



Opinia Rady Przejrzystości

nr 301/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: amilorid + hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: amilorid + hydrochlorotiazyd we wskazaniu: moczówka nerkopochodna, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Moczówka nerkopochodna jest chorobą rzadką w związku z tym ilość i jakość 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 stosowane, pozwala przewidywać, że korzyści z wnioskowanej terapii będą zdecydowanie przewyższać jej koszty ekonomiczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia 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 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z



2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną amilorid + hydrochlorotiazyd.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne amilorid + hydrochlorotiazyd, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|------------------------------|---|---|--|
| 18 | amilorid + hydrochlorotiazyd | Tialorid, tabl. , 5+50 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), kod EAN: 5909990206025 | 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe | Moczówka nerkopochodna |
| 19 | | Tialorid mite, tabl. , 2,5+25 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), kod EAN: 5909990373819 | | |

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Moczówka nerkopochodna (ICD 10 N25.1 Nephrogenic diabetes insipidus (NDI); łac. diabetes insipidus nephrogenes, ang. nephrogenic diabetes insipidus, moczówka prosta nerkowa) jest spowodowana zaburzeniem odpowiedzi cewek nerkowych na działanie wazopresyny.

Postaci pierwotne (wrodzone) są skutkiem mutacji genu receptora V2, wazopresyny w cewce zbiorczej (jest to cecha recesywna związana z chromosomem X, występuje wśród mężczyzn z częstością ok. 1/250 000) lub genu kodującego system kanałów wodnych - akwaporyny 2 (znacznie rzadsza; cecha autosomalna recesywna lub dominująca). Na postać sprzężoną z chromosomem X w większości chorują mężczyźni (90%).

Moczówka nerkopochodna posiada status choroby rzadkiej.

Postaci wtórne (nabyte), są wynikiem zaburzeń wytwarzania odpowiednio wysokiego ciśnienia osmotycznego w rdzeniu nerki (odmiedniczkowe zapalenie nerek, nefropatia zaporowa, torbielowatość rdzenia nerki, szpiczak mnogi, skrobiawica nerek, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, odrzucanie przeszczepionej nerki), co zmniejsza przepływ wody ze światła cewek nerkowych, nawet przy ich prawidłowej przepuszczalności pod wpływem wazopresyny, albo następstwem zmniejszonej wrażliwości receptora wazopresyny w cewkach nerkowych (hipokaliemia, hiperkalcemia).

Indukowana lekami moczówka prosta (ang. drug-induced nephrogenic diabetes insipidus) jest moczówką nerkopochodną najczęściej wywoływaną przez stosowanie litu (WHO odnotowało 159 raportów w 1999 roku), a następnie foskarnetu (lek przeciwwirusowy) (15) i klozapiny (10), ponadto demeklocykliny (dermatologiczny antybiotyk z grupy tetracyklin), amfoterycyny B, gentamycyny, kolchicyny.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oceniany produkt leczniczy jest lekiem dwuskładnikowym zawierającym: Amiloridi hydrochloridum (amilorydu chlorowodorek) 5 mg oraz Hydrochlorothiazidum (hydrochlorotiazyd) 50 mg, i jest dopuszczony do obrotu w Polsce pod nazwa Tialorid mite 2,5 mg + 25 mg tabletki oraz Tialorid 5 mg + 50 mg tabletki.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tialorid jest wskazany w leczeniu:

- nadciśnienia tętniczego krwi lekkiego lub umiarkowanego (w monoterapii lub z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi),
- zastoinowej niewydolności krążenia,

- marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami.

Tialorid nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia oceniane wskazanie obejmuje moczówkę nerkopochodną.

Tialorid znajduje się na Wykazie leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym na dzień 1 września 2013 r., i jest objęty odpłatnością 30% dla pacjenta we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmuje: nadciśnienie tętnicze oraz przewlekłą chorobę nerek - u dzieci do 18 roku życia oraz moczówkę nerkopochodną.

