



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

**Amlodypina, nitrendypina**  
**we wskazaniu innym niż określone w ChPL:**  
**objaw Raynauda związany z twardziną układową**  
**– leczenie pierwszoliniowe**

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

Raport nr: OT.4321.3.2019

Data ukończenia: 11 lutego 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1. Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe.....</b>	<b>6</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	7
<b>4. Źródła.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>9</b>
5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	12

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.4.2016, na podstawie którego zostały wydane Opinie Rady Przejrzystości nr 86/2016 i 87/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej amlodypina i nitrendypina we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe.

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 08.02.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Reumatologiczne; Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)*;
- ogólnoeuropejskie i światowe: *European League Against Rheumatism (EULAR), European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), Federation of European Scleroderma Associations (FESCA), International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*.

Wykorzystano następujące słowa kluczowe: *twardzina / scleroderma, objaw Raynauda / Raynaud's phenomenon*.

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne z 2017 r., wydane przez PTD, EULAR oraz European Dermatology Forum (EDF). Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTD 2017 (Polska)</b></p>	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące twardziny układowej (wyodrębniono zalecenia dot. waskulopatii obwodowej: objaw Raynauda).</u></p> <p>Leczenie twardziny układowej powinno być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta. Wytyczne PTD opierały się między innymi na wytycznych EULAR z 2017 r. [opisanych poniżej – komentarz analityka Agencji] Jako substancje najskuteczniejsze w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową wskazano antagonistów kanałów wapniowych typu pochodnych dihydropirydyny, m.in. nifedypinę i <b>amlodypinę</b>.<sup>1</sup> [siła rekomendacji: A]</p> <p>Jako skuteczne w leczeniu objawu Raynauda wskazano również inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE-5). Zaleca się podawanie sildenafilu.<sup>1</sup> [siła rekomendacji: A]</p> <p>W wytycznych wskazano, na możliwą skuteczność iloprostu w leczeniu objawu Raynauda, ale zaznaczono również, że w związku z trudnością w dostępie do tego leku w Polsce możliwe jest alternatywne zastosowanie innego prostanoidu – alprostadylu.<sup>1</sup> [siła rekomendacji: A]</p> <p>Jako terapię, którą również można zastosować u pacjentów z objawem Raynauda wskazano również fluoksetynę.<sup>1</sup> [siła rekomendacji: C]</p> <p>Dodatkowo, przedstawiono inne formy terapii mające zastosowanie w leczeniu objawu Raynauda w przebiegu twardziny układowej, które obejmowały: sulodeksyd, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptory <math>\alpha 1</math>-adrenergiczne, miejscowo azotany (nitrogliceryna), statyny, toksynę botulinową oraz przeszczep tkanki tłuszczowej.</p> <p>Ważnym aspektem w prowadzeniu terapii jest edukacja pacjenta oraz stosowanie się do zaleceń dotyczących stylu życia. [szczegółowo opisane w publikacji źródłowej – komentarz analityka Agencji]</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji o skali mierzącej siłę rekomendacji – skala obejmowała 4 stopnie: A, B, C, D.</i></p> <p><i>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p><b>EULAR 2017 (Europa)</b></p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia twardziny układowej (wyodrębniono zalecenia dot. objawu Raynauda).</u></p> <p>Przeprowadzona w ramach aktualizacji wytycznych metaanaliza RCT, wskazała, że nifedypina i inhibitory PDE-5 zmniejszają częstość i nasilenie występowania objawu Raynauda w przebiegu twardziny. Pochodne dihydropirydyny (zazwyczaj doustnie podawana nifedypina) powinny być rozważane jako leczenie pierwszej linii objawu Raynauda w przebiegu twardziny. Inhibitory PDE-5 również powinny być rozważane u pacjentów z ciężkim przebiegiem objawu Raynauda i/lub u tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie blokerami kanałów wapniowych. [siła rekomendacji: A]</p> <p>Metaanaliza RCT wskazała, że dożylnie podawany iloprost redukuje częstość i nasilenie występowania objawu Raynauda w przebiegu twardziny. Powinien być on rozważany do terapii ciężkiego objawu Raynauda w przebiegu twardziny. Eksperci rekomendują podawanie iloprostu dożylnie po niepowodzeniu terapii blokerami kanałów wapniowych i inhibitorami PDE-5. [siła rekomendacji: A] Rekomenduje się zachowanie szczególnej uwagi jeśli prostanoidy są podawane w terapii kombinowanej z innymi wazodylatorami (substancje rozkurczające naczynia).</p> <p>W jednym badaniu wskazano, że fluoksetyna może mieć pozytywny wpływ na występowanie objawu Raynauda w przebiegu twardziny i może być rozważana w terapii analizowanego rozpoznania. [siła rekomendacji A] Fluoksetyna jest stosowana w praktyce i może stanowić alternatywę w leczeniu objawu</p>

