



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Amiloridum + Hydrochlorothiazidum
we wskazaniu
przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia**

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-34/2015

Data ukończenia: 21 luty 2016 r.

Wykaz skrótów

ACEI/ACE-I – Inhibitory konwertazy angiotensyny

AFP – American Academy of Family Physicians

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality

ARB – bloker(y) receptora angiotensynowego

BP – (ang. blood pressure), ciśnienie krwi

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CT – ciśnienie tętnicze

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

ESH – Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

ESH/ESC – Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FDA – U. S. Food and Drug Administration

GFR – Wielkość przesączania kłębuszkowego

HCTZ – (ang. hydrochlorothiazide), hydrochlorotiazyd

HSH – Hellenic Society of Hypertension

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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.)

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NT – nadciśnienie tętnicze

PChN – przewlekła choroba nerek

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą konterolną

RCT – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

SCT – skurczowe ciśnienie tętnicze

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

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

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	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	7
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	12
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	12
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	13
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	15
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	15
7. Podsumowanie	16
8. Załączniki	19
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	19
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	19
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji	19
9. Piśmiennictwo	19

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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 substancję czynną 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

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
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5909990206025	
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5909990373819	

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

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	doustna	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

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 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynną Amiloridum + Hydrochlorothiazidum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-4/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji
--	---

względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-RK-434-4/2013
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne: Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego oraz American Academy of Family Physicians. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-4/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-RK-434-4/2013.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu rekomendacji klinicznych, najczęściej rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek są inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny.

Na podstawie załącznika do Obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2015 stwierdza się, że alternatywnymi technologiami można uznać m.in. te substancje czynne, które posiadają wskazanie do stosowania (on-label): inhibitory konwertazy angiotensyny oraz blokery receptora angiotensyny. Możliwe jest również stosowanie diuretyków (furosemidum lub amiloridum).

Na podstawie załącznika do Obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2015 stwierdza się, że alternatywnymi technologiami można uznać te substancje czynne, które również posiadają wskazanie do stosowania (off-label): przewlekła niewydolność nerek u dzieci do 18 r.ż. Zaliczyć do tej grupy można substancje: Candesartanum cilexetilum, doxazosinum, enalaprilum, losartanum, ramiprilum, telmisartanum, valsartanum.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Zająchkowska, stwierdziła brak możliwych technologii alternatywnych w tym wskazaniu.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, dr hab. n. med. Maria Szczepańska, sugeruje, że stosowanie oddzielnie Amiloridum i Hydrochlorothiazidum może stanowić alternatywę, co zwłaszcza u małych dzieci zmniejsza compliance.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, prof. nadzw. dr hab. n. med. Sylwester Prokurat uznał za technologie alternatywne stosowanie leków diuretycznych „pętlowych” np. Furosemidu.

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych (obecnym zleceniu)	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
			Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	doustna	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	314/2013	18.11.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w nadciśnieniu tętniczym w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amilorid, hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton) betablokerów (metoprolol, propranolol) blokerów kanału wapnia (amlodypina) inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianych interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej. Oszacowana wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu przewlekłej choroby nerek różni się, w przypadku niektórych substancji czynnych, w zasadniczy sposób od danych uzyskanych od NFZ. Biorąc pod uwagę wartość refundacji za rok 2012 u pacjentów poniżej 18 roku życia tj. 513 404 PLN oraz dane od stycznia do września 2013r. tj. 412 192 PLN, należy przypuszczać, że wydatki prognozowane na lata następne będą na podobnym poziomie. Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla tej grupy leków.
			381/2013	30.12.2013	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.	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 (amilorid, 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.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 8 stycznia 2016 roku dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,

W sposób niesystematyczny przeszukiwano zasoby Internetu oraz przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE) – Wielka Brytania,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA,
- The European Society for Paediatric Urology
- National Kidney Foundation
- The European Society for Paediatric Nephrology
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Szkocja
- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) – Polska.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, odnaleziono dwie dodatkowe publikacje: American Academy of Family Physicians (AFP) z 2012 roku oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r. Pozostałe rekomendacje znajdujące się w raporcie nr AOTM-RK-434-4/2013 zostały opracowane stricte pod wskazanie i substancje czynną będącą przedmiotem obecnego opracowania.

