



**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

Opracowanie nr: OT.4221.35.2022  
(Aneks do opracowań nr: OT.4321.36.2019  
OT.434.40.2016)

Data ukończenia: 12 lipca 2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	6
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	6
3.2. Podsumowanie .....	8
<b>4. Źródła.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>10</b>
5.1. Wykaz leków zawierających amiloryd + hydrochlorotiazyd finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	10

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 5.07.2022 r., znak PLR.07.22.2022.1.JKB (data wpływu do AOTMiT 6.07.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił wydanie ponownej opinii, w tym opracowania materiałów analitycznych na podstawie art. 31 n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.).

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.36.2019 i OT.434.40.2016. Na podstawie ww. opracowań wydano dwie pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 260/2019 (nr w BIP 260/2019<sup>1</sup>) i 283/2016 (nr w BIP 187/2016<sup>2</sup>) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne amiloryd + hydrochlorotiazyd we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: moczówka nerkopochodna.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r., na Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, obecnie znajdują się 2 produkty lecznicze zawierające amiloryd + hydrochlorotiazyd: Tialorid 5+50 mg oraz Tialorid mite 2,5+25 mg. Obydwa leki dostępne są w opakowaniach zawierających 50 tabletek.

Preparaty zawierające amiloryd + hydrochlorotiazyd znajdują się w grupie limitowej: 36.0; leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe i są finansowane ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi), leczenie zastoinowej niewydolności krążenia, leczenie marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami), a także we wskazaniach pozarejestrowanych, tj. moczówka nerkopochodna i przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Leki te dostępne są dla pacjentów za odpłatnością 30%.

*Źródło: Obwieszczenie MZ; ChPL Tialorid, Tialorid mite*

Szczegółowe informacje dotyczące leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie 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.

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii>

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4742-187-2016-zlc>

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 4 lipca 2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w opracowaniu AOTMiT OT.4321.36.2019. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od czerwca 2019 roku. Nie odnaleziono wytycznych, ale włączono do opracowania dwie publikacje, odnoszące się do terapii moczówki nerkopochodnej. Odnaleziono dokument, uwzględniony w raporcie z 2019 roku (informacje pochodzące z portalu UpToDate), który został zaktualizowany w 2022 roku. Zalecenia przedstawione w raporcie z 2019 r. są spójne z informacjami przedstawionymi w zaktualizowanej publikacji. Odnaleziono także zalecenia dla lekarzy internistów przedstawione w publikacji Christ-Crain z 2021 r., dotyczące diagnostyki i leczenia moczówki prostej<sup>3</sup>, które także są zgodne z zaleceniami z portalu UpToDate 2022.

Według publikacji z portalu UpToDate 2022, u dzieci terapia moczówki nerkopochodnej 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 i ich dawki oraz badając reakcje pacjentów na podawane leki. W przypadku niemowląt należy podawać co 2 godziny wodę, zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Należy jednak uważać przy podawaniu dużych ilości wody, ponieważ może to doprowadzić do refluksów żołądkowych u noworodków i niemowląt. Należy również monitorować wzrost i apetyt u dzieci. U dzieci i dorosłych z objawową poliurią występującą pomimo stosowania diety z ograniczeniem sodu i białka rekomendowane jest rozpoczęcie przyjmowania diuretyków tiazydowych (np. hydrochlorotiazyd) 25 mg dwa razy dziennie u dorosłych i odpowiednio zmodyfikowana dawka u dzieci (Grade 1A).

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

Jeżeli mimo zastosowanego leczenia nie następuje redukcja poliurii, należy wdrożyć leczenie amilorydem (Grade 2B). Zaleca się stosowanie amilorydu jako część podstawowej terapii, aby zapobiec progresji choroby, natomiast 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 amiloryd, 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 NLPZ, lub mimo ich przyjmowania poliuria nie została zredukowana, do terapii można dołączyć desmopresynę (Grade 2B).

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: 8.07.2022 r.)

Według zaleceń Christ-Crain 2021 u niektórych pacjentów można zaobserwować odpowiedź na leczenie przy leczeniu desmopresyną. Wytyczne zalecają (jeżeli jest to możliwe), leczenie choroby podstawowej (np. hiperkalcemii) i dietę niskosodową. W publikacji wskazano też, że diuretyki tiazydowe są czasami skuteczne, głównie w połączeniu z dietą niskosodową. Można również stosować NLPZ. Amiloryd jest preferowanym lekiem zapobiegającym progresji choroby lub ewentualnie łagodzącym objawy moczówki wywołanej litem u tych pacjentów, u których terapia litem musi być kontynuowana.

