

## Rekomendacja nr 113/2018

z dnia 15 listopada 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek; Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek; Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej w redukcji liczby mikcji nocnych. Niemniej jednak należy zaznaczyć, iż terapia BSC (najlepsze leczenie objawowe) również prowadzi do znacznej redukcji liczby nocnych mikcji, stąd różnica pomiędzy technologią wnioskowaną a BSC pomimo istotności statystycznej jest niewielka: -0,22 u kobiet i -0,37 u mężczyzn dla pierwszorzędnego pkt. końcowego.

W zakresie bezpieczeństwa terapia desmopresyną wiązała się z wyższą szansą wystąpienia hiponatremii, która w ocenianym przypadku jest zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania.

Należy także zaznaczyć, że przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami, z których najistotniejszym jest krótki okres obserwacji (1 i 3 miesiące), który nie pozwala na długookresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem BSC.. Ponadto w badaniach włączonych do analizy nie wszyscy chorzy (około 85-91%) mieli nocną poliurię, tym samym populacja nie wypełni mogła odpowiadać wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia desmopresyną jest [redacted] w porównaniu do BSC, przy czym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności [redacted] progu opłacalności.

Istotnym ograniczeniem oszacowań ekonomicznych, jest m.in. przyjęcie w analizie większego ryzyko zgonu u pacjentów ogółem z co najmniej 3 epizodami nokturii na podstawie wyników badania Asplund 1999, przy czym wyniki badania wskazują, że ryzyko to jest istotnie statystycznie wyższe jedynie w grupie mężczyzn. Ponadto w ramach analizy nie uwzględniono obniżenia jakości życia związanej z wystąpieniem hiponatremii u pacjentów stosujących desmopresynę. Dodatkowo w ramach analizy 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.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych latach finansowania o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] PLN w wariancie z RSS. Istotnym ograniczeniem oszacowań wpływu na budżet płatnika jest liczebność populacji docelowej. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego możliwa populacja chorych, która kwalifikowałaby się do leczenia lekiem Noqturina jest praktycznie nieograniczona ze względu na fakt, iż brak jest jednoznacznych kryteriów rozpoznania idiopatycznej poliurii nocnej. Oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania znacznie odbiegają od oszacowań populacji docelowej na podstawie danych refundacyjnych dla produktu leczniczego Minirin Melt. Dodatkowo poważnym ograniczeniem analizy jest uwzględnienie w oszacowaniach kosztu leczenia złamań i urazów (na podstawie analizy ekonomicznej), co może wpływać na zaniżenie wartości oszacowań wydatków inkrementalnych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- [redacted] Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek, cena zbytu netto: [redacted]
- [redacted] Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, cena zbytu netto: [redacted]

we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta 30% w ramach [redacted]. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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.

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.

Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości nokturii nasilają się zaburzenia snu, takie jak częste budzenie się w nocy i słaby sen. Co wpływa na obniżenie witalności odczuwanej w ciągu dnia i ogólnego samopoczucia. Zaburzenia snu prowadzą do osłabienia koncentracji, pogorszenia funkcji poznawczych, zmniejszenia wydajności pracy.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem 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 są refundowane, w innym wskazaniu (moczówka prosta przysadkowa oraz pierwotne izolowane moczenie nocne).

Warto wskazać, że w Polsce dostępne są także inne produkty zawierające desmopresynę. Oprócz leku Noqturina, który zarejestrowany jest do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych, 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).

Produkty lecznicze zawierające inne substancje czynne wskazywane przez wytyczne kliniczne w leczeniu nokturii są obecnie finansowane w innych wskazaniach.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla desopresyny wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które uwzględni terapię behawioralną oraz objawowe leczenie dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. Wybór ten należy uznać za zasadny.

Należy jednak wskazać, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego 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 przeroście gruczołu korkowego).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Noqturina zawiera desmopresynę (DESMO), syntetyczny analog naturalnie występującego hormonu przeciwdiuretycznego – arigininowazopresyny (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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Noqturina wskazana jest do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną oparto na porównaniu z BSC. Do analizy włączono 4 randomizowane badania kliniczne:

- 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.

Okres obserwacji w badaniach wynosił 4 tyg. (CS29, CS36) i 3 miesiące (CS40, CS41), zaś liczba pacjentów w badaniach wnosila od 66 do 456 osób.

Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu w ww. badaniach jest niskie lub nieznanne w większości domen. W badaniach CS29, CS36 ryzyko to określono jako wysokie w domenie niekompletne dane zaadresowane.

Dodatkowo do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne, których wyniki były spójne z wynikami badań pierwotnych. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie odstąpiono od przedstawiania wyników ww. badań.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. mean difference – różnica średnich;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans.