Odnaleziono następujące dokumenty rekomendacji klinicznych i wytycznych, które sprawdzono pod kątem przydatności dla przedmiotowej analizy:

- Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension 2009.
- High Blood Pressure in Children and Adolescents. American Academy of Family Physicians 2012.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Raport 2012.
- Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012.
- Practical Recommendations for the Diagnosis, Investigation and Management of Hypertension in Children and Adolescents: Hellenic Society of Hypertension Consensus Document 2013.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2015

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 r.ż.

Autorzy oraz przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
<p>KDOQI 2004 (Clinical practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease)</p>	<p>Zalecenie dotyczące wykorzystywania klas inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny uznano za słabej jakości dowód naukowy. Mimo uznania leków z powyższych kategorii za skuteczne m.in. w obniżaniu CT, redukowaniu białkomoczu u dzieci z PChN oraz możliwości zamiany klasy w przypadku nietolerancji jednego z nich, <u>mała liczba badań nie pozwala na ich mocne uzasadnienie.</u> Wysoką jakość dowodów naukowych oceniono dla założenia określającego konieczność zastosowania odpowiedniej dawki substancji w zależności od wieku i wagi leczonego dziecka. Inhibitory ACE, stosowane u niemowląt, wywoływały działania niepożądane, podczas gdy u dzieci</p>