<sup>3</sup> Odnalezione zalecenia dotyczą głównie moczówki centralnej, ale autorzy publikacji przedstawili także krótkie zalecenia dotyczące leczenia moczówki nerkopochodnej.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w ramach opracowania AOTMiT OT.4321.36.2019 w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających amiloryd + hydrochlorotiazyd w leczeniu moczówki nerkopochodnej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 lipca 2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz Cochrane Library oraz w dniu 8 lipca 2022 r. w bazie EMBASE. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 31.07.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.36.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z moczówką nerkopochodną.

**Interwencja:** amiloryd w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** bez ograniczeń.

**Typ badań:** nie ograniczono.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 5.2 do niniejszego opracowania.

##### 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 raportach OT.434.40.2016 i OT.4321.36.2019 (do raportu OT.434.40.2016 włączono dwa badania retrospektywne stanowiące opisy serii przypadków, do raportu OT.4321.36.2019 nie włączono nowych doniesień).

Do niniejszego opracowania włączono jedno retrospektywne, przekrojowe badanie kohortowe Lopez-Garcia 2020 obejmujące pacjentów z pierwotną moczówką nerkopochodną oraz dwa retrospektywne przeglądy dokumentacji medycznej pacjentów z rozpoznaniem moczówki nerkopochodnej: D'Alessandri-Silva 2020 oraz Li 2021.

##### 3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

###### Lopez-Garcia 2020

Celem badania było zebranie informacji o długoterminowych skutkach leczenia pierwotnej moczówki nerkopochodnej. Dane dot. pacjentów z ostatniej wizyty kontrolnej pozyskano za pomocą formularza online (zawierającego 27 pytań), do wypełnienia którego zaproszono mailowo lekarzy za pośrednictwem członków European Reference Network for Rare Kidney Diseases, European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association oraz European Society for Paediatric Nephrology (ESPN). Formularz online był dostępny od 26 czerwca do 31 sierpnia 2019 r.

W badaniu uwzględniono 315 chorych z 22 krajów (84% mężczyzn). Mediana (zakres) wieku w momencie rozpoznania wynosiła 0,6 lat (0,0–60), a w dniu ostatniej obserwacji 14,0 lat (0,1–70).

W badaniu nie odniesiono się do konkretnych leków, przedstawiono jedynie odsetek pacjentów stosujących określone grupy leków. Diuretyki oszczędzające potas stosowało 35% pacjentów, natomiast diuretyki tiazydowe 67% chorych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowało 31% pacjentów. Tiazydy i niesteroidowe leki przeciwzapalne istotnie częściej ( $p < 0,001$ ) przepisywano pacjentom poniżej 20. roku życia (odpowiednio 44% dorosłych pacjentów i 15% dzieci nie przepisano żadnego z tych leków), większość pacjentów pediatrycznych była leczona kombinacją leków.

Ponad połowa pacjentów cierpiała na powikłania urologiczne i/lub problemy ze zdrowiem psychicznym. U 45% pacjentów wystąpiły objawy uropatii przepływowej. Częstość występowania wodonercza, dysfunkcji pęcherza lub obu tych powikłań u pacjentów ( $n=266$ ) wyniosła odpowiednio 34%, 23% i 12%. Pacjenci z uropatią przepływową mieli niższy średni wskaźnik eGFR (szacowane przesączanie kłębuszkowe) w porównaniu

z chorymi bez tego powikłania (90 vs 103 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pierwotne moczenie nocne zgłoszono u 38% pacjentów  $\geq 6$  roku życia (n=250) Mediana wieku (IQR), w którym pacjenci osiągnęli wstrzemięźliwość nocną wyniosła 8 (6–12) lat. Nie odnotowano istotnej korelacji między moczeniem a uropatią przepływową.

Problemy ze zdrowiem psychicznym zgłosiło 36% pacjentów (N=178), w tym 41% dorosłych (istotnie wyższy odsetek chorych ( $p < 0,001$ ) niż w ogólnej populacji europejskiej: 25%). Rozpoznanie ADHD wystąpiło u 16% chorych, co ponownie było istotnie ( $p < 0,001$ ) wyższe niż w ogólnej populacji (5%). Drugą najczęstszą diagnozą związaną ze zdrowiem psychicznym była niepełnosprawność intelektualna, występująca u 9% chorych (n = 16).

