



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Amiloryd + Hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.40.2016

Data ukończenia: 8 września 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i 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 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

WHO – World Health Organisation

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
3. Problem zdrowotny	7
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
4.1. Interwencja oceniana	8
4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	8
5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5.1. Alternatywne technologie medyczne.....	10
5.1.1. Komparatory w opinii ekspertów	10
5.1.2. Liczebność populacji	12
6. Opinie ekspertów	13
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
8. Wskazanie dowodów naukowych	15
8.1. Metodologia analizy klinicznej.....	15
8.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna	15
8.3. Bezpieczeństwo stosowania	16
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	18
9.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	18
10. Podsumowanie	20
11. Załączniki	22
11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	22
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	22
11.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań.....	24
12. Piśmiennictwo	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu pozarejestryjnym: moczówka nerkopochodna

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne *amiloridum*, *hydrochlorothiazidum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych we wskazaniu moczówka nerkopochodna

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum			
Tialorid (Amiloridum + Hydrochlorothiazidum), 5 + 50 mg, tabletki	50 szt.	5909990206025	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Polska
Tialorid mite (Amiloridum + Hydrochlorothiazidum), 2,5 + 25 mg, tabletki	50 szt.	5909990373819	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Polska

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Moczówka nerkopochodna.

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Zgodnie z powyższym zleceniem Agencja dokonała identyfikacji leków spełniających powyższe kryteria. W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny substancji czynnych: *amiloryd + hydrochlorotiazyd* we wskazaniu moczówka nerkopochodna.

Preparaty zawierające **amiloryd + hydrochlorotiazyd** znajdują się w jednej grupie limitowej:

- 36.0; leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe

i są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi), leczenie zastoinowej niewydolności krążenia, leczenie marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami, a także w zastosowaniach innych niż w ChPL, tj. moczówka nerkopochodna i przewlekła niewydolność nerek u dzieci do 18 r.ż. Wydawane są za odpłatnością 30%

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r.

Powyższe technologie medyczne w ocenianym aktualnie wskazaniu pozarejestacyjnym były wcześniej przedmiotem oceny Agencji (opinia Rady Przejrzystości nr 264/2014 z 15 września 2014 r.). W swojej opinii Rada Przejrzystości uzasadnia pozytywną rekomendację dla stosowania amilorydu i hydrochlorotiazynu u chorych z moczówką nerkopochodną, zarówno wrodzoną jak i nabytą, dobrą tolerancją i większym bezpieczeństwem ocenianej technologii w porównaniu z technologiami alternatywnymi, a także niskimi kosztami terapii.

3. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Moczówka nerkopochodna (moczówka nerkowa prosta, ang. *nephrogenic diabetes insipidus* - NDI) jest chorobą spowodowaną zaburzeniami w odpowiedzi cewek nerkowych na działanie wazopresyny. W zależności od stopnia zagęszczenia moczu u pacjentów rozróżnia się postać całkowitą lub częściową.

Wyróżnia się dwie postaci kliniczne:

- postać pierwotna (wrodzona) – powodowana mutacją genu dla receptora V_2 wazopresyny w cewce zbiorczej, bądź akwaporyny 2 – genu kodującego system kanałów wodnych,
- postaci wtórne (nabyte) – powodowane zaburzeniami wytwarzania odpowiednio wysokiego ciśnienia osmotycznego w rdzeniu nerki. Postaci wtórne mogą być też powodowane zmniejszoną wrażliwością receptora wazopresyny w cewach nerkowych (hipokaliemia, hiperkalcemia).

Epidemiologia

Moczówka nerkopochodna jest chorobą rzadką, dotyczącą od 1/1 000 000 do 9/1 000 000 osób. Zgodnie z danymi NFZ w 2015 zarejestrowano 99 przypadków klinicznych w Polsce (bez rozróżnienia na postać wrodzoną, wtórną czy indukowaną lekami).

Obraz kliniczny

Objawami choroby są wielomocz, polidypsja, skłonność do odwodnienia, wymioty, zaparcie oraz nawracająca gorączka o niejasnych przyczynach i drgawki. U pacjentów z wrodzoną moczówką prostą nerkową mogą pojawić się już w wieku noworodkowym lub wczesno niemowlęcym. U starszych dzieci występuje nykturia i moczenie nocne. Następstwem wielomoczu może być poszerzenie miedniczek nerkowych i pęcherza moczowego. U dorosłych dominują polidypsja oraz wielomocz, natomiast w postaciach nabytych również objawy choroby podstawowej.

Ciężkie odwodnienie hipermolarnie może doprowadzić do śpiączki, a nawet zgonu dziecka.

Rozpoznanie

Chorobę należy podejrzewać u dzieci i dorosłych, u których występuje wielomocz i nawracające stany odwodnienia z towarzyszącą hipernatremią i hiperchloremią.

W pierwszym etapie diagnostyki wykonuje się test odwodnieniowy, a następnie test z desmopresyną.

Rokowanie

U pacjentów z wrodzoną moczówką nerkopochodną, która została wcześniej rozpoznana rokowania są dobre. Skutkiem późniejszego rozpoznania bądź nieprawidłowego leczenia są trwałe uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Defekt cewkowy utrzymuje się u chorych przez całe życie. W postaciach wtórnych zarówno przebieg kliniczny jak i rokowanie zależne są od choroby podstawowej.

Leczenie

Celem leczenia jest właściwe nawodnienie chorego. W tym celu w dziecie ogranicza się NaCl oraz ilość białka, co dodatkowo powoduje zmniejszenie diurezy. U chorych z wrodzoną moczówką nerkopochodną stosuje się hydrochlorotiazyd w celu zmniejszenia diurezy. U niektórych pacjentów leczenie hydrochlorotiazylem w połączeniu z amilorydem jest skuteczniejsze, a dodatkowo zapobiega utracie potasu. Podobne efekty uzyskuje się podając indometacynę, ale jej przydatność jest ograniczona ze względu na występujące skutki uboczne.

[Źródła: Szczeklik 2013]

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące amilorydu i hydrochlorotiazylu.