	starszych, otrzymujących dawkę tej samej wielkości nie odnotowywano podobnych incydentów. <u>Określono, iż silnie popierane tezy dotyczące wskazań do stosowania leków moczopędnych zależą od stadium PChN. Są one rekomendowane m.in. w przypadkach retencji sodu oraz wody.</u>																
ESH 2009 (Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży).	<p>Rekomenduje się stosowanie inhibitorów konwerterazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II w przewlekłej chorobie nerek, cukrzycy i zastoinowej niewydolności serca.</p> <p>Zaleca się aby terapię rozpocząć od pojedynczego leku w najmniejszej zalecanej dawce aby uniknąć szybkiego spadku ciśnienia tętniczego. Jeśli ciśnienie krwi nie zmniejsza się wystarczająco, należy zwiększyć dawkę leku, a w razie nieskuteczności terapii należy zastosować leki o działaniu uzupełniającym.</p> <p>Stosowanie ramiprylu u dzieci z przewlekłą chroniczną chorobą nerek wykazało dużą skuteczność w obniżeniu ciśnienia tętniczego i zmniejszeniu białkomoczu.</p> <p>Leki blokujące układ renina-angiotensyna wykazują skuteczne działanie w nefropatii u dzieci i wykazują korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Brak rekomendacji dla leków z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych. W wytycznych jedynie podkreślano, że pomimo długiej praktyki klinicznej dotyczącej zastosowania antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia, brak jest badań na populacji pediatrycznej.</p>																
AFP 2012 (Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży)	<p><u>Dopuszczalne grupy leków do stosowania u dzieci to: tiazydowe leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery i blokery kanału wapniowego.</u></p> <p><u>Inhibitory konwertazy angiotensyny są rekomendowane u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.</u></p>																
KDIGO 2012 (Wytyczne KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Rozdział dotyczący „Zasad postępowania w kierunku leczenia nadciśnienia tętniczego u niedializowanych dzieci i młodzieży do lat 18, z wcześniej rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek”)	<p>Zgodnie z wytycznymi KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease (2012), przedstawiono zasady postępowania w kierunku leczenia CT u niedializowanych dzieci i młodzieży do lat 18, z wcześniej rozpoznaną PChN. Jak wynika z rekomendacji, leczenie hipotensyjne powinno rozpocząć się w przypadku uzyskania wartości CT >90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu. Wartość percentyli u dzieci z PChN, szczególnie tych z rozpoznaniem białkomoczem, powinna dążyć do obniżenia SCT i RCT, osiągając poziom 50. percentyli dla wieku, płci i wzrostu, chyba, że osiągnięcie założonych celów jest ograniczone ze względu na inne symptomy związane z występowaniem NT. Brak występowania białkomoczu winien prowadzić do obniżenia poziomu CT do wartości poniżej 75. centyla. W przytoczonym badaniu ESCAPE, po podaniu dzieciom Ramiprilu (inhibitor ACE), obniżenie ciśnienia do zakładanych wartości skutkowało opóźnieniem postępu rozwoju niewydolności nerek (na to samo badanie powołali się autorzy rekomendacji <i>Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension</i>). W wytycznych znalazła się również rekomendacja dotycząca zastosowania antagonistów receptora angiotensynowego lub inhibitorów ACE u dzieci z PChN ze wskazaniami do podjęcia leczenia hipotensyjnego, niezależnie od pojawienia się białkomoczu. Wskazanie to oparte zostało o dostępne dane uzyskane dzięki zastosowaniu substancji w badanej populacji pediatrycznej, w celu wskazania bezpieczeństwa i skuteczności w obniżaniu NT i ograniczaniu rozwoju PChN. Powyższe rekomendacje, oparte głównie na badaniu ESCAPE, uniemożliwiają zapewnienie wysokiej jakości wytycznych ze względu na brak innych randomizowanych badań kontrolnych (RCT), przeprowadzanych na dzieciach z rozpoznaną PChN, mogących potwierdzić tezy badania.</p>																
NHLBI 2012 (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents)	<p>Zastosowanie w leczeniu hipotensyjnym u dzieci następujących substancji: amlodypina, felodypina, fosinopril, lisinopril, losartan, metoprolol i valsartan, zostało ocenione jako dobrze tolerowane i wg ekspertów powinno zostać włączone do listy produktów leczniczych mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci w grupie wiekowej od 6 do 17 lat. W przypadku wyżej wymienionych substancji większość rekomendacji oparto na wynikach badań RCT.</p> <p>Poniżej zamieszczono wnioski z wytycznych z podziałem na klasy leków oraz nazwę substancji czynnej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasa leku</th> <th>Nazwa substancji leczniczej</th> <th>Wiarygodność danych naukowych</th> <th>Komentarze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Inhibitory ACE</td> <td>Benazepril</td> <td>RCT</td> <td rowspan="5">- inhibitory ACE są przeciwwskazane do stosowania w ciąży i wieku rozrodczym; należy okresowo sprawdzać poziom potasu i kreatyniny w surowicy; zgodnie z zaleceniami FDA inhibitory ACE zalecane są dla dzieci w wieku powyżej 6 rż. z klirensiem kreatyniny $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$</td> </tr> <tr> <td>Captopril</td> <td>RCT, CS</td> </tr> <tr> <td>Fosinopril</td> <td>RCT</td> </tr> <tr> <td>Lisinopril</td> <td>RCT</td> </tr> <tr> <td>Quinapril</td> <td>RCT, EO</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa leku	Nazwa substancji leczniczej	Wiarygodność danych naukowych	Komentarze	Inhibitory ACE	Benazepril	RCT	- inhibitory ACE są przeciwwskazane do stosowania w ciąży i wieku rozrodczym; należy okresowo sprawdzać poziom potasu i kreatyniny w surowicy; zgodnie z zaleceniami FDA inhibitory ACE zalecane są dla dzieci w wieku powyżej 6 rż. z klirensiem kreatyniny $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$	Captopril	RCT, CS	Fosinopril	RCT	Lisinopril	RCT	Quinapril	RCT, EO
Klasa leku	Nazwa substancji leczniczej	Wiarygodność danych naukowych	Komentarze														
Inhibitory ACE	Benazepril	RCT	- inhibitory ACE są przeciwwskazane do stosowania w ciąży i wieku rozrodczym; należy okresowo sprawdzać poziom potasu i kreatyniny w surowicy; zgodnie z zaleceniami FDA inhibitory ACE zalecane są dla dzieci w wieku powyżej 6 rż. z klirensiem kreatyniny $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$														
	Captopril	RCT, CS															
	Fosinopril	RCT															
	Lisinopril	RCT															
	Quinapril	RCT, EO															