Wnioski autorów: wyniki pacjentów w perspektywie długoterminowej są korzystne (pacjenci osiągnęli wzrost zbliżony do populacji ogólnej i podobny wskaźnik pełnoetatowego zatrudnienia). Powszechna była łagodna postać przewlekłej choroby nerek, a jej najbardziej zaawansowana postać występowała rzadko (u jednego pacjenta). Ponad połowa pacjentów cierpiała na powikłania urologiczne i/lub problemy ze zdrowiem psychicznym.

Ograniczenia badania: niewielka liczba pacjentów w tym badaniu mogła zostać błędnie zdiagnozowana jako pacjenci z pierwotną moczówką nerkopochodną, uzyskane dane były niekompletne, w badaniu nie określono także jakie konkretne leki przyjmowali pacjenci.

### **D'Alessandri-Silva 2020**

Wieloośrodkowy (16 ośrodków) przegląd retrospektywny danych medycznych 66 pacjentów z USA w wieku poniżej 21 lat z moczówką nerkopochodną opisujący m.in. obraz kliniczny i etiologię choroby, leczenie i jego wyniki. Dane obejmowały głównie chłopców i mężczyzn (89%), mediana wieku w chwili rozpoznania choroby wyniosła 4,2 miesiąca (IQR: 1,1, 9,8). Uwzględniono dane z rejestrów dostępne od 1 stycznia 1995 r. do 31 grudnia 2015 r. U 70% pacjentów chorobę potwierdzono testem genetycznym. Stosowane leki podzielono na trzy kategorie:

- (1) diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd, chlortalidon i chlorotiazyd),
- (2) leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd i spironolakton) oraz
- (3) niesteroidowe leki przeciwzapalne (indometacyna, naproksen i ibuprofen).

Najczęściej stosowanymi lekami były diuretyki tiazydowe (74%), diuretyki oszczędzające potas (67%) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (42%). Tiazydy były pierwszymi stosowanymi lekami u większości dzieci, z medianą wieku rozpoczęcia leczenia wynoszącą 5,1 miesiąca (IQR: 1,8, 21,0). Leczenie za pomocą leków oszczędzających potas i NLPZ rozpoczynano odpowiednio w wieku 6,0 miesięcy (IQR: 1,8, 33,4) i 15,5 miesiąca (IQR 3,5, 29,0). Najczęstszymi stosowanymi terapiami skojarzonymi były tiazydy z diuretykami (33%), tiazydy z diuretykami i NLPZ (17%), tiazydy i NLPZ (15%) lub diuretyki z NLPZ (3%).

Na początku leczenia mediana eGFR u pacjentów wyniosła 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IQR: 23, 33), a w momencie ostatniej obserwacji 103 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IQR: 86, 116).

Masa ciała poniżej -2 SD wystąpiła u 70% dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia i u 29% przy ostatniej obserwacji. Wzrost poniżej -2 SD odnotowano u 71% dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia oraz u 38% pacjentów w czasie ostatniej obserwacji. Mediana wieku pacjentów podczas ostatniej obserwacji wyniosła 72,3 miesiąca (IQR: 40,9, 137,2). Obserwowane działania niepożądane obejmowały hospitalizacje (61%), powikłania urologiczne (37%), utrzymujący się niski wzrost (38%) i przewlekłą chorobę nerek (PChN)  $\geq$  II stopnia (23%). Podczas ostatniej wizyty w klinice, która miała miejsce w wieku 6 lat (IQR: 3, 11), moczenie nocne występowało u 44% dzieci.

Na podstawie powyższych danych i wyników dostępnych badań z ostatnich 50 lat, autorzy zaproponowali następujące podejście w leczeniu moczówki nerkopochodnej:

- (1) W początkowej fazie choroby należy wdrożyć systematyczne leczenie za pomocą leków tiazydowych w połączeniu z amilorydem. W opinii autorów daje to najskuteczniejsze zmniejszenie objętości moczu i zachowanie potasu w surowicy z minimalnymi skutkami ubocznymi. Gdy dziecko rośnie i zaczyna trening pęcherza zaleca się stosowanie NLPZ, aby pomóc w kontrolowaniu wielomoczu w celu skutecznego treningu pęcherza.
- (2) Wsparcie dietetyka (dieta o niskiej zawartości sodu).
- (3) Systematyczne badania urologiczne (np. coroczne USG nerek).
- (4) Regularne monitorowanie czynności nerek z oceną klirensu kreatyniny i epizodów uszkodzenia nerek.

Ograniczenia badania: dane zostały zebrane retrospektywnie i nie udało się uzyskać pełnych danych dotyczących wszystkich pacjentów. Nie były dostępne określone dane dotyczące zmian w czasie, ponadto dane dotyczyły różnych okresów obserwacji dla każdego pacjenta.

