



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Amiloryd + Hydrochlorotiazyd**  
**we wskazaniu: moczówka nerkopochodna**

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

Raport nr: OT.4321.36.2019

Aneks do raportu nr: OT.434.40.2016

Data ukończenia: 8 sierpnia 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>5</b>
3.1. <b>Wyszukiwanie dowodów naukowych.....</b>	<b>5</b>
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	5
<b>4. Źródła.....</b>	<b>6</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>7</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	7
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	7

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.40.2016 (nr w BIP 187/2016), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2016 z dnia 19 września 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne amiloridum + hydrochlorothiazidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: moczówce nerkopochodnej.

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę wymienione są dwa produkty lecznicze zawierające w swym składzie amilorid i hydrochlorotiazyd: Tialorid i Tialorid mite. Obydwa leki dostępne są w opakowaniach zawierających 50 tabletek. Tialorid zawiera dawkę amilorynu 5 mg i hydrochlorotiazynu 50 mg. Natomiast Tialorid mite zawiera o połowę niższe dawki ww. substancji czynnych.

Preparaty zawierające amiloryd + hydrochlorotiazyd znajdują się w 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 wymienione w ChPL, tj. moczówka nerkopochodna i przewlekła niewydolność nerek u dzieci do 18 r.ż. Leki dostępne są dla pacjentów za odpłatnością 30%.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Wcześniejsze oceny AOTMiT

Leki zawierające substancje czynne amiloryd + hydrochlorotiazyd podlegały kilkakrotnie ocenie Agencji. Ostatnia Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2016 z dnia 19 września 2016 r. wskazała na zasadność objęcia refundacją leków Tialorid i Tailrodi mite we wskazaniu moczówka nerkopochodna. Jako uzasadnienie decyzji wskazano m.in., że *dostępne doniesienia naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują, że chorzy na moczówkę nerkopochodną mogą odnieść istotną korzyść zdrowotną z leczenia produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną hydrochlorotiazyd w połączeniu z chlorowodorkiem amilorynu. Według stanowisk ekspertów terapia wnioskowanymi preparatami jest skuteczna w leczeniu moczówki nerkopochodnej i pozwala na zmniejszenie diurezy przy jednoczesnym zapobieganiu utraty potasu wraz z moczem. Terapia jest dobrze tolerowana i bezpieczniejsza niż stosowaniem samego hydrochlorotiazynu lub połączenia hydrochlorotiazynu z indometacyną.*

*Ponadto niska cena opiniowanego produktu leczniczego oraz nieliczna grupa chorych, u których miałby być stosowany, pozwala przewidywać, że korzyści z wnioskowanej terapii będą zdecydowanie przewyższać jej koszty.*

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 1.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. Podobnie jak w 2016 r. nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia moczówki nerkopochodnej. Niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż w 2016 r., przedstawiono informacje pochodzące z portalu UpToDate, które zdaniem ekspertów klinicznych stanowią podstawę postępowania klinicznego u pacjentów Polsce, w ramach niniejszego opracowania dokonano przeglądu powyższej bazy. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedynie dokument, uwzględniony w raporcie z 2016 rok, który został zaktualizowany w 2017 roku. Zalecenia przedstawione w raporcie z 2016 r. są spójne z informacjami przedstawionymi w zaktualizowanej publikacji.

U dzieci terapia jest skoncentrowana na minimalizacji poliurii, zapobieganiu hipernatremii i niedoborom płynów. U dorosłych terapia zazwyczaj obejmuje leczenie choroby podstawowej, której konsekwencją może być moczówka nerkopochodna, bądź wyeliminowanie leku powodującego schorzenie.

Wszyscy dorośli pacjenci powinni stosować niskosodową i niskobiałkową dietę natomiast niemowlęta i małe dzieci powinny otrzymywać dietę niskosodową.

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.

U dzieci i dorosłych z objawową poliurią występującą pomimo stosowania diety z ograniczeniem sodu i białka rekomendowane jest rozpoczęcie przyjmowania diuretyków tiazydowych (maksymalnie 25 mg dwa razy dziennie) (Grade 1A).

U dzieci ze złożonymi wrodzonymi schorzeniami z grupy zespołu Barttera preferowanymi lekami pierwszego wyboru są niesteroidowe leki przeciwzapalne (Grade 1B).

Jeżeli mimo zastosowanego leczenia nie następuje redukcja poliurii należy wdrożyć leczenie **amilorydem** (Grade 2B). U pacjentów z moczówką nerkopochodną wywołaną litem, jeżeli terapia litem musi być kontynuowana, sugerowane jest włączenie **amilorydu** od początku terapii (Grade 1B). Zalecane jest częste monitorowanie stężenia litu w osoczu u pacjentów stosujących dietę niskosodową oraz tiazyd i/lub **amilorid**, ponieważ zwiększają one stężenie tego pierwiastka we krwi. Jeżeli zastosowana terapia nie przynosi pożądanych skutków zaleca się włączyć do leczenia indometacynę (przy braku przeciwwskazań) (Grade 2B). Jeżeli pacjent nie może być leczony niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, lub mimo ich przyjmowania poliuria nie została zredukowana do terapii można dołączyć desmopresynę (Grade 1B).

Źródło: Bichet 2017

### Poziom dowodów naukowych wg GRADE:

1A – dowody z metaanaliz RCT

1B – dowody z przynajmniej jednego RCT

2A – dowody z przynajmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji

2B – dowody z przynajmniej jednego badania quasi eksperymentalnego

Źródło: <https://hsl.lib.umn.edu/biomed/help/levels-evidence-and-grades-recommendations> (data dostępu: 7.08.2019 r.)