Tabela 2. Oceniane interwencje

Substancja czynna	Tialorid \ Tialorid mite (Amiloridum + Hydrochlorothiazidum)
Kod ATC	C03EA01
Grupa farmakoterapeutyczna	Lek moczopędny o umiarkowanym działaniu z lekiem moczopędnym oszczędzającym potas
Mechanizm działania	Amiloryd jest diuretykiem oszczędzającym potas i nasilającym natriuretyczne, diuretyczne i hipotensyjne działanie hydrochlorotiazylu. Utrudnia wnikanie jonów wodorowych do nabłonków kanalików w dystalnej części nefronu, a tym samym hamuje przepływ tych jonów do miejsca ich wymiany na jony potasowe. W wyniku tego działania zmniejsza się reabsorpcja sodu i sekrecja potasu oraz jonów wodorowych. Amiloryd nie hamuje całkowicie procesu wymiany jonów sodowych na potasowe, ale wydatnie je zmniejsza. Mechanizm działania oszczędzającego potas polega na wpływie na kanalik dystalny. Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym o średnio silnym działaniu. Mechanizm tego działania polega na bezpośrednim wpływie na hamowanie zwrotnego transportu jonów sodowych w kanalikach dystalnych krętych, co w efekcie powoduje zwiększenie natriurezy i diurezy. Zwiększone wydalanie sodu pociąga za sobą wydalanie jonów potasu, wskutek zahamowania wymiany jonów sodu i potasu w kanalikach dystalnych, czemu zapobiega amiloryd znajdujący się w preparacie.
Dawkowanie	Dawkę należy ustalać indywidualnie, w zależności od ciężkości choroby i reakcji pacjenta na lek. Zwykle stosuje się następujące dawkowanie: <u>U dorosłych</u> <ul style="list-style-type: none"> W nadciśnieniu tętniczym krwi Początkowo 1/2 tabletki na dobę. W razie konieczności, dawkę można zwiększyć: do 1 tabletki na dobę, podawanej jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych. W zastoinowej niewydolności krążenia: Początkowo 1/2 tabletki na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać. Nie należy przekraczać dawki 2 tabletek na dobę. W marskości wątroby: Leczenie rozpoczyna się małymi dawkami, które zwiększa się stopniowo aż do uzyskania odpowiedniego działania moczopędnego. Nie należy przekraczać dawki 2 tabletek na dobę. Po ustąpieniu obrzęków należy zmniejszyć dawkę leku. Dawka podtrzymująca może być mniejsza od dawki początkowej <u>Dawkowanie u niemowląt i dzieci</u> Tialorid nie jest wskazany do stosowania u dzieci. <u>Dawkowanie u osób w podeszłym wieku</u> U tych pacjentów dawkę leku należy dobierać w zależności od stanu czynności nerek i klinicznej reakcji na leczenie.

[Źródło: ChPL Tialorid, Tialorid mite]

4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych substancji czynnych.

Tabela 3. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianej technologii medycznej na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Postać/dawka	Wskazania zarejestrowane
Amiloryd + hydrochlorotiazyd	Tialorid/ Tialorid mite	tabl. 5+50 mg, 50 tabl.	Lek Tialorid/Tialorid mite jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi), zastoinowej niewydolności krążenia, marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami.
		tabl. 2,5+25 mg, 50 tabl.	

[Źródło: ChPL Tialorid, Tialorid mite]

- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6670>
- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6671>

5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniane w niniejszym raporcie substancje czynne były przedmiotem obrad Rady Przejrzystości we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: leczeniu moczówki nerkopochodnej w 2012 i 2013 r. Lek w podanym wskazaniu jest refundowany od 1 listopada 2012 roku (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012). Wniosek o opinię w sprawie refundowania technologii w leczeniu moczówki nerkopochodnej pierwszy raz opiniowany był przez Radę Przejrzystości w dniu 1.10.2012 r (opinia nr 219/2012), a następnie w roku 2013 (opinia nr 301/2013). W opinii RP 301/2013 z dnia 28 października 2013 roku podtrzymano pozytywną opinię nt. refundacji produktów leczniczych Tialorid oraz Tialorid mite ze względu na brak nowych danych dotyczących omawianej technologii medycznej.

Moczówka nerkopochodna nie jest jedynym wskazaniem innym niż wymienione w ChPL, w którym stosowane jest połączenie amilorydu z hydrochlorotiazylem. Od 2012 roku (obwieszczenie Ministra Zdrowia z 27.02.2012 r.) leki te są refundowane również w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 r.ż. Ze względu na charakter ocenianych zleceń (zlecenia we wskazaniach *off-label*) Prezes Agencji nie wydawał w tych tematach opinii.

Tabela 4. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego leku

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 16/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną amiloridum + hydrochlorothiazidum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: leczenie przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Diuretyki tiazydowe i amiloryd nie należą do standardu leczenia przewlekłej choroby nerek. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej, ale leki te są stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.</p>
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 264/2014 z dnia 15 września 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amiloryd, hydrochlorotiazyd). Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej, ale leki te są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej utrzymanie.</p>
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 281/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje amiloridum + hydrochlorothiazidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amiloryd, hydrochlorotiazyd). Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej, ale leki te są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.</p>
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 301/2013 z dnia 28 października 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: amiloryd + hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Moczówka nerkopochodna jest chorobą rzadką w związku z tym ilość i jakość</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości
	danych naukowych dotyczących jej leczenia jest ograniczona. Dostępne doniesienia naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz zalecenia międzynarodowe wskazują jednak, że chorzy na moczówkę nerkopochodną mogą odnieść istotną korzyść zdrowotną z leczenia produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną hydrochlorotiazyd w połączeniu z chlorowodorkiem amilorydu. Dotyczy to zarówno postaci wrodzonych jak i nabytych (w przypadku nieskuteczności leczenia przyczynowego). Korzystny efekt działania hydrochlorotiazylu polega na zmniejszeniu objętości diurezy. Efekt ten jest silniej wyrażony w kombinacji z amilorydem, którego dodatkowe korzystne działanie polega na zapobieganiu utracie potasu z moczem (co niekiedy stanowi uboczny skutek działania samego hydrochlorotiazylu). Terapia jest dobrze tolerowana i bezpieczniejsza niż stosowanie samego hydrochlorotiazylu lub połączenia hydrochlorotiazylu z indometacyną. Niska cena opiniowanego produktu leczniczego oraz nieliczna grupa chorych, u których miałyby być stosowany, pozwala przewidywać, że korzyści z wnioskowanej terapii będą zdecydowanie przewyższać jej koszty ekonomiczne.
Opinia Rady Przejrzystości (RP) Nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Tialorid (tabl. 5+50 mg, 50 tabl., EAN 5909990206025) oraz Tialorid mite (tabl. 2,5+25 mg, 50 tabl., EAN 5909990373819) zawierających substancje czynne amiloridum + hydrochlorothiazidum we wskazaniu odmiennym niż określone w ChPL tj.: leczenie moczówki nerkopochodnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.</p>