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza N-QoL (ang. Nocturia Quality of Life Questionnaire) - dedykowanego do oceny jakości życia chorych na nokturie. Oprócz ogólnej oceny jakości życia, kwestionariusz umożliwia ocenę: objawów związanych z nokturie, jakości snu oraz energii w ciągu dnia. Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.

### Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy CS40 i CS41 oceniano jakość życia chorych m.in. w 3 miesiącu terapii za pomocą kwestionariusza N QoL.

Analiza wyników wskazuje, iż stosowanie desmopresyny w miejsce placebo u kobiet i mężczyzn z nokturie może wpływać na istotną statystycznie poprawę jakości życia ogółem według kwestionariusza N-QoL po 3. mies. terapii. Wynik metaanalizy MD= 4,88 (95%CI 1,76; 8,00).

W przypadku poszczególnych domen wchodzących w skład oceny jakości życia ogółem również uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii względem placebo w populacji kobiet i mężczyzn łącznie:

- Domena dotycząca snu i energii w ciągu dnia, MD=5,52 (95%CI 2,16; 8,89);
- Domena dotycząca objawów, MD=4,17 (95%CI 0,84; 7,51).

Globalna ocena jakości życia w grupie kobiet nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z placebo. Natomiast ocena porównawcza w populacji męskiej wykazała istotnie statystycznie wyższe korzyści związane z terapią desmopresyną (MD=7,21 (95%CI 3,42; 11,00)). Metaanaliza powyższych danych nie wykazała jednak istotnego statystycznie wpływu stosowania desmopresyny na ocenę ogólną jakości życia u pacjentów obu płci.

Wyniki włączonych do analizy badań w zakresie punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem BSC w zakresie:

- Redukcji liczby nocnych mikcji:
  - Metaanaliza badań CS40 i CS41 dla populacji kobiet i mężczyzn łącznie, MD=-0,29 (95%CI -0,43; -0,16);
  - Metaanaliza 4 badań dla populacji kobiet i mężczyzn łącznie, MD=-0,55 (95%CI -0,90; -0,19);
- O 74% wyższej szansy uzyskania redukcji liczby nocnych mikcji do <2 (nokturia nieuciążliwa), metaanaliza badań CS40 i CS41 dla populacji kobiet i mężczyzn łącznie, OR=1,74 (95%CI 1,28; 2,36);
- Odpowiedzi na leczenie określonej jako odsetek chorych, u których zaobserwowano co najmniej 33% (lub 50% lub 66% lub 75% lub 100%) redukcję średniej liczby nocnych mikcji względem wartości początkowych:
  - redukcja średniej liczby nocnych mikcji o  $\geq 33\%$ :
    - wyższa o 85% szansa uzyskania ww. punktu końcowego w grupie kobiet z badania CS40, OR= 1,85 (95%CI 1,19; 2,86);
    - wyższa o 98% szansa uzyskania ww. punktu końcowego w grupie mężczyzn z badania CS41, OR= 1,98 (95%CI 1,32; 2,96);
    - ponad 2 krotnie wyższa szansa uzyskania ww. punktu końcowego w grupie kobiet z badania CS29, OR= 2,34 (95%CI 1,154; 4,848);
  - redukcja średniej liczby nocnych mikcji o  $\geq 50\%$ :
    - wyższa o 60% szansa uzyskania ww. punktu końcowego w grupie kobiet z badania CS40, OR=1,60 (95%CI 1,06; 2,41);
    - wyższa o 82% szansa uzyskania ww. punktu końcowego w grupie mężczyzn z badania CS41, OR=1,82 (95%CI 1,21; 2,75);
  - wyższa o 32% w grupie mężczyzn szansa redukcji średniej liczby nocnych mikcji o  $\geq 66\%$  z badania CS41, OR=1,83 (95%CI 1,12; 2,98);
  - ponad 2-krotnie wyższa w grupie mężczyzn szansa redukcji średniej liczby nocnych mikcji o  $\geq 75\%$  z badania CS41, OR= 2,11 (95%CI 1,12; 3,96);
  - 4 krotnie wyższa w grupie mężczyzn szansa redukcji średniej liczby nocnych mikcji o 100% z badania CS41, OR=4,00 (95%CI 1,42; 11,26).

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 istotnych statystycznie.

W zakresie pozostałych punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby (m.in. odpowiedzi na leczenie w populacji kobiet, redukcja liczby mikcji w poszczególnych populacjach w badaniach) nie osiągnięto różnic istotnych statystycznie.

### *Bezpieczeństwo*

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy nie uwzględniono wyników badania CS36. Wyniki tego badania nie pozwalały na przedstawienie wyników bezpieczeństwa odrębnie dla populacji kobiet stosującej dawkę 25  $\mu\text{g}$  desmopresyny i mężczyzn stosującej dawkę 50  $\mu\text{g}$ .