	Antagoniści receptora angiotensyny	Irbesartan	CS	- inhibitory ACE są przeciwwskazane do stosowania w ciąży i wieku rozrodczym; należy okresowo sprawdzać poziom potasu i kreatyniny w surowicy; zgodnie z zaleceniami FDA inhibitory ACE zalecane są dla dzieci w wieku powyżej 6 rż. z klirensem kreatyniny $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$
		Losartan	RCT	
		Valsartan	RCT	
	Antagoniści α , β	Labetalol	CS, EO	- przeciwwskazania do stosowania – astma oskrzelowa, cukrzyca insulinozależna
	Antagoniści β	Atenolol	CS	- przeciwwskazania do stosowania Propranololu – astma i niewydolność serca; leki nie powinny być stosowane u chorych na cukrzycę insulinozależną
		Bisoprolol/HCTZ	RCT	
		Metoprolol	CS	
		Propranolol	RCT, EO	
	Antagoniści wapnia	Amlodypina	RCT	Mogą wywoływać tachykardię; w badaniach stosowano maksymalną dawkę amlodypiny do 10 mg; leki przeciwwskazane u dzieci poniżej 1 rż.
		Felodypina	RCT, EO	
Isradipina		CS, EO		
Nifedipina RETARD		CS, EO		
Antagoniści receptorów α^2 -adrenergicznych	Clonidine	EO	Może powodować suchość w ustach; nagłe zaprzestanie leczenia oraz prowadzić do nasilenia objawów NT	
Diuretyki	HCTZ	EO	Konieczność stałego monitorowania elektrolitów; przydatne jako dodatek w terapii skojarzonej; diuretyki oszczędzające potas mogą powodować hiperkalemię, zwłaszcza, gdy podawane są z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny; Furosemid może być stosowany u dzieci z NT z współistniejącą PChN	
	Chlortalidone	EO		
	Furosemide	EO		
	Spironolactone	EO		
	Triamterene	EO		
Antagoniści receptorów α^1 -adrenergicznych	Doxazosin	EO	Może powodować efekt nadciśnienia pierwszej dawki	
	Prazosin	EO		
	Terazosin	EO		
	Minoxidil	CS, EO		
* RCT – badanie randomizowane; CS – studium przypadku; EO – opinia eksperta				
ESH/ESC 2013 (Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym)	Wskazano 5 klas leków możliwych do wykorzystywania w sytuacji nadciśnienia tętniczego, którym podporządkowano silne zalecenie do zastosowania w leczeniu hipotensyjnym, zarówno w monoterapii jak i połączeniach z innymi substancjami. Klasy te obejmują diuretyki, beta-adrenolityki, antagonistów wapnia, inhibitory ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego. <u>Diuretyki oceniono jako leki I rzutu, wpływające na zmniejszenie poziomu CT w grupie populacji z rozpoznany nadciśnieniem.</u> Zgodnie z wytycznymi, w zakresie terapii skojarzonej, preferuje się następujące możliwe połączenia leków hipotensyjnych: <ul style="list-style-type: none"> • diuretyki tiazydowe z antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia i inhibitorami ACEI, • antagonistów receptora angiotensyny z antagonistami wapnia i diuretykami tiazydowymi, • antagonistów wapnia z diuretykami tiazydowymi i inhibitorami ACE, • inhibitory ACE z antagonistami wapnia i diuretykami tiazydowymi. 			
	Nie zaleca się połączenia inhibitorów ACE z antagonistami receptora angiotensynowego.			
HSH 2013 (Wytyczne dotyczące diagnozy, badania i	Inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, traktowane są jako leki pierwszego wyboru w przewlekłej nefropatii, cukrzycy, niewydolności serca.			

leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży)	
PTNT 2015 (Zasady postępowania w nadciśnieniu tętnicznym — 2015 rok)	<p>W badaniach obserwacyjnych stwierdzono bezpośrednią korelację między wartościami BP, a rozwojem przewlekłej choroby nerek (PChN). Inhibitory ACE i ARB skuteczniej niż inne grupy leków hipotensyjnych zmniejszają białkomocz i opóźniają progresję dysfunkcji nerek, dlatego są wskazane u chorych z umiarkowaną upośledzoną filtracją kłębuszkową i/lub białkomoczem. Inhibitorów ACE lub ARB nie powinno się stosować u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek oraz nie zaleca się rozpoczynania terapii tymi lekami u chorych z PChN, gdy eGFR jest niższy niż 30 ml/min/1,73 m² bez nadzoru nefrologa. Osiągnięcie docelowego BP zwykle wymaga terapii skojarzonej kilkoma lekami hipotensyjnymi. Na podstawie wyników badania ACCOMPLISH wykazano, że połączenie ACE-I raczej z antagonistą wapnia niż diuretykiem tiazydowym pozwala skuteczniej zapobiegać podwojeniu stężenia kreatyniny i rozwojowi schyłkowej PChN. Tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych nie należy stosować u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min. U tych pacjentów należy zalecać pętlowe leki moczopędne. Dawki diuretyków pętlowych powinno się zwiększać wraz z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek. W przypadku zaawansowanej PChN nie zaleca się antagonistów receptora mineralokortykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z ACE-I/ARB, ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji nerek oraz wystąpienia hiperkaliemii. Ewentualne stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego w tej grupie chorych wymaga ścisłej kontroli kaliemii.</p>