5.1. Alternatywne technologie medyczne

Według dostępnej literatury w przypadku moczówki nerkopochodnej możliwe jest stosowanie pojedynczo amilorydu, hydrochlorotiazylu, a także połączenia hydrochlorotiazylu z indometacyną. Jednakże połączenie hydrochlorotiazylu wraz z indometacyną nie jest często stosowane, ze względu na liczne skutki uboczne. Standardowo w terapii pacjentom najpierw podawany jest hydrochlorotiazyd, a dopiero po czasie dołącza się amiloryd/indometacynę.

W aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ z dn. 19 sierpnia b.r. na liście leków refundowanych znajdują się leki zawierające amiloryd w połączeniu hydrochlorotiazylem. Indometacyna, amiloryd oraz hydrochlorotiazyd nie jest technologią refundowaną w żadnym wskazaniu.

Hydrochlorotiazyd jest stosowany w celu zmniejszenia ilości wydalanego moczu. Działa on przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego w dalszej części nefronu, co przekłada się bezpośrednio na zmniejszenie szybkości filtracji, wzrost reabsorpcji przesącza wzdłuż kanalika proksymalnego co skutkuje wypadkowym zmniejszeniem dostaw filtratu.

Amiloryd jest wskazany w leczeniu wspomagającym w terapii diuretykami tiazydowymi w zastoinowej niewydolności serca lub w nadciśnieniu. Pomaga przywrócić prawidłowe stężenie potasu w osoczu u pacjentów cierpiących na hipokaliemię. Jednocześnie, amiloryd ma słabe właściwości moczopędne.

Indometacyna jest niespecyficznym inhibitorem oksygenazy, zmniejsza syntezę prostaglandyn i jest stosowana w połączeniu z tiazydami u pacjentów z NDI w celu zmniejszenia wydalania moczu.

[Źródła: AOTM-BP-8-2013, Szczeklik 2014]

5.1.1. Komparatory w opinii ekspertów

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce wg ekspertów

Ekspert	Opinia
<p>[Redacted]</p>	<p>W leczeniu części przypadków moczówki nerkopochodnej alternatywnie stosowane są niesterydowe leki przeciwzapalne jak indometacyna czy rzadziej, ze względu na mniejszą skuteczność- ibuprofen.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii</p>	<p>Tialorid jest lekiem dostępnym w Polsce od kilkadziesiąt lat i był stosowany w leczeniu moczówki nerkopochodnej bez formalnej refundacji.</p>

Ekspert	Opinia
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego	

Tabela 6. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną wg ekspertów

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	<i>Brak technologii alternatywnych.</i>
Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego	<i>Tialorid jest lekiem dostępnym w Polsce od kilkudziesięciu lat i był stosowany w leczeniu moczołki nerkopochodnej bez formalnej refundacji.</i>

Tabela 7. Najtańsza stosowana interwencja wg ekspertów

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	<i>Stosowane technologie są niskokosztowe i porównywalne.</i>
Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego	<i>Tialorid jest wg mojej wiedzy najtańszą technologią.</i>

Tabela 8. Najskuteczniejsza stosowana interwencja wg ekspertów

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	<i>Decyzja o rodzaju farmakologicznego leczenia moczołki nerkopochodnej ma charakter indywidualny, podyktowany uzyskanym efektem zmniejszenia diurezy i wystąpieniem możliwych skutków ubocznych. Stąd też nie można w tym przypadku mówić o technologii najskuteczniejszej.</i>
Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego	<i>Tialorid jest wg mojej wiedzy najskuteczniejszą technologią.</i>

Tabela 9. Interwencja rekomendowana w danych wskazaniach wg ekspertów


Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	<i>Brak polskich wytycznych. Aktualne rekomendacje: Bichet DG. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus. UpToDate, 01.2016</i>
Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii	<i>Tialorid jest technologią rekomendowaną w wytycznych postępowania terapeutycznego. Patrz: Wydawnictwo UpToDate rozdział „Treatment of nephrogenic diabetes mellitus”, który zawiera reprezentatywne piśmiennictwo.</i>

Ekspert	Opinia
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego	

5.1.2. Liczebność populacji

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów odnoszące się do oszacowania liczby osób z wnioskowanymi wskazaniami i liczby nowych przypadków w ciągu roku. W związku z brakiem ogólnodostępnych danych epidemiologicznych dotyczących moczówki nerkopochodnej w Polsce, szacunki ekspertów oparte są na częstości występowania w populacji postaci wrodzonej choroby () bądź literaturę (M. Klinger).

Tabela 10. Liczebność populacji wg ekspertów

Ekspert	Opinia
Liczebność populacji we wskazaniu pozarejestrowanym	
	<i>Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących wrodzonych jak i nabytych postaci moczówki nerkopochodnej. Dane szacunkowe określają zachorowalność na najczęstszą postać wrodzonej moczówki nerkopochodnej (forma o dziedziczeniu X-recesywnym- 90% przypadków) na 4-9 przypadków na 1 milion mężczyzn. Wg danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Tubulopatii POLTUBE znanych jest w Polsce 20 takich chorych- liczba ta może być jednak w pewnym stopniu niedoszacowana. Liczba postaci nabytych choroby, w tym głównie polekowych (lit) może być kilkakrotnie wyższa.</i>
Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego	<i>Nie dysponuję danymi epidemiologicznymi. Wrodzone defekty dotyczące kanałów wodnych, tzw. aquaporyn należą do chorób rzadkich. Choroba afektywna dwubiegunowa, w leczeniu której stosowanie litu niezmiennie pozostaje najskuteczniej postępowaniem leczniczym, dotyka do 5,5% populacji w przedziale wiekowym 20 -35 r. życia (J. Rybakowski Psychiatria, 2008; 5: 75–82). Jednak według moich doświadczeń zwiększenie diurezy u leczonych litem jest zwykle umiarkowane i bardzo rzadko przybiera rozmiary moczówki wymagającej terapii.</i>

Źródło: korespondencja z ekspertami

Tabela 11. Liczebność populacji chorych wg NFZ

Rok realizacji	2012	2013	2014	2015	I poł. 2016
Liczba pacjentów	76	77	99	99	61



Źródło: korespondencja z Narodowym Funduszem Zdrowia

Według danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia populacja osób dotkniętych moczówką nerkopochodną o różnym podłożu corocznie wzrasta – od 76 pacjentów w roku 2012 do 99 w 2015. W pierwszej połowie 2016 roku odnotowano 61 przypadków choroby.

6. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych. Otrzymane odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej amiloryd+hydrochlorotiazyd

Ekspert	Opinie ekspertów
Argumenty „za” finansowaniem	
	<p><i>Stosowanie hydrochlorotiazylu w kombinacji z chlorowodorkiem amilorydu stanowi rekomendowany sposób leczenia moczówki nerkopochodnej u dzieci i doroslych. Dotyczy to zarowno postaci wrodzonych jak i nabytych- w tych przypadkach przy nieskuteczności leczenia przyczynowego.</i></p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii Katedra i Klin ka Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego</p>	<p><i>Hydrochlorotiazyl w połączeniu z amilorydem (Tialorid) jest zalecanym postępowaniem terapeutycznym w leczeniu moczówki nerkopochodnej. Wydawnictwo UpToDate wymienia to połączenie w rozdziale „Treatment of nephrogenic diabetes mellitus” jako jeden z podstawowych wyborów terapeutycznych. Tiazydowy składnik leku powoduje względną hipowolemię (spadek wagi o 1 – 1.5 kg). W efekcie dochodzi do zwiększonej reabsorpcji sodu i wody w cewce bliższej, a to z kolei wywołuje zmniejszony dopływ wody do cewek zbiorczych, w których zlokalizowany jest kluczowy defekt (wrodzony lub nabyty – u doroslych najczęściej w skutek terapii litem) w postaci braku odpowiedzi na hormon antydiuretyczny. Dodatek amilorydu w preparacie Tialorid chroni przed spadkiem stężenia potasu we krwi i jest szczególnie korzystny w przypadku moczówki wklajającej leczenie litem choroby afektywnej dwubiegunowej, gdyż zamyka kanały sodowe w cewkach zbiorczych, przez które lit dostaje się do tej części nefronu, osłabiając odpowiedź na hormon antydiuretyczny. Przy jednoczesnym stosowaniu diety niskosodowej Tialorid pozwala zmniejszyć diurezę z 10 litrów do poniżej 3,5 litra</i></p>
Stanowisko własne	
	<p><i>Terapia preparatami Tialorid/Tialorid mite (preparaty złożone- hydrochlorotiazyl w kombinacji z chlorowodorkiem amilorydu), powinna w mojej opinii być dalszym ciągiem finansowana ze środków publicznych. Korzystny efekt działania hydrochlorotiazylu w tej chorobie polega na zmniejszeniu objętości diurezy (redukcji poliurii) w mechanizmie wywoływania łagodnej hipowolemii z następowym wzrostem reabsorpcji wody i sodu w cewce proksymalnej nefronu jak i bezpośredniego wpływu na wzrost przepuszczalności wody w wewnętrznych rdzeniowych cewkach zbiorczych. Efekt ten ulega wzmocnieniu w kombinacji z amilorydem, którego dodatkowe korzystne działanie polega na zapobieganiu utracie potasu z moczem (uboczny skutek działania hydrochlorotiazylu). Ponadto amiloryd jest szczególnie polecany w moczówce nerkopochodnej będącej powikłaniem leczenia litem. Lek ten blokuje bowiem kanały sodowe w cewkach zbiorczych, które są zarówno miejscem reabsorpcji jak i toksycznego działania litu wyrażającego się upośledzoną odpowiedzią na hormon antydiuretyczny.</i></p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marian Klinger Krajowy Konsultant ds. Nefrologii Katedra i Klin ka Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego</p>	<p><i>Jak w argumentach „za” finansowaniem</i></p>

Ekspersi nie wskazali argumentów „przeciw” finansowaniu ze środków publicznych substancji czynnych amiloryd+hydrochlorotiazyl we wskazaniu *off-label*.

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia moczówki nerkopochodnej. Zgodnie z opinią ekspertów postępowanie kliniczne w Polsce opiera się na zasadach opisanych w publikacji na portalu *UpToDate*.

U dzieci terapia jest skoncentrowana na minimalizacji poliurii oraz unikaniu hipernatremii. U dorosłych zazwyczaj lekarze skupiają się na ustaleniu i wyleczeniu choroby, której konsekwencją może być moczówka nerkopochodną bądź na wyłączeniu i zastąpieniu leku powodującego schorzenie.

U dorosłych ilość wydalanego moczu można regulować przy pomocy diety niskobiałkowej i o niskiej zawartości soli, diuretykami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. U niemowląt istotne jest jak najszybsze rozpoznanie, ponieważ wcześnie wdrożone leczenie może zniwelować skutki choroby, takie jak opóźnienie rozwoju fizycznego i umysłowego.

Terapię opiera się na indywidualnych potrzebach pacjenta, dostosowując do nich stosowane preparaty oraz ich dawki, badając reakcje pacjentów na podawane leki. W przypadku niemowląt należy podawać wodę co 2 godziny, zarówno w ciągu dnia jak i w nocy. Jednakże należy uważać przy podawaniu dużych ilości wody, ponieważ można doprowadzić do refluksów żołądkowych u noworodków i niemowląt. Należy również monitorować wzrost i apetyt.