## Li 2021

Celem badania było zbadanie genotypu i fenotypu wrodzonej moczówki nerkopochodnej spowodowanej mutacjami AVPR2 w populacji chińskiej. Zbadano retrospektywnie dokumentację medyczną 88 pacjentów płci męskiej z 22 rodzin z Pekinu w Chinach. Średni okres obserwacji wynosił 5 miesięcy.

Średni wiek pacjentów wynosił 13 lat ( $13 \pm 9$ , zakres 2–31 lat). Wiek zachorowania pacjentów wynosił od 1 tygodnia do 3 lat. Odpowiednio u 21% i 14% pacjentów występował niski wzrost i zaburzenia psychiczne. U 32% pacjentów wystąpiły w przeszłości infekcje dróg moczowych. Dane dotyczące leczenia były dostępne dla 14 pacjentów o średnim wieku  $14,9 \pm 2,4$  lat. Dzienna dawka hydrochlorotiazydu wynosiła  $1,4 \pm 0,2$  mg/kg (0,6, 2,5). W celu prewencji hipokaliemii pacjentom podawano również amiloryd, potas lub spironolakton. Na skutek leczenia poliuria u badanych pacjentów zmniejszyła się średnio o  $44 \pm 2\%$ .

## 3.2. Podsumowanie

Ograniczenie niniejszej analizy stanowi brak odnalezienia wysokiej jakości dowodów naukowych. Badania włączone, zarówno do niniejszego opracowania, jak i wcześniejszych raportów stanowią dowody o niskiej jakości (badania retrospektywne, serie przypadków), co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie. W badaniach przedstawionych w niniejszym opracowaniu nie odniesiono się konkretnie do oceny skuteczności stosowania amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazydem, stosowano różne połączenia leków (np. w publikacji Lopez-Garcia 2020 przedstawiono jedynie odsetek pacjentów stosujących określone grupy leków). Według autorów Lopez-Garcia 2020 wyniki pacjentów w perspektywie długoterminowej są korzystne (pacjenci osiągnęli wzrost zbliżony do populacji ogólnej i podobny wskaźnik pełnoetatowego zatrudnienia). Powszechna była łagodna postać przewlekłej choroby nerek, a jej najbardziej zaawansowana postać występowała rzadko (u jednego pacjenta). Ponad połowa pacjentów cierpiała na powikłania urologiczne i/lub problemy ze zdrowiem psychicznym. W ocenie autorów publikacji D'Alessandri-Silva 2020 w początkowej fazie choroby należy wdrożyć systematyczne leczenie za pomocą leków tiazydowych w połączeniu z amilorydem, gdyż daje to najskuteczniejsze zmniejszenie objętości moczu i zachowanie potasu w surowicy z minimalnymi skutkami ubocznymi. Zgodnie z publikacją Li 2021 na skutek leczenia (hydrochlorotiazyd podawany z amilorydem, potasem lub spironolaktonem) poliuria u badanych pacjentów zmniejszyła się średnio o  $44 \pm 2\%$ .

Do raportu OT.434.40.2016 włączono dwa badania retrospektywne stanowiące opisy serii przypadków, ich wyniki są zbliżone do wniosków przedstawionych w powyższych publikacjach odnalezionych w ramach aktualizacji wyszukiwania.

*Wyniki badań Kirchlechner 1999, obejmującego 4 pacjentów z wrodzoną moczówką nerkopochodną wskazują, iż pacjenci leczeni amilorydem i hydrochlorotiazydem 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 hydrochlorotiazyd 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 hydrochlorotiazydem i indometacyną. Jeden pacjent przerwał leczenie amilorydem w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem ze względu na preferencję konwencjonalnego leczenia. Autorzy badania podkreślili, że ze względu na możliwe skutki uboczne terapii indometacyną preferowanym schematem leczenia jest połączenie hydrochlorotiazydu z amilorydem. Część pacjentów odczuwała w trakcie tej terapii nudności wywołane amilorydem, jednak zazwyczaj były one przejściowe i rzadko stanowiły powód do przerwania leczenia.*