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania Amiloridum + Hydrochlorothiazidum – we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline. Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 6 stycznia 2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityka Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystane strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku 8.2 Strategie wyszukiwania publikacji.

Tabela 3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja dzieci do 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Substancja czynna Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	nie ograniczono	brak
Punkty końcowe	nie ograniczono	brak
Typ badań	nie ograniczono	brak
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Implementacja strategii do ww. bazy informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 10 wyników dla wskazania przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 r.ż. Przegląd wyników wyszukiwania na etapie selekcji publikacji przeprowadzał jeden analityk ze względu na duże ograniczenia czasowe obłożenie praca pozostałych analityków.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy pełnych tekstów nie włączono żadnej publikacji.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tialorid

o **Działania niepożądane**

Objawy niepożądane występujące po zastosowaniu leku Tialorid są związane z jego działaniem moczopędnym, terapią tiazydami lub z zasadniczą chorobą i mogą być następujące (potwierdzone klinicznie):

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
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 naparstnicy, niedociśnienie, również ortostatyczne, choroba niedokrwienności 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 oka	przemijające zaburzenia widzenia
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 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

W razie wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza umiarkowanych i ciężkich, należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać leczenie.

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lek może wywołać hiperkaliemię, która może być przyczyną groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Hiperkaliemia występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Wskazana jest kontrola stężenia potasu w surowicy krwi u wszystkich pacjentów leczonych preparatem Tialorid, szczególnie na początku leczenia i po ustaleniu odpowiedniej dawki leku. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii, należy odstawić Tialorid i w razie konieczności podjąć działanie zmniejszające stężenie potasu.

Chociaż po zastosowaniu preparatu Tialorid istnieje mniejsze niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipokaliemia, hipomagnezemia), wskazana jest kontrola równowagi wodno-elektrolitowej. Taką kontrolę zaleca się szczególnie wtedy, kiedy u pacjenta wystąpią wymioty i (lub) jeśli otrzymuje on parenteralnie płyny. Następujące objawy wskazują na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności, wymioty.

Hipokaliemia może wystąpić w wyniku szybkiej diurezy, długotrwałej terapii i ciężkiej marskości wątroby. Hipokaliemia może zwiększyć wrażliwość serca na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy.

Hiponatremia spowodowana lekiem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo i na jej wystąpienie narażone są szczególnie osoby w podeszłym wieku.

Tialorid należy ostrożnie stosować w następujących grupach pacjentów:

- u osób z zaburzeniami czynności nerek (stężenie azotu mocznikowego większe niż 30 mg/dl lub stężenie kreatyniny większe niż 1,5 mg/dl), ponieważ istnieje u nich niebezpieczeństwo rozwoju hiperkaliemii. Mogą również wystąpić lub nasilić się objawy mocznicy wskutek kumulacji leku.
- u osób z marskością wątroby, z współistniejącym wodobrzuszem, alkalozą metaboliczną i obrzękami, ze względu na większe ryzyko wzrostu stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi podczas forsowanej diurezy.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia lub śpiączka wątrobowa.

- u osób z alergią lub astmą oskrzelową występującymi aktualnie lub w wywiadzie, ponieważ mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na lek.
- u osób z chorobą serca i płuc lub niekontrolowaną cukrzycą, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju kwasicy oddechowej i metabolicznej; konieczna jest częsta kontrola równowagi kwasowo - zasadowej.