Diuretyki tiazydowe (maksymalnie 25 mg dwa razy dziennie) należy włączyć do leczenia u osób dorosłych, u których niskosodowa dieta nie reguluje poliurii. U dzieci preferowanymi lekami pierwszego wyboru są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jeżeli mimo zastosowanego leczenia nie następuje redukcja poliurii należy wdrożyć leczenie amilorydem. U pacjentów z moczówką nerkopochodną wywołaną litem, jeżeli terapia litem musi być kontynuowana sugerowane jest włączenie amilorydu od początku terapii. Jeżeli zastosowana kuracja nie przynosi pożądanych skutków zaleca się włączyć do leczenia indometacynę (przy braku przeciwwskazań). Jeżeli pacjent nie może być leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lub mimo ich przyjmowania poliuria nie została zredukowana do terapii można dołączyć desmopresynę (wg ekspertów w Polsce nie jest ona stosowana w leczeniu moczówki nerkopochodnej).

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem w leczeniu moczówki nerkopochodnej przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: pacjenci z moczówką nerkopochodną

Interwencja: amiloryd w połączeniu z hydrochlorotiazylem

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań: przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez), badania pierwotne z grupą kontrolną, badania bez grupy kontrolnej typu pre-test/post-test dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17 sierpnia 2016 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. Załączniki.

8.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz medycznych włączono do analizy 2 badania retrospektywne, van Lieburg 1999 oraz Kirchlechner 1999, dotyczące leczenia chorych na moczówkę nerkopochodną amilorydem i hydrochlorotiazylem.

Tabela 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kirchlechner 1999 Źródło finansowania: autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów	Badanie retrospektywne – opis serii przypadków, typ IVA pretest/posttest <u>Interwencja:</u> hydrochlorotiazyd (3 mg/kg/dzień) w połączeniu z amilorydem (0,3 mg/kg/dzień) podawane 3 razy dziennie doustnie w okresie 1-5 lat	Do badania włączono dzieci z wrodzoną moczówką nerkopochodną – 3 z mutacją genu kodującego receptor V_2 i 1 z chorobą sprzężoną z chromosomem X N=4 (3 płci męskiej i 1 płci żeńskiej w wieku od 1 rok 8 miesięcy do 7 lat 7 miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost • Waga • Poziom elektrolitów • Poziom kwasu moczowego i kreatyny • Wiek kostny • W czasie ostatniego roku oceniano bilans płynów • Tomografia komputerowa głowy • Badanie ultrasonograficzne nerek i dróg moczowych • Badanie rozwoju psychoruchowego
Van Lieburg 1999 Źródło finansowania: autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów	Badanie retrospektywne – opis serii przypadków, typ IVB posttest <u>Interwencja:</u> 16 pacjentów przyjmowało hydrochlorotiazyd z amilorydem przez okres 3 do 9 lat (2 mg/kg masy ciała dziennie +20 mg/1,73 m ² dziennie), 4 pacjentów przyjmowało taką terapię w przeszłości, większość pacjentów przyjmowała hydrochlorotiazyd jako monoterapię lub w połączeniu z indometacyną	Do badania włączono 30 pacjentów płci męskiej w wieku od 1 miesiąca do 40 lat, u wszystkich wykryto mutacje wywołujące moczówkę nerkopochodną	Autorzy nie podali punktów końcowych ocenianych w badaniu.

W badaniu Kirchlechner 1999 wszyscy pacjenci, u których zastosowano terapię amilorydem z hydrochlorotiazylem wykazywali prawidłowy wzrost i przyrost wagi przy minimalnym opóźnieniu wieku kostnego. Troje pacjentów wykazywało prawidłowy rozwój psychoruchowy, jeden wykazywał opóźnienie w rozwoju ruchowym – zaczął chodzić w wieku 18 miesięcy, cierpiał na umiarkowaną hipotonię oraz miał problemy z koordynacją ruchową. W trakcie pomiarów poziomu elektrolitów wszystkie badane wartości (sód, potas, chlorki, kwas moczowy i kreatyna) były w normie. Nie osiągnięto jednak prawidłowego poziomu wydalania moczu (dobowy poziom moczu wydalanego przez pacjentów – 2,2-7,4 l/m²; norma 0,9-1,0 l/m²). U każdego z pacjentów zanotowano oddawanie moczu w nocy bądź moczenie nocne. W badaniu tomograficznym głowy u żadnego z pacjentów nie wykazano nieprawidłowości, a także nie wykazano zwapnień śródmózgowych po odwodnieniu hipertonicznym.

W trakcie terapii pacjenci byli przyjmowani do szpitala w związku z infekcjami wywołującymi gorączkę, biegunką bądź przez odmowę przyjmowania płynów, jednakże mimo tych zdarzeń nie zanotowano ciężkiego odwodnienia lub zachwiania poziomu elektrolitów.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii hydrochlorotiazylem w połączeniu z amilorydem stosowano monoterapię hydrochlorotiazylem (3 pacjentów) bądź indometacyną (1 pacjent). Przed rozpoczęciem leczenia hydrochlorotiazylem i amilorydem u pacjentów występowały charakterystyczne dla monoterapii działania niepożądane: wymioty, hipernatremie, hipokalemie, gorączka a także odmowa przyjmowania płynów.

W trakcie leczenia nie odnotowano skutków ubocznych związanych ze stosowaną technologią. Ponadto, w trakcie terapii żaden z pacjentów nie wykazywał oznak odwodnienia.

Badanie van Lieburg 1999 miało na celu przedstawienie historii choroby pacjentów z moczówką nerkopochodną. Wszyscy pacjenci byli obciążeni wadą genetyczną powodującą niewrażliwość na wazopresynę, w tym u 28 mutacja dotyczyła genu kodującego receptor V₂, a u dwóch akwaporyny 2. W czasie badania zebrano dane o rozwoju fizycznym niemowląt, odnotowywane przy wizytach kontrolnych. 63% pacjentów zostało zdiagnozowane w czasie pierwszego roku życia, 23% w czasie pierwszych 18 miesięcy.

Przed rozpoczęciem leczenia u dzieci obecne były objawy choroby: wymioty, anoreksja, brak prawidłowego rozwoju, gorączka, zaparcie, polidypsja, opóźnienie psychoruchowe. Z powodu odwodnienia pięcioro dzieci zmarło, w tym jedno z nich miało mutację w genie kodującym receptor V₂.

Początkowo większość pacjentów leczono hydrochlorotiazylem z lub bez indometacyny. W czasie tej terapii jeden z pacjentów cierpiał na krwawienie z przewodu pokarmowego. U innego z pacjentów zmniejszono dawkę indometacyny ze względu na podejrzenie wrzodu trawiennego.