<sup>1</sup> W publikacji PTD 2017 opisano również zalecane dawkowanie omawianych substancji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Raynauda w przebiegu twardziny, szczególnie u pacjentów którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na terapię wazodylatorami.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji o skali mierzącej siłę rekomendacji – skala obejmowała 4 stopnie: A, B, C, D.</i></p> <p><i>Informacja o deklarowanych konfliktach interesów autorów znajduje się w publikacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: grant EULAR (CLI066).</i></p>
EDF 2017 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zmian twardzinowych, w tym twardziny miejscowej, układowej oraz zespołu nakładania (wyodrębniono zalecenia dot. objawu Raynauda).</u></p> <p>Podkreślono znaczenie stylu życia i edukacji pacjenta w terapii objawu Raynauda. Zaznaczono, że najistotniejszym aspektem jest unikanie ekspozycji na zimno (oraz m.in. odpowiednie zabezpieczenie przed zimnem i fizjoterapia). Powyższe działania należy wesprzeć terapią farmakologiczną.</p> <p>Jako leczenie pierwszej linii wskazano antagonistów wapnia (nifedypinę i <b>amlodypinę</b>). Przy czym dawkowanie powinno być określane z ostrożnością.</p> <p>W drugiej linii leczenia wskazano inhibitory PDE-5 (sildenafil, wardenafil) oraz selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (fluoksetyna). W terapii II linii można rozważyć również inhibitory konwertazy angiotensyny czy antagonistów receptora angiotensyny (bez/z kwasem acetylosalicylowym lub kłopidogrelem). W ciężkim przebiegu objawu Raynauda zalecane jest leczenie cykliczne iloprostem.</p> <p>Opcją w ciężkich i/lub opornych na leczenie przypadkach jest sympatektomia (wycięcie zwoju współczulnego lub nerwu) z lub bez wstrzyknięcia toksyny botulinowej.</p> <p><i>Brak informacji o sile w/w zaleceń.</i></p> <p><i>Informacja o deklarowanych konfliktach interesów autorów znajduje się w publikacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie deklarowano.</i></p>

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych, jedno z nich stanowiły aktualizację wytycznych EULAR z 2009 r., opisanych w raporcie AOTM-OT-434-34/2013. Według nich zalecano stosowanie antagonistów wapnia w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową. W aktualizacji z 2017 r. utrzymano powyższe stanowisko i zalecono stosowanie antagonistów wapnia (typu pochodnych dihydropirydyny). Warto natomiast zaznaczyć, że wśród zalecanej grupy antagonistów wapnia nie wyszczególniono żadnej z obu ocenianych substancji czynnych.

Pozostałe wytyczne, polskie i europejskie, również wskazują na stosowanie w pierwszej linii blokerów kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny (m.in. **amlodypiny**).

Omawiane wytyczne, zaznaczają również, że istotnym aspektem w terapii pacjentów z objawem Raynauda w przebiegu twardziny układowej jest odpowiednia edukacja oraz stosowanie zaleceń dotyczących stylu życia.

W raporcie Agencji z 2013 r., nie odwoływano się do substancji ocenianych w niniejszym opracowaniu. Podobnie jak w opisywanych powyżej wytycznych, wskazywano na stosowanie antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny, prostacykliny i jej analogów oraz selektywnych inhibitorów 5-fosfodiesterazy, a także zalecano modyfikację stylu życia (ochrona przed zimnem, unikanie stresu).

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.02.2019 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14.03.2016 r., tj. włączano badania opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.4.2016.

Strategię przedstawiono w zał. 5.2. do niniejszego opracowania. Zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji.

W ramach wyszukiwania w Embase uzyskano 73 wyniki, natomiast w Medline oraz The Cochrane Library 0 wyników. Po usunięciu powtarzających się publikacji otrzymano 68 wyników, które poddano selekcji.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. Selekcję badań przeprowadzoną na podstawie abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji, dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (100% zgodności).