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających amiloryd hydrochlorotiazyd. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.07.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto 17.08.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.40.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z moczówką nerkopochodną

**Interwencja:** amiloryd w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Typ badań:** nie ograniczono

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 5.2.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań z wyższego poziomu dowodów naukowych dotyczących zastosowania amilorydu i hydrochlorotiazylu w populacji pacjentów chorych na moczówkę nerkopochodną, niż te opisane w raporcie OT.434.40.2016.

Do raportu OT.434.40.2016 włączono dwa badania retrospektywne stanowiące opisy serii przypadków.

Wyniki badań Kirchlechner 1999, obejmującego 4 pacjentów z wrodzoną moczówką nerkopochodną wskazują, iż pacjenci leczeni amilorydem i hydrochlorotiazylem wykazywali prawidłowy wzrost i przyrost masy ciała, trzech pacjentów wykazywało prawidłowy rozwój psychoruchowy. W badaniu nie osiągnięto prawidłowego poziomu ilości wydalanego moczu. W trakcie leczenia nie odnotowano skutków ubocznych związanych ze stosowaną technologią.

W badaniu van Lieburg 1999 opisano historie choroby 30 dzieci z moczówką nerkopochodną, wynikającą z wad genetycznych, spośród których 16 przyjmowało hydrochlorotiazyl z amilorydem przez okres od 3 do 9 lat. Troje z 16 pacjentów przerwało leczenie ze względu na ciągłe nudności lub słabszy efekt kliniczny w porównaniu z terapią hydrochlorotiazylem i indometacyną. Jeden pacjent przerwał leczenie amilorydem w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem ze względu na preferencję konwencjonalnego leczenia. Autorzy badania podkreślili, że ze względu na możliwe skutki uboczne terapii indometacyną preferowanym schematem leczenia jest połączenie hydrochlorotiazylu z amilorydem. Część pacjentów odczuwała w trakcie tej terapii nudności wywołane amilorydem, jednak zazwyczaj były one przejściowe i rzadko stanowiły powód do przerwania leczenia.

#### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenie niniejszej analizy stanowi brak odnalezienia wysokiej jakości dowodów naukowych.

Dodatkowo w ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono żadnych nowych badań pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii amilorydem w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem. Badania włączone do raportu OT.434.40.2016 stanowią dowody o niskiej jakości (badania retrospektywne, serie przypadków), co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie.

## 4. Źródła

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Bichet 2017 Treatment of nephrogenic diabetes insipidus, [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nephrogenic-diabetes-insipidus?search=Diabetes%20Insipidus&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nephrogenic-diabetes-insipidus?search=Diabetes%20Insipidus&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5) (data dostępu: 7.08.2019 r.)

### Pozostałe publikacje

OT.434.40.2016 Amiloryd + Hydrochlorotiazyd we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
<b>36.0 Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe</b>								
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	05909990206025	5,59	5,87	8,59	8,59	30%	2,58
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	05909990373819	5,19	5,45	6,92	5,13		3,33

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	amiloride, hydrochlorothiazide drug combination[Supplementary Concept]	73
#2	amiloride[MeSH Terms]	7376
#3	Amiloride	11799
#4	Amilorid*	11813
#5	Hydrochlorothiazide[MeSH Terms]	6728
#6	HCTZ[Title/Abstract]	1116
#7	Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]	6662
#8	Hydrochlorothiazide	8848
#9	NDI	2820
#10	diabetes insipidus	10612
#11	Diabetes Insipidus, Nephrogenic[MeSH Terms]	721
#12	((Hydrochlorothiazide) OR Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]) OR HCTZ[Title/Abstract] OR Hydrochlorothiazide[MeSH Terms]	8869
#13	(((((Diabetes[Title/Abstract]) AND Insipidus) AND Nephrogenic)) OR "Diabetes Insipidus, Nephrogenic"[Mesh Terms])) AND (((amiloride, hydrochlorothiazide drug combination"[Supplementary Concept]) OR ("Hydrochlorothiazide"[Mesh Terms]) AND "Amiloride"[Mesh Terms])) OR (((Amilorid*[Title/Abstract]) OR "Amiloride"[Mesh])) AND (((Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]) OR HCTZ[Title/Abstract]) OR "Hydrochlorothiazide"[Mesh Terms]))))	28

Tabela 3 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	amiloride. ab,kw,ti.	11901
#2	amiloride/	15312
#3	"amilorid*".ab,kw,ti..	11947
#4	hydrochlorothiazide/	25001
#5	hydrochlorothiazide. ab,kw,ti.	8688

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	"hydrochlorothiazid*".ab,kw,ti.	8712
#7	HCTZ. ab,kw,ti.	1864
#8	diabetes insipidus. ab,kw,ti..	9609
#9	diabetes insipidus/	9902
#10	1 OR 2 OR 3	18846
#11	4 OR 5 OR 6 OR 7	26376
#12	8 OR 9	12889
#13	10 AND 11	3146
#14	12 AND 13	90

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amiloride] explode all trees	293
#2	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	1972
#3	"amiloride":ti,ab,kw	660
#4	"hydrochlorothiazide":ti,ab,kw	3774
#5	HCTZ:ti,ab,kw	968
#6	#1 or #3	660
#7	#2 or #4 or #5	3924
#8	#6 and #7	335
#9	MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic] explode all trees	7
#10	nephrogenic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72
#11	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72205
#12	"insipidus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	140
#13	#10 and #11 and #12	21
#14	#13 or #9	21
#15	#8 and #14	2