U czworga pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem i amilorydem zaprzestano kuracji ze względu na ciągłe nudności (2 pacjentów), słabszy efekt redukcji diurezy w porównaniu z połączeniem hydrochlorotiazylu/indometacyna (1 pacjent), bądź preferowanie przez pacjenta konwencjonalnego leczenia. 2 pacjentów nie przyjmowało żadnych leków.

Autorzy badania podkreślają, że ze względu na możliwe skutki uboczne terapią inhibitorem syntetazy prostaglandyny (tj. indometacyna) preferowanym przez nich schematem leczenia jest połączenie hydrochlorotiazylu z amilorydem. Część pacjentów odczuwa w trakcie tej terapii nudności wywołane amilorydem, jednak zazwyczaj są one przejściowe i rzadko są powodem do przerwania leczenia.

8.3. Bezpieczeństwo stosowania

Tabela 14. Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tialorid/Tialorid mite

Działania niepożądane	Objawy
Zaburzenia żołądka i jelit	brak łaknienia, zaburzenie smaku, nudności, wymioty, skurcze, biegunka, zaparcia, bóle żołądka, krwawienia, uczucie pełności w jamie brzusznej, pragnienie, suchość w jamie ustnej, czkawka, zapalenie trzustki

Działania niepożądane	Objawy
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, osłupienie, niepokój ruchowy
Zaburzenia psychiczne	bezsensowność, nerwowość, zaburzenia pamięci, depresja, senność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia serca i naczyń	arytmie, tachykardia, zwiększenie toksyczności glikozydów naporstnicy, niedociśnienie, również ortostatyczne, choroba niedokrwienna serca
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	impotencja, zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, nietrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, zaczerwienienie twarzy, obfite pocenie się, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bóle kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle w klatce piersiowej i bóle pleców
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zatkanie nosa
Zaburzenia oka	przemijające zaburzenia widzenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, dna, hiperglikemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, osłabienie, znużenie, złe samopoczucie, gorączka, omdlenia

Źródło: ChPL Tialorid/ Tialorid mite (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2015-10)

- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6670>
- <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6671>

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po przeszukaniu stron:

- PBAC [<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>]
- HAS [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil]
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care [<http://www.health.gov.on.ca>]
- CADTH [<http://www.cadth.ca/en/search/advanced>]
- PATC [<http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>]
- NICE [<http://guidance.nice.org.uk/Type>]
- SMC [SMC - Scottish Medical Consortium]
- PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]

nie odnaleziono specjalnych ostrzeżeń/środków ostrożności związanych z leczeniem hydrochlorotiazem w połączeniu z amilorydem.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 15. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 kwietnia 2016 r.

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe
Zakres wskazań objętych refundacją	leczenie nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi), leczenie zastoinowej niewydolności krążenia, leczenie marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami.
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Moczówka nerkopochodna, leczenie przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18. roku życia

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania preparatów leczniczych zawierających amiloryd i hydrochlorotiazyd, których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ [PLN]

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa Cena Zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tialorid, tabl. 5+50 mg	50 sztuk	5909990206025	5,59	5,87	8,59	8,59	2,58
Tialorid mite tabl., 2,5+25 mg	50 sztuk	5909990373819	5,19	5,45	6,93	4,94	3,47

9.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Należy zauważyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie dysponuje informacjami w zakresie finansowania produktów leczniczych we wskazaniach pozarejestryjnych. W związku z powyższym nie było możliwe oszacowanie wpływu finansowania Tialoridu i Tialoridu mite w omawianym wskazaniu *off-label* na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Dane pochodzące z informacji przekazanych przez NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie amilorydu + hydrochlorotiazynu ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach zarejestrowanych, a także pozarejestryjnych, które zostały przekazane Agencji z NFZ.

Tabela 17. Liczba opakowań i wartość refundacji amilorydu i hydrochlorotiazylu w latach 2012-2016

Produkt leczniczy	Tialorid, tabl. 5+50 mg				Tialorid mite, tabl. 2,5+25 mg	
	5909990206025		5909990206018		5909990373819	
EAN						
Rok	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
2016 (I połowa)	270 068	1 634 922,50	nd	nd	182 225	638 599,03
2015	582 239	3 549 970,93	6	48,84	384 384	1 406 329,30
2014	626 115	3 840 658,58	362	2 256,64	402 216	1 531 645,77
2013	661 810	4 230 247,04	651	4 189,13	415 838	1 777 800,39
2012	700 872	4 537 413,39	1 151	7 370,40	430 056	1 872 257,25

W latach 2012 - 2015 lek Tialorid dostępny był również pod kodem EAN 5909990206018. Na podstawie powyższych danych zaobserwować można wyraźną tendencję spadkową w ilości refundowanych opakowań leków Tialorid oraz Tialoridu mite w kolejnych latach.

Wydatki na refundację leków zawierających amiloryd i hydrochlorotiazyl łącznie we wszystkich wskazaniach w latach 2012–2016 wynosiły od ok. 5 do 6 mln PLN rocznie.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 roku zarówno hydrochlorotiazyl jak i amiloryd nie są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w monoterapii. Ceny wolnorynkowe dla hydrochlorotiazylu wynoszą:

- 11,11 PLN – za opakowanie Hydrochlorothiazidum Polpharma, tabl. 12,5 mg
- 11,45 PLN - za opakowanie Hydrochlorothiazidum Polpharma, tabl. 25 mg

Amiloryd nie jest dostępny w Polsce jako monoterapia i dostępny jest wyłącznie w połączeniu z hydrochlorotiazylem w preparatach Tialorid i Tialorid mite.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów stosujących Tialorid w roku 2015 wynosiła ok 150 tys. a Tialorid mite – 106 tys. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów stosujących Tialorid oraz Tialorid mite we wszystkich wskazaniach oraz kwoty refundacji tych leków w roku 2015 i porównując ją z liczbą pacjentów (99) z moczówką nerkopochodną zarejestrowanych w 2015 roku oszacowano, że roczny koszt refundacji terapii w podanym wskazaniu może wynosić kilka tysięcy złotych.

10. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Przedmiotem zlecenia MZ (podstawa prawna: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) z dnia 01.04.2016 r. (znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU) była ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną *amiloridum* + *hydrochlorothiazidum* we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL: moczówka nerkopochodna.