**Populacja:** pacjenci z objawem Raynauda związanym z twardziną układową;

**Interwencja:** amlodypina lub nitrendypina stosowane w pierwszej linii;

**Komparator:** dowolny;

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub nitrendypiny w analizowanej populacji pacjentów;

**Typ badań:** dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności;

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria selekcji (Bagri 2017).

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka
<p><b>Bagri 2017</b></p> <p>Autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Jednoośrodkowe (Indie) badanie retrospektywne opierające się na przeglądzie dokumentacji pacjentów z młodzieńczą twardziną układową.</p> <p>Analizowano dokumentację <u>32 pacjentów</u> z okresu: <u>styczeń 1998 - czerwiec 2016</u> (do analizy włączono pacjentów, dla których okres follow-up wynosił co najmniej 6 miesięcy).</p> <p>Jako <u>punkty końcowe</u>, klasyfikowane na podstawie oceny przez personel terapeutyczny, przyjęto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrolę choroby (definiowaną jako: radzenie sobie z czynnościami życia codziennego<sup>A</sup> z jednoczesnym brakiem symptomów mięśniowo-szkieletowych<sup>B</sup>, zmian skórnych<sup>C</sup> oraz brakiem objawów ze strony organów wewnętrznych<sup>D</sup>, przez co najmniej 6 miesięcy),</li> <li>- częściową kontrolę choroby (definiowaną jako brak możliwości wykonywania czynnościami życia codziennego<sup>A</sup> lub wystąpienie symptomów mięśniowo-szkieletowych<sup>B</sup>, zmian skórnych<sup>C</sup> lub objawów ze strony organów wewnętrznych<sup>D</sup>),</li> <li>- brak odpowiedzi/progresję choroby (definiowaną jako brak możliwości wykonywania czynnościami życia codziennego<sup>A</sup> oraz wystąpienie symptomów mięśniowo-szkieletowych<sup>B</sup>, zmian skórnych<sup>C</sup> i/lub objawów ze strony organów wewnętrznych<sup>D</sup>).</li> </ul> <p>Jako <u>interwencje</u> stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metotreksat: 100% pacjentów;</li> </ul>

Badanie	Metodyka
	<p>- <b>nifedypinę</b> lub <b>amlodypinę</b> 68,7% pacjentów (wszyscy pacjenci z objawem Raynauda);</p> <p>Ponadto jako terapię uzupełniającą pacjenci mogli otrzymać: pentoksyfilinę i/lub miejscowo maść nitroglicerynową, naproksen, hydroksychlorochinę, kortykosteroidy lub deksametazon, wapń, wit. D, inhibitory pompy protonowej.</p> <p>U pacjentów wdrożona była również fizjoterapia oraz modyfikacja stylu życia (unikanie ekspozycji na zimno).</p>

<sup>A</sup> uczęszczanie do szkoły, radzenie sobie w toalecie bez pomocy;

<sup>B</sup> bóle/zapalenie stawów, deformacja stawów, bóle mięśniowe;

<sup>C</sup> wystąpienie owrzodzenia/zgorzeli;

<sup>D</sup> objawy sercowo-płucne, utrudnione przełykanie/dysfagia, duszności.

### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W badaniu Bagri 2017 wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat (z lub bez kortykosteroidów lub deksametazonu). W razie potrzeby podawano naproksen, suplementację wit. D i wapniem oraz wdrażano fizjoterapię. Pacjenci z objawem Raynauda stanowili 68,7% (n=22) wszystkich pacjentów i byli leczeni doustnie podawaną nifedypiną lub amlodypiną (brak informacji o odsetku pacjentów przyjmujących poszczególne leki). Wprowadzono również zmianę stylu życia (m.in. unikanie ekspozycji na zimno).

U czterech pacjentów, spośród tych u których raportowano objaw Raynauda (18%), pomimo terapii, raportowano progresję w występowaniu objawu. Jeden pacjent, u którego wystąpiła progresja (w objawie Raynauda) i zgorzel, wymagał zastosowania blokady nerwu, a u pozostałych trzech podano pentoksyfilinę (doustnie) oraz maść nitroglicerynową (miejscowo). U tych pacjentów raportowano przewlekły objaw Raynauda, ale z obniżoną częstością jego występowania.

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W zakresie oceny bezpieczeństwa wskazano, że w okresie badania Bagri 2017 nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa.