## 4. Źródła

Badania	
D'Alessandri-Silva 2020	D'Alessandri-Silva et al., Diagnosis, Treatment, and Outcomes in Children With Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus: A Pediatric Nephrology Research Consortium Study, <i>Front. Pediatr.</i> 7:550. <a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00550/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00550/full</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Li 2021	Li et al., Novel AVPR2 mutations and clinical characteristics in 28 Chinese families with congenital nephrogenic diabetes insipidus, <i>J Endocrinol Invest</i> 44, 2777–2783 (2021). <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-021-01607-3#citeas">https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-021-01607-3#citeas</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Lopez-Garcia 2020	S. C. Lopez-Garcia et al., Treatment and long-term outcome in primary nephrogenic diabetes insipidus, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2020) 1–11, <a href="https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfaa243/6053087?login=false">https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfaa243/6053087?login=false</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Rekomendacje kliniczne	
Bichet 2022	D. G. Bichet, Treatment of nephrogenic diabetes insipidus, 2022, <a href="https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nephrogenic-diabetes-insipidus#H1">https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nephrogenic-diabetes-insipidus#H1</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Christ-Crain 2021	Christ-Crain et al., Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update (Review). <i>J Intern Med</i> 2021; <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13261">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13261</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Tialorid i Tialorid mite	Charakterystyki produktu leczniczego Tialorid i Tialorid mite <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Tialorid_tabl_5mg_i_50mg.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Tialorid_tabl_5mg_i_50mg.pdf</a> <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tialorid_mite_tab.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tialorid_mite_tab.pdf</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r</a>
OT.434.40.2016	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 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/RPT/OT.434.40.2016_Amiloridum_Hydrochlorothiazidum_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/RPT/OT.434.40.2016_Amiloridum_Hydrochlorothiazidum_BIP.pdf</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
OT.4321.36.2019	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 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.36.2019_amiloryd_hydrochlorotiazyd_moczowka_12.08.2019.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.36.2019_amiloryd_hydrochlorotiazyd_moczowka_12.08.2019.pdf</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Opinia Rady Przejrzystości nr 260/2019	Opinia Rady Przejrzystości z dnia 19 sierpnia 2019 r. w sprawie substancji czynnych amiloridum + hydrochlorothiazidum we wskazaniu pozarejestacyjnym: moczówka nerkopochodna <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_33_334_190819_o_260_amiloridum+hydrochlorothiazidum_off-label_cykl.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_33_334_190819_o_260_amiloridum+hydrochlorothiazidum_off-label_cykl.pdf</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)
Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2016	Opinia Rady Przejrzystości 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. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/ORP/U_377_20160919_opinia_283_amiloridum_hydrochlorothiazidum_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/187/ORP/U_377_20160919_opinia_283_amiloridum_hydrochlorothiazidum_off_label.pdf</a> (data dostępu: 8.07.2022 r.)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających amilorid + hydrochlorotiazyd finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe</b>								
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	05909990206025	6,48	6,80	9,50	9,50	30%	2,85
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	05909990373819	5,94	6,24	7,71	5,11	30%	4,13

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	amiloride, hydrochlorothiazide drug combination[Supplementary Concept]	5
#2	amiloride[MeSH Terms]	174
#3	Amilorid*	410
#4	Hydrochlorothiazide[MeSH Terms]	240
#5	HCTZ[Title/Abstract]	81
#6	Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]	429
#7	Hydrochlorothiazide	458
#8	NDI	1363
#9	diabetes insipidus	1035
#10	Diabetes Insipidus, Nephrogenic[MeSH Terms]	92
#11	#7 OR #6 OR #5 OR #4	461
#12	((((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])))	5

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	amiloride. ab,kw,ti.	15 987
#2	amiloride/	12 387
#3	"amilorid*".ab,kw,ti..	12 469
#4	hydrochlorothiazide/	27 040
#5	hydrochlorothiazide. ab,kw,ti.	9 461
#6	"hydrochlorothiazid*".ab,kw,ti.	9 489
#7	HCTZ. ab,kw,ti.	2 053

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	diabetes insipidus. ab,kw,ti..	10 948
#9	diabetes insipidus/	11 371
#10	1 OR 2 OR 3	19 654
#11	4 OR 5 OR 6 OR 7	28 583
#12	8 OR 9	14 857
#13	10 AND 11	3 245
#14	12 AND 13	102
#15	limit 14 to (embase and yr="2019 -Current")	12

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amiloride] explode all trees	321
#2	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	2110
#3	"amiloride":ti,ab,kw	719
#4	"hydrochlorothiazide":ti,ab,kw	3980
#5	HCTZ:ti,ab,kw	989
#6	#1 or #3	719
#7	#2 or #4 or #5	4131
#8	#6 and #7	352
#9	MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic] explode all trees	10
#10	nephrogenic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88
#11	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105157
#12	"insipidus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	165
#13	#10 and #11 and #12	28
#14	#13 or #9	28
#15	#8 and #14 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to Jul 2022	0