Powyższe technologie medyczne w ocenianym aktualnie wskazaniu pozarejestacyjnym były wcześniej przedmiotem oceny Agencji (opinia Rady Przejrzystości nr 264/2014 z 15 września 2014 r.). W swojej opinii Rada Przejrzystości uzasadnia pozytywną rekomendację dla stosowania amilorydu i hydrochlorotiazylu u chorych z moczówką nerkopochodną, zarówno wrodzoną jak i nabytą, dobrą tolerancją i większym bezpieczeństwem ocenianej technologii w porównaniu z technologiami alternatywnymi, a także niskimi kosztami terapii.

Problem zdrowotny

Moczówka nerkopochodna, jest chorobą powodowaną przez niewrażliwość cewek nerkowych na wazopresynę, i może mieć podłoże genetyczne bądź może być indukowana (np. przez długotrwałe przyjmowanie soli litu). Według różnych autorów częstość występowania tej jednostki chorobowej waha się od 1/1000000 do 9/1000000. Najczęstszymi objawami choroby są u dzieci: wielomocz, brak przyrostu masy ciała, a także wymioty. U dorosłych dominujące są wielomocz i polidypsja, w postaciach wtórnych mogą również występować objawy takie jak postaci pierwotnej.

Alternatywne technologie medyczne

Dostępna literatura poza ocenianą technologią wskazuje na terapię pojedynczymi związkami – hydrochlorotiazylem, amilorydem oraz na terapię łączoną hydrochlorotiazylem i indometacyną. Żadna z tych substancji nie jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w monoterapii. Dodatkowo eksperci jako alternatywę dla amilorydu i hydrochlorotiazylu podają ibuprofen (z zaznaczeniem, że jego skuteczność jest niewielka).

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia moczówki nerkopochodnej. Zgodnie z opinią ekspertów oraz z przedstawioną przez nich publikacją, terapię opiera się na indywidualnych potrzebach pacjenta, dostosowując do nich stosowane preparaty oraz dawki.

Skuteczność praktyczna i kliniczna

Odnaleziono dwa retrospektywne badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność leczenia pacjentów z moczówką nerkopochodną. W badaniu Kirchlechner 1999 (opis 4 przypadków) ustabilizowano stan pacjentów przy pomocy amilorydu i hydrochlorotiazylu, jednak kuracja nie poskutkowała obniżeniem do normalnego poziomu wydalanego moczu. Badanie Van Lieburg 1999 opisuje przypadki wrodzonej moczówki nerkopochodnej (30 osób) oraz przebieg leczenia pacjentów przy zastosowaniu różnych technologii medycznych. W odniesieniu do terapii ocenianą technologią stwierdzono, że 4 pacjentów zaprzestało kuracji ze względu na ciągłe nudności, słabszy efekt redukcji diurezy w porównaniu z połączeniem hydrochlorotiazylu/indometacyna, bądź preferowanie przez pacjenta konwencjonalnego leczenia.

Przytoczone powyżej wyniki badań zgodnie z kryteriami oceny jakości danych wg wytycznych GRADE są bardzo niskiej jakości.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem. Zgodnie z ChPL produktów leczniczych mogą wystąpić działania

niepożądane, jednak producent nie podaje ich częstotliwości. W analizowanej literaturze autorzy nie podają innych niż mdłości skutków ubocznych terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), przedmiotowe substancje są obecnie finansowane w Polsce we wskazaniu pozarejestryjnym: moczówka nerkopochodna, w kategorii dostępności 30% (Tialorid, 5+50 mg; Tailorid mite 2,5+25 mg).

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ, koszty ponoszone przez świadczeniodawcę i świadczeniobiorcę wynoszą odpowiednio:

- 6,01 i 2,58 PLN – za opakowanie Tialorid, tabl. 5+50 mg;
- 3,46 i 3,47 PLN – za opakowanie Tialorid mite, tabl. 2,5+25 mg.

Hydrochlorotiazyd nie jest refundowany przez NFZ w monoterapii. Ceny wolnorynkowe dla hydrochlorotiazylu wynoszą:

- 11,11 PLN – za opakowanie Hydrochlorothiazidum Polpharma, tabl. 12,5 mg
- 11,45 PLN - za opakowanie Hydrochlorothiazidum Polpharma, tabl. 25 mg

Amiloryd nie jest dostępny w Polsce jako monoterapia i dostępny jest wyłącznie w połączeniu z hydrochlorotiazylem w preparatach Tialorid i Tialorid mite.

Z danych NFZ-DGL wynika, że wydatki na refundację leków Tialorid i Tialorid mite we wskazaniach zgodnych z ChPL oraz wskazaniach pozarejestryjnych w latach 2011–2015 wynosiły od ok. 5 mln do 6 mln PLN rocznie. Jednakże zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ dotyczącymi populacji z moczówką nerkopochodną roczny koszt refundacji leków w podanym wskazaniu wynosić może kilka tysięcy złotych.

Stanowiska eksperckie

Wg stanowisk ekspertów terapia preparatami Tialorid/Tialorid mite jest skuteczna w leczeniu moczówki nerkopochodnej i pozwala na zmniejszenie diurezy przy jednoczesnym zapobieganiu utracie potasu wraz z moczem.

11. Załączniki

11.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport nr: AOTM-BP-431-8-2013. Wniosek o objęciu refundacją amiloridum+hydrochlorothiazidum (Tialorid i Tialorid mite) ze wskazaniem innym niż w ChPL: moczówka nerkopochodna.

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	[PubMed] "amiloride, hydrochlorothiazide drug combination"	71
#2	[MeSH] amiloride	43
#3	Amiloride	11421
#4	Amilorid*	11435
#5	"Hydrochlorothiazide"[Mesh]	6451
#6	HCTZ[Title/Abstract]	1011
#7	Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]	6196
#8	Hydrochlorothiazide	8343
#9	NDI	4
#10	diabetes insipidus	10
#11	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic"[Mesh]	634
#12	((Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]) OR HCTZ[Title/Abstract]) OR "Hydrochlorothiazide"[Mesh]	8365
#13	(((((Diabetes[Title/Abstract]) AND Insipidus) AND Nephrogenic)) OR "Diabetes Insipidus, Nephrogenic"[Mesh]) AND (((amiloride, hydrochlorothiazide drug combination)[Supplementary Concept]) OR ("Hydrochlorothiazide"[Mesh] AND "Amiloride"[Mesh]) OR (((Amilorid*[Title/Abstract]) OR "Amiloride"[Mesh]) AND (((Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]) OR HCTZ[Title/Abstract]) OR "Hydrochlorothiazide"[Mesh])))	26

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2016 r.)