Pacjenci z cukrzycą nie powinni być w zasadzie leczeni preparatem Tialorid z uwagi na ryzyko rozwoju hiperkaliemii. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania leku, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan wydolności nerek, w celu zminimalizowania tego ryzyka. Może być konieczna odpowiednia zmiana dawek leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny, hydrochlorotiazyd zmniejsza tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą utajoną może się ujawnić postać jawna tej choroby. Hydrochlorotiazyd może podwyższać poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.

- u pacjentów chorych na dnę moczanową, gdyż lek może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i wywołać napad dny.
- u osób z układowym toczniem rumieniowatym, hydrochlorotiazyd może zaostrzać objawy choroby.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Aktualizacja

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji (przeszukano strony internetowe FDA, EMA oraz URPL) nie odnaleziono informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania ww. substancji czynnej w analizowanym wskazaniu.

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych zawierających Amiloridum + Hydrochlorothiazidum ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ	CD	Limit	Zakres pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WD Ś
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5909990206025	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidów	5,59	8,59	8,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; moczówka nerkopochodna	30%	2,58
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5909990373819	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidów	5,19	6,93	4,94	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; moczówka nerkopochodna	30%	3,47

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

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Dane NFZ dotyczą jedynie substancji czynnych Amiloridum, Hydrochlorothiazidum. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 4 Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów (okres: 2014.03-2015.02)	Kwota refundacji (okres: 2014.03-2015.02)	Liczba pacjentów (okres: 2015.03-2015.08)	Kwota refundacji (okres: 2015.03-2015.08)
Amiloridum, Hydrochlorothiazidum	237	4 986,18	147	2 319,60

Konsultanci Wojewódzcy, którzy przygotowali opinie, nie są zgodni w kwestii finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 r.ż.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, Prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Zajączkowska, stwierdziła, że leki zawierające substancję czynną Amiloridum + Hydrochlorothiazidum są tanie, a liczba pacjentów znikoma. Stąd też można przyjąć, że wpływ na finansowanie leków zawierających ww. substancję czynną będzie mieć niewielki wpływ na wydatki NFZ.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, Prof. nadzw. dr hab. n. med. Sylwester Prokurat, stwierdził, że ww. substancja czynna w danym wskazaniu nie powinna być finansowana ze środków publicznych. Stwierdził, że leki zawierające Amiloridum + Hydrochlorothiazidum stosowane jako diuretyki u chorych z przewlekłą chorobą nerek nasilają hiperkaliemię (wzrost stężenia potasu we krwi). Z powodu spadku filtracji kłębuszkowej i stopniowej utraty czynności nerek dochodzi do kumulacji i wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi chorych. Dodatkowo stosowanie preparatów oszczędzających wydalanie potasu drogą nerek może nasilić rozwój groźnej dla życia hiperkaliemii. Dopuszcza się stosowanie ww. leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego, chociaż preparaty te rzadko są stosowane u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, dr hab. n. med. Maria Szczepańska uważa, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza pod warunkiem uściślenia wskazań do jego stosowania do stadium pierwszego i drugiego przewlekłej choroby nerek. Skojarzona terapia lekami moczopędnymi wymaga ostrożności ze względu na możliwość wystąpienia hipokaliemii i alkalozji. Należy również pamiętać o ograniczeniach dotyczących pacjentów z upośledzoną filtracją kłębuszkową. Zgodnie z ChPL do objawów ubocznych zalicza się następujące: tachykardia, hipotensja, osłabienie, zawroty głowy, kurcze mięśni łydek, parestezje, zmęczenie, nudności, wymioty, pragnienie, poliuria, oliguria lub anuria. Objawy te są mniej nasilone w porównaniu z diuretykami pętlowymi.