## 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność (i/lub bezpieczeństwo) nitrendypiny.

Odnaleziono jedno badanie (Bagri 2017), w którym pacjenci otrzymywali m.in. amlodypinę. W badaniu tym, w odniesieniu do pacjentów z objawem Raynauda opisano wyniki jedynie tych, u których raportowano progresję, mimo to obserwowano u nich obniżenie częstości wystąpienia objawu Raynauda. Należy zaznaczyć, że podgrupy pacjentów z objawem Raynauda nie oceniono według określonych w metodyce punktów końcowych.

Do ograniczeń badania należy jego retrospektywny charakter, mała liczebność próby oraz krótki okres obserwacji. Ponadto, w badaniu nie wykorzystywano żadnych zwalidowanych skal (np. oceniających aktywność choroby i odpowiedź na leczenie). W publikacji zaznaczono, że w związku z innymi warunkami klimatycznymi (Indie), częstość obserwowania objawu Raynauda może się różnić w porównaniu do pozostałych krajów świata.

Należy zaznaczyć, że opisane dowody naukowe skupiają się na amlodypinie i nifedypinie. Przy czym nifedypina nie jest przedmiotem niniejszego opracowania.

W poprzednich raportach Agencji [BOR.434.4.2016, AOTM-OT-434-34/2013] nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe.

Wyniki przedstawione w opracowaniu Agencji z 2013 r. wskazywały na skuteczność blokerów kanałów wapniowych w leczeniu pierwotnego objawu Raynauda, m.in. wskazując na istotne statystycznie zmniejszenie częstości i nasilenia ataków objawu Raynauda. Należy jednak zaznaczyć, że dowody naukowe opierały się głównie na badaniach nad nifedypiną. [AOTM-OT-434-34/2013] Natomiast, dowody opisywane w raporcie Agencji z 2016 r. wskazały m.in. na minimalną skuteczność blokerów kanałów wapniowych w redukcji częstości występowania ataków objawu Raynauda. [BOR.434.4.2016]

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bagri 2017 Bagri NK, et al., Juvenile systemic sclerosis: experience from a tertiary care center from India, *Rheumatol Int.* 2017 Oct;37(10):1687-1691

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

EDF 2017 Knobler R, et al., European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep;31(9):1401-1424

EULAR 2009 Kowal-Bielecka O, et al., EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR), *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):620-8

EULAR 2017 Kowal-Bielecka O, et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-1339

PTD 2017 Krasowska D, Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment, *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2017, 104, 583–596

### Pozostałe publikacje

ChPL Adipine Charakterystyka Produktu Leczniczego Adipine

BOR.434.4.2016 Amlodypina, nitrendypina – w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

AOTM-OT-434-34/2013 Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

ORP 86/2016 Opinia Rady Przejrzystości nr 86/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amlodipinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

ORP 87/2016 Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nitrendipinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

ORP 52/2014 Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego



## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
<b>41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny - AMLODYPINA</b>								
Adipine, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	8,62	9,05	12,27	12,27	30%	3,68
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	5,12	5,38	7,19	6,14	30%	2,89
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991230845	7,29	7,65	10,87	10,87	30%	3,26
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226909	8,10	8,51	11,73	11,73	30%	3,52
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5909991099022	10,89	11,43	14,65	12,27	30%	6,06
Agen 10, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991302184	7,94	8,34	11,56	11,56	30%	3,47
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	5909991226916	16,20	17,01	22,13	22,13	30%	6,64
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	5909991067540	20,30	21,32	26,44	24,54	30%	9,26
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991231811	3,83	4,02	5,83	5,83	30%	1,75
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5909991098926	5,50	5,78	7,59	6,14	30%	3,29
Agen 5, tabletki, 5 mg	30 tabl.	5909991295226	4,29	4,50	6,31	6,14	30%	2,01
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	5909991295233	8,53	8,96	12,18	12,18	30%	3,65
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	5909991067533	10,15	10,66	13,88	12,27	30%	5,29
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	8,08	8,48	11,70	11,70	30%	3,51
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	4,20	4,41	6,22	6,14	30%	1,92
Almiden, tabl., 10 mg	30 szt.	5055565738177	6,16	6,47	9,69	9,69	30%	2,91
Almiden, tabl., 10 mg	60 szt.	5055565738191	12,31	12,93	18,05	18,05	30%	5,42
Almiden, tabl., 5 mg	30 szt.	5055565738078	3,08	3,23	5,04	5,04	30%	1,51
Almiden, tabl., 5 mg	60 szt.	5055565738092	6,16	6,47	9,69	9,69	30%	2,91