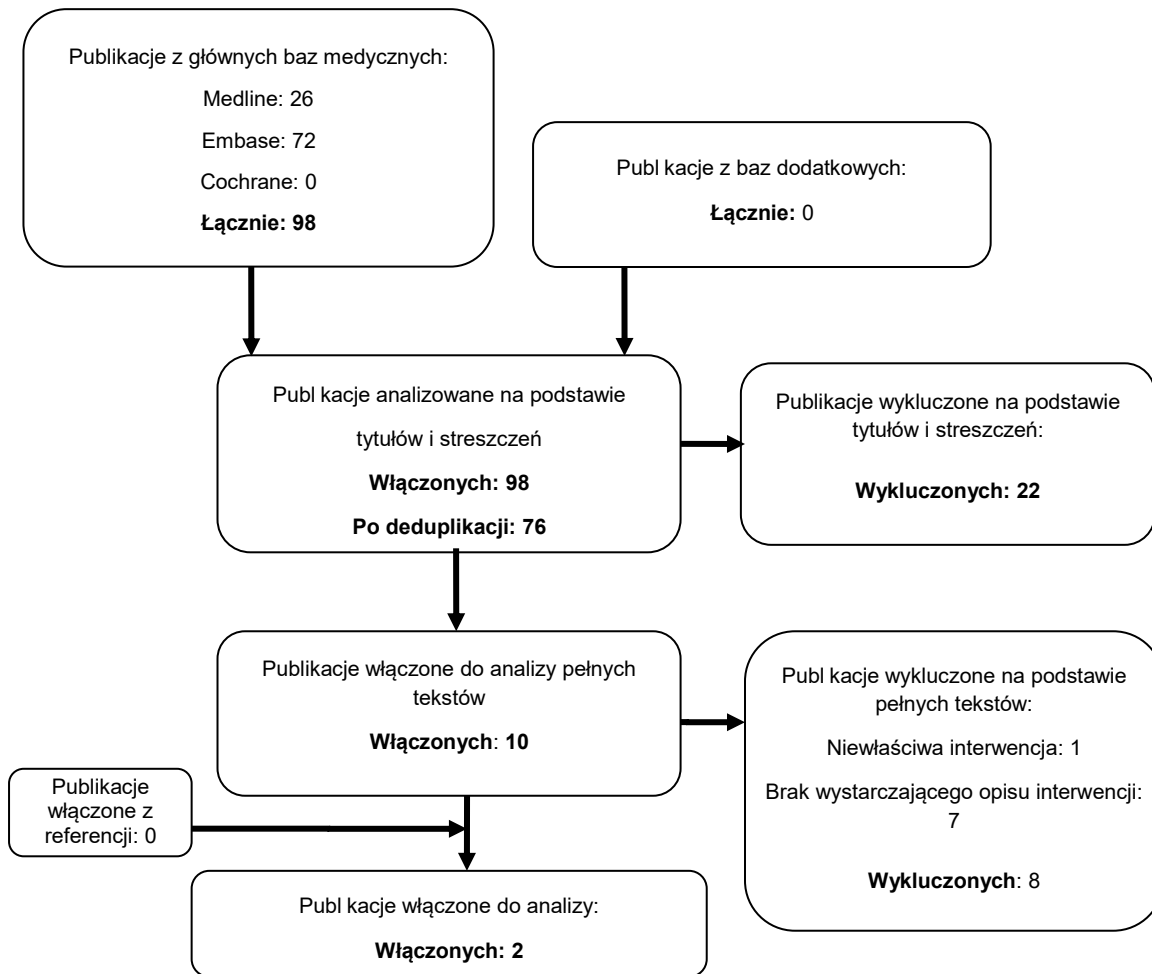
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	amiloride.ti,ab	8990
#2	amiloride/	10925
#3	"amilorid*".ti,ab.	9022
#4	hydrochlorothiazide/	16879
#5	hydrochlorothiazide.ti,ab.	6030
#6	"hydrochlorothiazid*".ti,ab	6049
#7	HCTZ.ti,ab.	1526
#8	hydrochlorothiazide/	16879
#9	diabetes insipidus.ti,ab.	6019
#10	diabetes insipidus/	6457
#11	1 or 2	13680
#12	3 or 11	13698
#13	4 or 5	17805
#14	6 or 7	6242
#15	13 or 14	17968
#16	12 and 15	1799

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	9 or 10	8352
#18	16 and 17	72

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amiloride] explode all trees	259
#2	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] this term only	1729
#3	"amiloride":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	545
#4	"hydrochlorothiazide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3179
#5	HCTZ:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	720
#6	#1 or #3	545
#7	#2 or #4 or #5	3246
#8	#6 and #7	307
#9	MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic] explode all trees	4
#10	nephrogenic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
#11	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36324
#12	"insipidus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#13	#10 and #11 and #12	8
#14	#13 or #9	8
#15	#8 and #14	0

11.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



12. Piśmiennictwo

AOTM-BP-8-2013	Wniosek o objęcie refundacją leków Tialorid/ Tialorid mite (Amiloridum+Hydrochlorothiazidum) we wskazaniu moczówka nerkopochodna
Kirchlechner 1999	Kirchlechner V., Koller D. Y. Seidl R., Waldhauser F., Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. Arch Dis Child 1999
van Lieburg 1999	Van Lieburg A. F., Knoers N. V. A. M., Monnes L. A. H. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Journal of the American Society of Nephrology (1999)
Szczeklik 2013	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
Opinia Rady Przejrzystości Nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.	
Opinia Rady Przejrzystości Nr 301/2013 z dnia 28 października 2013 r.	
Opinia Rady Przejrzystości Nr 281/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	
Opinia Rady Przejrzystości Nr 264/2014 z dnia 15 września 2014 r.	
Opinia Rady Przejrzystości Nr 16/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r.	
ChPL Tialorid mite	
ChPL Tialorid	