Metaanaliza wyników uzyskanych w badaniu CS29/CS31 wykazała brak istotnych statystycznie różnic między DESMO vs BSC w ocenie liczby zgonów. W badaniu CS29/CS31 odnotowano wystąpienie 3 zgonów w grupie DESMO, tj. 2 mężczyzn leczonych dawką 50  $\mu\text{g}$  i 1 kobiety przyjmującej dawkę 25  $\mu\text{g}$ , przy czym w grupie BSC nie raportowano przypadków śmiertelnych. W badaniach CS40 oraz CS41 nie notowano wystąpienia zgonów.

Należy zauważyć, iż zgodnie z wynikami pochodzącymi z badania CS31 znajdującymi się na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz raportu FDA 2015 ogółem w badaniu zareportowano zgony 4 pacjentów, tj. 2 mężczyzn leczonych dawką 50  $\mu\text{g}$ , 1 mężczyzny leczonego dawką 25  $\mu\text{g}$  oraz 1 kobiety stosującej dawkę 25  $\mu\text{g}$ . 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.

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 (OR=5,17 (3,20; 8,35)). W metaanalizie badań CS40/CS41 różnice nie były znamienne statystycznie.

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

W badaniu CS29 stosowanie DESMO vs BSC wiązało się z ponad 14-krotnie i 13-krotnie wyższą szansą wystąpienia odpowiednio ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR= 14,58 (2,77; 76,78)) oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (OR= 13,20 (3,58; 48,70)) w grupie DESMO. Natomiast metaanaliza badań o dłuższym okresie obserwacji (3 mies.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

W zakresie hiponatremii 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 istotny statystycznie dla populacji kobiet i mężczyzn stosujących desmopresynę łącznie.

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%).

Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa:

- Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA): W raporcie FDA 2017 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 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 przypadki. Nie raportowano przypadku zgonu.
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): Dla produktu Noqturina jako istotne zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem wskazano wystąpienie hiponatremii u chorych w podeszłym wieku ( $\geq 65$  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.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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. Roczna obserwacja (Faza przedłużona badania CS29) była tylko jednoramienna (wszyscy pacjenci otrzymywali desmopresynę)
- W badaniach włączonych do analizy nie wszyscy chorzy (około 85-91%) mieli nocną poliurię, tym samym populacja mogła nie w pełni odpowiadać wnioskowanej;

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Część danych do analizy pozyskano z posterów konferencyjnych, które mogą się cechować niższą wiarygodnością względem publikacji pełnotekstowych;
- W badaniach CS29/CS31 i CS36 stosowano desmopresynę w dawkach 10  $\mu\text{g}$ , 25  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$  lub 100  $\mu\text{g}$ . Tym samym nie wszyscy pacjenci stosowali wnioskowane dawki leków. Ponadto celem badania CS29/CS31 było ustalenie skuteczności desmopresyny w leczeniu nokturii w zależności od dawki oraz zbadanie różnic między płciami pod względem wrażliwości na desmopresynę.
- Wątpliwości analityków Agencji budzi również fakt walidacji narzędzia N-QoL wykorzystanego w badaniach CS40 i CS41. Zgodnie z publikacją Holm-Larsen 2014d kwestionariusz ten nie spełnia kryteriów walidacji FDA z 2009.
- 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.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem techniki użyteczności kosztów, przyjmując 30 letni horyzont czasowy (dożywności) z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Dodatkowo przeprowadzono oszacowania z perspektywy społecznej (zdefiniowana jako perspektywa wspólna rozszerzona o koszt utraconych dochodów), jednak w niniejszym dokumencie odstąpiono od ich przedstawienia.

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego stosowanie desmopresyny w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności (ICUR) dla porównania desmopresyna vs BSC wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie uwzględniającym RSS. Oszacowany ICUR w perspektywie wspólnej wyniósł natomiast [redacted] w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, wynosi:

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

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że we wszystkich wariantach oprócz wariantu, w którym do modelowania skuteczności wykorzystano dane z badania CS29, wartości ICUR znajdowały się [redacted] 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.