7. Podsumowanie

Problem zdrowotny

Rozpoznanie PChN we wszystkich V stadiach choroby zaproponowanych przez *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* stanowi istotny problem medyczny dla populacji dorosłych. Ograniczone badania epidemiologiczne częstości pojawiania się choroby w grupie dzieci i młodzieży do lat 18, nie pozwala na rzetelną ocenę jego rozpowszechnienia. Diagnozowanie w kierunku PChN skupia się wokół oceny uszkodzonej struktury narządu i jego funkcjonalności, trwającej co najmniej kwartał i/lub wartości przesączania kłębuszkowego (GRF), wynoszącego średnio, pomiędzy 2 a 12 rż. - 133 ml/min/1,73m², a od 13 do 21 rż. - 140 ml/min/1,73m. Zapadalność na PChN wśród dzieci i młodzieży do 20 r.ż. oceniono w latach 1999-2000 na 21,1 przypadków/1 mln dzieci (włoskie badanie Italkid). Chorobowość z kolei ustanowiono na poziomie 74,7/1 milion dzieci. Najczęstszą przyczyną choroby były wady wrodzone nerek oraz wady układu moczowego (ok. 50% przypadków, a także nefropatia kłębuszkowa czy nefropatia cukrzycowa). Uszkodzenie nerek diagnozuje się na podstawie albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu, stężenia kreatyniny w surowicy czy wyniku z przeprowadzonego badania USG. NT, jako czynnik inicjujący lub przyspieszający generowanie uszkodzeń nerkowych warunkuje potrzebę szybkiego diagnozowania, zapewnienia odpowiedniej terapii lekowej i stałego monitoringu parametrów w celu zapobiegania progresji choroby i powstawania narządowych powikłań.

Oceniana technologia medyczna

Ocenie podlegała substancja czynna (skojarzona): Amiloridum + Hydrochlorothiazidum.

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 jodów sodu i potasu w kanalikach dystalnych, czemu zapobiega amilorid znajdujący się w preparacie.

Amilorid jest diuretykiem oszczędzającym potas i nasilającym natriuretyczne, diuretyczne i hipotensyjne działanie hydrochlorotiazidu. 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. Amilorid nie hamuje całkowicie procesu wymiany jonów sodowych na potasowe, ale wydatnie ją zmniejsza.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu rekomendacji klinicznych, najczęściej rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek są inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny.

Na podstawie załącznika do Obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2015 stwierdza się, że alternatywnymi technologiami można uznać m.in. te substancje czynne, które posiadają wskazanie do stosowania (on-label): inhibitory konwertazy angiotensyny (enalaprilum) oraz blokery receptora angiotensyny (losartanum). Możliwe jest również stosowanie diuretyków (furosemidum lub amiloridum).

Na podstawie załącznika do Obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2015 stwierdza się, że alternatywnymi technologiami można uznać te substancje czynne, które również posiadają wskazanie do stosowania (off-label): przewlekła niewydolność nerek u dzieci do 18 r.ż. Zaliczyć do tej grupy można substancje: Candesartanum cilexetilum, doxazosinum, enalaprilum, losartanum, ramiprilum, telmisartanum, valsartanum.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Zajązkowska, stwierdziła brak możliwych technologii alternatywnych w tym wskazaniu.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, dr hab. n. med. Maria Szczepańska, sugeruje, że stosowanie oddzielnie Amiloridum i Hydrochlorothiazidum może stanowić alternatywę, co zwłaszcza u małych dzieci zmniejsza *compliance*.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, prof. nadzw. dr hab. n. med. Sylwester Prokurat uznał za technologie alternatywne stosowanie leków diuretycznych „pętlowych” np. Furosemidu

Wyniki analizy klinicznej, rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nowe rekomendacje kliniczne. Nie odnaleziono natomiast żadnych nowych dowodów naukowych dot. analizy klinicznej, tj. przeglądów systematycznych, metaanaliz czy randomizowanych badań klinicznych, które skutkowałyby koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski dotyczące skuteczności klinicznej i rekomendacji klinicznych stosowania Prednisonum/Prednisolonum w przedmiotowych wskazaniach, opracowane na podstawie wcześniejszych opracowań Agencji: AOTM-RK-434-4/2013 oraz nowo odnalezionych rekomendacji.

W niniejszym raporcie analizowano następujące rekomendacje KDOQI 2004, ESH 2009, AFP 2012, KDIGO 2012 NHLBI 2012, HSH 2013, ESH/ESC 2013, PTNT 2015.

Najczęściej rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek (mogącej być skutkiem nadciśnienia tętniczego) są inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny (m.in. ESH 2009 oraz NHLBI 2012).