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu stosowane jest leczenie hydrochlorotiazylem (1-3 mg/kg mc/d w 2 dawkach podzielonych) w monoterapii oraz skojarzone stosowanie hydrochlorotiazylu i amiloridu, lub indometacyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ilość i jakość dostępnych danych jest ograniczona z uwagi na rzadkość występowania choroby. Są to głównie badania obserwacyjne i opisy przypadków. Zidentyfikowano publikacje bezpośrednio związane z wnioskowaną technologią medyczną dotyczące badań: Konoshita 2004, w której wnioskowano, że terapia HCTZ z amiloridem może być skuteczniejsza w zapobieganiu hiperkaliurii, hipokaliemii i kwasowicy metabolicznej, niż samym lub HCTZ plus acemetacyna i HCTZ plus triamteren, oraz Alon 1985, gdzie stwierdzono, że schemat hydrochlorotiazylu + amilorid przewyższa terapię hydrochlorotiazylem i może być zadowalającą alternatywa dla hydrochlorotiazylu w leczeniu moczówki prostej nerkopochodnej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego działania niepożądane występujące po zastosowaniu leku Tialorid są związane z jego działaniem moczopędnym, terapią tiazydami lub z chorobą podstawową.

W badaniu Kirchlechner 1999 wykazano, że leczenie 3 mg/kg hydrochlorotiazylu i 0,3 mg/kg amiloridu na dobę doustnie trzy razy dziennie przez okres do pięciu lat czworga dzieci było dobrze tolerowane i nie odnotowano działań niepożądanych. Długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem/amiloridem wydaje się bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż samym hydrochlorotiazylem. Jego skuteczność wydaje się podobna jak terapii hydrochlorotiazylem/indometacyną, ale bez ich poważnych działań niepożądanych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według szacunkowych danych Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej w Polsce żyje ok. 10-20 pacjentów z moczówką nerkopochodną. Równocześnie na podstawie międzynarodowych danych epidemiologicznych oszacowana dla warunków polskich populacja chorych z wrodzoną moczówką nerkopochodną wśród mężczyzn obejmuje około 19 do 166 chorych.

Przy założeniu dawkowania hydrochlorotiazylu 1-3 mg/kg mc/d oraz przeciętnej wagi pacjenta wynoszącej 75 kg, roczny koszt dla budżetu płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia) podawania Tialoridu szacuje się na poziomie od około 691 do 2076 zł na pacjenta rocznie (w przeliczeniu na opakowanie Tialorid, tabl., 5+50 mg; 50 tabl.).

Przyjmując średnią wagę dziecka wynoszącą 35 kg, roczny koszt dla budżetu płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia), podawania Tialoridu szacuje się na poziomie od około 323 do 970 zł rocznie na jedno dziecko.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione wytyczne postępowania w moczówce nerkopochodnej (4) pochodzące głównie z przeglądów opublikowanych na stronach internetowych organizacji Orphanet, Raredisease, American Academy of Pediatrics, a opracowanych na podstawie zebranych opisów przypadków. Wszystkie rekomendują stosowanie tiazydowych leków moczopędnych (hydrochlorotiazylu, chlorotiazylu), które mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami, takimi jak indometacyna lub

amiloryd, oraz że połączenie leków tiazydowych z amilorydem lub indometacyną jest bardziej skuteczne w leczeniu moczówki nerkopochodnej niż sam lek tiazydowy w monoterapii.

Podczas wyszukiwania na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje dotyczące finansowania wnioskowanej technologii w Australii PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, gdzie hydrochlorothiazide 50 mg + amiloride hydrochloride 5 mg, 50 tabletek, pod nazwą Moduretic, znajduje się na liście podstawowej z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$18.95.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-431-8/2013, Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Amiloridum + Hydrochlorothiazidum, Moczówka nerkopochodna, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.