Największy spadek wartości ICUR odnotowano w wariacie, w którym do modelowania skuteczności wykorzystano 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%.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej wnioskodawcy z perspektywy NFZ w wariacie z RSS można stwierdzić, iż stosowanie desmopresyny w miejsce BSC wiąże się [redacted]. Odsetek wartości uzyskanych nieprzekraczających progu opłacalności wynosi 94,2%. Tym samym można wnioskować, iż z 94% prawdopodobieństwem wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ fakt iż:

[redacted] w analizie ekonomicznej przyjęto większe ryzyko zgonu u pacjentów ogółem 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. [redacted]

- wątpliwość budzi nieuwzględnienie przez wnioskodawcę obniżenia 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 Noqtiruna. Należy mieć na uwadze, 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.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- uwzględnienie wpływu leczenia na zmianę liczby mikcji w nocy (na podstawie danych z 4 badań). Średnią ważoną zmianę liczby mikcji w nocy po zastosowaniu desmopresyny oraz BSC oszacowano na podstawie danych z badań: 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). Skrajne wyniki dotyczące skuteczności skutkowały zmianą ICUR w zakresie od -50% do +156%, w porównaniu z wynikiem wariantu podstawowego. Oznacza to, że przyjęte wartości dotyczące skuteczności miały największy wpływ na wyniki AE.
- uwzględnienie zależności 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 Noqtiruna, stąd brak jest bezpośrednich dowodów na wpływ desmopresyny na zmniejszenie liczby upadków i urazów. W wariantie 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  $\geq 3$  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.
- 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.

- wykorzystanie do modelowania skuteczności danych dotyczących średniej zmiany liczby mikcji w nocy, pochodzących z 4 badań RCT, które trwały 1 i 3 miesiące (CS29, CS36, CS40 i CS41) mimo dostępności 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.

- 

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono 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 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.

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) należy zwrócić uwagę, iż proponowana cena zbytu netto dla leku Noqturina jest wyższa od ceny zbytu netto produktu leczniczego Minirin Melt 60 µg x 30 szt. (69,90 PLN), zawierającego najmniejszą refundowaną dawkę desmopresyny (większą niż produkty wnioskowane).

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku Noqturina przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta). W oszacowaniach uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji rozpoczynającą terapię wnioskowaną technologią określono na 20 257 osób w I roku i 40 513 osób w II roku refundacji.

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Noqturina wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia RSS 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 – płatnika i pacjentów objęcie refundacją produktu leczniczego Noqturina również spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku uwzględnienia RSS wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej w populacji docelowej wzrosną o [redacted] PLN w pierwszym roku refundacji oraz o [redacted] PLN w drugim roku refundacji.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego wyznaczonych na podstawie prognozowanych udziałów leku Noqturina w populacji docelowej. Wartości oszacowane dla scenariuszy minimalnych i maksymalnych bez RSS różnią się od wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego odpowiednio o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz o ok. [redacted] 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. [redacted] natomiast dla II roku refundacji wyniki w wariancie minimalnym różnią się o ok. [redacted] a w wariancie maksymalnym o ok. [redacted]

Ponadto w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości parametrów zaczerpniętych z AE wnioskodawcy.

W pierwszym roku refundacji maksymalny wzrost wartości wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS wynoszący ok. [redacted] PLN (wzrost o [redacted] względem wartości w scenariuszu podstawowym), wykazano w wariancie 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 wariancie bez RSS – o ok. [redacted] 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 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, 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.

W wariacie uwzględniającym włączenie leku na listę 75+ wykazano, że wydatki NFZ będą wyższe niż w wariacie 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 wariacie, w którym ustalono charakterystykę cenową produktu leczniczego Noqturina w oparciu o DDD dochodzi do niższego wzrostu wydatków inkrementalnych niż w scenariuszu podstawowym.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników wpływają oszacowania populacji docelowej. Zdaniem eksperta klinicznego 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.

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

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono 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 wariacie w porównaniu z wariantem podstawowym wnioskodawcy wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają o ok. 12% w wariacie bez RSS oraz ok. 13% w wariacie z RSS w każdym roku refundacji.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**


### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne opisujące standardy postępowania klinicznego w przypadku rozpoznania nocnej poliurii:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne - PTU 2017
- European Association of Urology - EAU 2017
- National Institute for Health and Care Excellence/ National Guideline Clearinghouse - NICE/NCGC 2015
- Neurogenic Bladder Society - NBS 2010

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  $\geq 65$ . 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 dostępną 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.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Noqturina, natomiast odnaleziono rekomendacje dla leków zawierających desmopresynę w tej samej postaci i dawce. Dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami – All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2017) oraz Scottish Medicines Consortium (SMC 2017) – dotyczyły leku Noqdirna, a jedna negatywna – Haute Autorité de Santé (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.

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.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.65.2018.2.MB, PLR.4600.66.2018.2.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 25 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281267, Noqturina (desmopressinum), liofilizat doustny, 50 µg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991281304; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Noqturina (desmopressinum) we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Noqturina (desmopressinum) we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych
2. Raport nr OT.4330.1.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Noqturina (desmopressinum) we wskazaniu: objawowe leczenie nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych”. Data ukończenia: 5 listopada 2018 r.