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Almiden, tabl., 5 mg	90 szt.	5055565738108	9,23	9,69	13,91	13,91	30%	4,17
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991068073	10,80	11,34	14,56	12,27	30%	5,97
Alneta, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991068097	19,98	20,98	26,10	24,54	30%	8,92
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991067977	5,40	5,67	7,48	6,14	30%	3,18
Alneta, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067991	9,99	10,49	13,71	12,27	30%	5,12
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	5,93	6,23	9,45	9,45	30%	2,84
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	3,07	3,22	5,03	5,03	30%	1,51
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990800551	6,26	6,57	9,79	9,79	30%	2,94
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990800469	3,19	3,35	5,16	5,16	30%	1,55
Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991225650	7,34	7,71	10,93	10,93	30%	3,28
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990842698	7,13	7,49	10,72	10,72	30%	3,22
Amlomyl, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991362195	6,53	6,86	10,08	10,08	30%	3,02
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990842476	4,00	4,20	6,01	6,01	30%	1,80
Amlonor, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	10,37	10,89	14,11	12,27	30%	5,52
Amlonor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	5,18	5,44	7,25	6,14	30%	2,95
Amlopin 10 mg, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991361020	6,47	6,79	9,82	9,82	30%	2,95
Amlopin 10 mg, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991371784	5,40	5,67	8,70	8,70	30%	2,61
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991276027	6,80	7,14	10,36	10,36	30%	3,11
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997218090	8,64	9,07	12,29	12,27	30%	3,70
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997213699	8,73	9,17	12,39	12,27	30%	3,80
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	12,42	13,04	16,26	12,27	30%	7,67
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997231501	5,94	6,24	9,46	9,46	30%	2,84
Amlopin 5 mg, tabletki, 5 mg	28 tabl.	5909991361013	4,14	4,35	6,04	5,73	30%	2,03
Amlopin 5 mg, tabletki, 5 mg	28 tabl.	5909991371708	3,78	3,97	5,66	5,66	30%	1,70
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991200732	4,20	4,41	6,22	6,14	30%	1,92
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997218113	4,86	5,10	6,91	6,14	30%	2,61
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997213675	5,40	5,67	7,48	6,14	30%	3,18
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	6,21	6,52	8,33	6,14	30%	4,03

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991337742	4,14	4,35	6,16	6,14	30%	1,86
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	14,85	15,59	18,82	12,27	30%	10,23
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	10,61	11,14	12,94	6,14	30%	8,64
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991236687	8,10	8,51	11,73	11,73	30%	3,52
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	10,78	11,32	14,54	12,27	30%	5,95
Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	5,39	5,66	7,47	6,14	30%	3,17
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	9,72	10,21	13,43	12,27	30%	4,84
Cardilopin, tabl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	4,10	4,31	5,21	3,07	30%	3,06
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	4,86	5,10	6,91	6,14	30%	2,61
Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990794461	10,26	10,77	13,99	12,27	30%	5,40
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	4,86	5,10	6,91	6,14	30%	2,61
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990993116	8,53	8,96	12,18	12,18	30%	3,65
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990993017	4,27	4,48	6,29	6,14	30%	1,99
Tenox, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	10,80	11,34	14,56	12,27	30%	5,97
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	5,40	5,67	7,48	6,14	30%	3,18
Tenox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990421824	16,20	17,01	21,23	18,41	30%	8,34
Vilpin, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991283797	7,45	7,82	10,85	10,85	30%	3,26
Vilpin, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991312374	6,48	6,80	9,83	9,83	30%	2,95
Vilpin, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991337599	6,48	6,80	9,83	9,83	30%	2,95
Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	10,58	11,11	14,33	12,27	30%	5,74
Vilpin, tabletki, 5 mg	28 tabl.	5909991312367	3,94	4,14	5,83	5,73	30%	1,82
Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	5,13	5,39	7,20	6,14	30%	2,90
<b>41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny - NITREDYPINA</b>								
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778	3,83	4,02	4,92	3,07	ryczałt	4,92
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694785	7,67	8,05	9,86	6,14	ryczałt	6,92
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761	5,62	5,90	7,71	6,14	ryczałt	4,77
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694754	11,32	11,89	15,11	12,27	ryczałt	9,24

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

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Raynaud Disease"[Mesh]	6611
#2	Search raynaud*	11459
#3	Search ((phenomen*) OR syndrom*) OR diseases*	6965553
#4	Search (#2) AND #3	9194
#5	Search (#1) OR #4	9441
#7	Search "Nitrendipine"[Mesh]	2081
#8	Search (((((((((((((((((((((((((nitrendipin*) OR baypress) OR Bay e 5009) OR Bay e5009) OR baylotensin) OR bayotensin) OR baypresol) OR baypress) OR lusopress) OR nidrel) OR nitrepress) OR tensogradal) OR niprina) OR nitrend) OR nitrendepat) OR nitrendi) OR nitrendidoc) OR nitrendimerck) OR nitrensai) OR trendinol) OR vastensium) OR balminil) OR gericin) OR jutapress) OR nitre\$AbZ) OR nitre\$Puren) OR nitrePuren) OR nitregamma) OR nitren\$1A\$Pharma) OR nitren\$Lich	3144
#9	Search (#7) OR #8	3144
#12	Search "Amlodipine"[Mesh]	3622
#13	Search (((((((((((((((((((((((((amlodipin*) OR amlodis) OR astudal) OR norvasc) OR istin) OR amlor) OR amdip) OR amloc) OR amlopin) OR levamlodipine) OR uk\$48340) OR uk48340	5560
#14	Search (#12) OR #13	5560
#15	Search (#5) AND #9	3
#16	Search (#5) AND #14	15
#17	Search (#15) OR #16	15
#18	Search (#15) OR #16 Filters: Publication date from 2016/03/01	0

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Raynaud phenomenon/	9987
#2	"raynaud*".ab,kw,ti.	8259
#3	"syndrom*".ab,kw,ti.	1098116
#4	"phenomen*".ab,kw,ti.	302428
#5	"diseas*".ab,kw,ti.	4349372
#6	3 or 4 or 5	5322516
#7	2 and 6	8105
#8	exp nitrendipine/	5388
#9	(nitrendipin* or baypress or Bay e 5009 or Bay e5009 or baylotensin or bayotensin or baypresol or baypress or lusopress or nidrel or nitrepress or tensogradal or niprina or nitrend or nitrendepat or nitrendi or nitrendidoc or nitrendimerck or nitrensai or trendinol or vastensium or balminil or gericin or jutapress or nitre\$AbZ or nitre\$Puren or nitrePuren or nitregamma or nitren\$1A\$Pharma or nitren\$Lich).ab,kw,ti.	2469
#10	8 or 9	5663
#11	exp amlodipine/	21213
#12	(amlodipin* or amlodis or astudal or norvasc or istin or amlor or amdip or amloc or amlopin or levamlodipine or uk\$48340 or uk48340).ab,kw,ti.	230144
#13	11 or 12	244223
#14	1 or 7	11946

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	10 and 14	34
#16	13 and 14	352
#17	15 or 16	363
#18	17 and 2016:2019.(sa_year).	73

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 08.02.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Raynaud Disease] explode all trees	329
#2	(raynaud*):ti,ab,kw	672
#3	(syndrom*):ti,ab,kw OR (phenomen*):ti,ab,kw OR (diseas*):ti,ab,kw	346218
#4	#2 AND #3	662
#5	#1 OR #4	664
#6	MeSH descriptor: [Nitrendipine] explode all trees	349
#7	(nitrendipin* OR baypress OR Bay e 5009 OR Bay e5009 OR baylotensin OR bayotensin OR baypresol OR baypress OR lusopress OR nidrel OR nitrepress OR tensogradal OR niprina OR nitrend OR nitrendepat OR nitrendi OR nitrendidoc OR nitrendimerck OR nitrensal OR trendinol OR vastensium OR balminil OR gericin OR jutapress OR nitre\$AbZ OR nitre\$Puren OR nitrePuren OR nitregamma OR nitren\$1A\$Pharma OR nitren\$Lich):ti,ab,kw	566
#8	#6 OR #7	566
#9	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1420
#10	(amlodipin* OR amlodis OR astudal OR norvasc OR istin OR amlor OR amdip OR amloc OR amlopin OR levamlodipine OR uk\$48340 OR uk48340):ti,ab,kw	2890
#11	#9 OR #10	2890
#12	#5 AND #8	0
#13	#5 AND #11	6
#14	Year range from 2016	0