch J., Weiss J., The prevalence and causes of nocturia, The Journal of Urology 2010, 194(2), 440-446.
ChPL Adin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina; http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34276 , dostęp 05.11.2018 r.
ChPL Minirin Melt	Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina; http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17939 , dostęp 05.11.2018 r.
ChPL Noqturina	Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina; źródło: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34202 , dostęp 22.10.2018 r.
GUS	Baza Demografia GUS, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/ .
Holm-Larsen 2014	Holm-Larsen T., Meulen E., Norgaard J.P., KoldOlesen T., When is treatment clinically relevant compared to placebo for studies in nocturia?, Neurourology and urodynamics 2014; 33 (6): 790-791
Kobelt 2003	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.
Kobelt 2003	Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A., Productivity, vitality and utility in a group of health professionally active individuals with nocturia, BJU Int 2003; 91: 190-195.
Lips 2009	Lips P., Jameson K., Bianchi M. i in., Validation of the IOF quality of life questionnaire for patients with wrist fracture, Osteoporosis International 2010, 21(1): pp. 61-70.
Nakagawa 2010	Nakagawa H., Niu K., Hozawa A., i in., Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study, The Journal of Urology 2010, 184(4): pp.1413-1418.
Opinia RP nr 200/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.
Opinia RP nr 232/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2016 z dnia 1 sierpnia 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.
Plan zarządzania ryzykiem	Streszczenie rmp dla leku Noqturina źródło: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34202 , dostęp 22.10.2018 r.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2017 z dnia 12 maja 2017r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl.; Minirin Melt (desmopressinum), liofilizat doustny, 240 mcg, 30 tabl., we wskazaniu pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1 miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
Skalska 2012	4Skalska A., Wizner B., Klich-Rączka A., i in., Upadki i ich następstwa w populacji osób starszych w Polsce. Złamania bliższego końca kości udowej i endoprotezoplastyka stawów biodrowych, Monografia projektu PolSenior 2012, 275-294. Źródło: http://polsenior.iimcb.gov.pl/sites/polsenior.iimcb.gov.pl/files/file/monografia/rodziany/II.15.pdf [dostęp: 19.05.2017]
Stanowisko RK nr 17/9/25/2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.
Stanowisko RP nr 44/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2017 z dnia 8 maja 2017 r. w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068494, we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1 miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.
Stanowisko RP nr 45/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2017 z dnia 8 maja 2017 r. w sprawie oceny leku Minirin Melt (desmopressinum) kod EAN: 5909990068548, we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1 miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- Zał. 2. [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- Zał. 3. [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- Zał. 4. [REDACTED] Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.
- Zał. 5. [REDACTED]. Noqturina (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. MAHTA, 28.02.2018 r.