Rekomendacje *European Society of Hypertension* z 2013r. odnoszą się pozytywnie do terapii nadciśnienia u dzieci z wykorzystaniem produktów leczniczych zawierających substancje z grup: diuretyki (amilorid, chlortalidon hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton), beta-blokerów (atenolol, metoprolol, propranolol), blokerów kanału wapniowego (amlodypina, felodypina, nifedypina), inhibitorów konwertazy angiotensyny (katopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril) oraz blokerów receptora angiotensyny (kandesartan, irbesartan, losartan, walsartan). Rekomendacje zostały wydane w oparciu o ekstrapolację przesłanek patofizjologicznych i doświadczeniu klinicznym ekspertów uczestniczących w tworzeniu rekomendacji.

Diuretyki tiazydowe oceniono jako leki I rzutu, wpływające na zmniejszenie poziomu CT w grupie populacji z rozpoznaniem nadciśnieniem (ESH/ESC 2013).

Na podstawie wyników badania ACCOMPLISH wykazano, że połączenie ACE-I raczej z antagonistą wapnia niż diuretykiem tiazydowym pozwala skuteczniej zapobiegać podwojeniu stężenia kreatyniny i rozwojowi schyłkowej PChN (PTNT 2015).

Inhibitory ACE i ARB skuteczniej niż inne grupy leków hipotensyjnych zmniejszają białkomocz i opóźniają progresję dysfunkcji nerek, dlatego są wskazane u chorych z umiarkowanie upośledzoną filtracją kłębuszkową i/lub białkomoczem, natomiast nie należy stosować ww. grup leków u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek oraz nie zaleca się rozpoczynania terapii tymi lekami u chorych z PChN, gdy eGFR jest niższy niż 30 ml/min/1,73 m².

Rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ stwierdza się, iż kwota refundacji substancji czynnej Amiloridum + Hydrochlorothiazidum wyniosła za okres od 03.2014-08.2015 r. 7 305,78 zł. Należy mieć na uwadze, że wskazana kwota dotyczy wszystkich wskazań pozarejestacyjnych łącznie.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne

możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

Wnioski z opinii eksperckich

Eksperci kliniczni argumentowali za **dalszym finansowaniem** produktów leczniczych zawierających substancje: Amiloridum + Hydrochlorothiazidum argumentując swe stanowisko pozytywnymi rekomendacjami klinicznymi oraz przesłankami patofizjologicznymi.

Obecnie eksperci wypowiadają dwutorowo. Dwóch ekspertów klinicznych sugeruje **dalsze finansowanie** produktów leczniczych zawierających Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w przewlekłej chorobie nerek u dzieci do 18 r.ż. Substancje te są według ekspertów zalecane i stosowane w praktyce klinicznej. Publikacje na temat stosowania ww. substancji czynnej w danym wskazaniu są bardzo ograniczone. Brak jest również danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających Amiloridum + Hydrochlorothiazidum. Należy pamiętać, że lek może wywołać hiperkaliemię (i związane z tym zaburzenia rytmu serca). Konieczne jest dobranie indywidualnej dawki, kontrola stężenia potasu we krwi oraz całej gospodarki wodno-elektrolitowej i systematyczna opieka lekarza nefrologa.

Jeden z ekspertów klinicznych zasugerował **brak możliwości dalszego finansowania** produktów leczniczych zawierających Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w przewlekłej chorobie nerek u dzieci do 18 r.ż. Argumentował to przede wszystkim możliwością nasilenia niebezpieczeństwa wystąpienia hiperkaliemii u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowo zauważył, że oceniana substancja czynna jest rzadko stosowana u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

AOTM-RK-434-4/2013

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB,

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed) wraz z liczbą odnalezionych publikacji na dzień 07.01.2015 r. dla zagadnienia przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 r.ż.

#1	Search (children [Mesh] OR child [Mesh] OR adolescents [Mesh] OR pediatric [Mesh] OR under eighteen [Mesh] OR under 18 [Mesh])	2563026
#2	Search (hydrochlorothiazide amiloride OR hydro-ride OR moduretic OR tailored OR amiloride, hydrochlorothiazide OR amiloride plus hydrochlorothiazide) OR amiloride, hydrochlorothiazide drug combination [Supplementary Concept])	35382
#3	Search ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal insufficiency, chronic"[Text Free]))	89725
#4	Search #1 AND #2 AND #3	10

9. Piśmiennictwo

AFP 2012	High Blood Pressure in Children and Adolescents. American Academy of Family Physicians 2012.
PTNT 2015	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok; Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego