



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Amlodypina
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

Opracowanie nr: BP.4221.5.2022

(Aneks do raportu nr: OT.4321.3.2019)

Data ukończenia: 14 stycznia 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	6
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
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 2021 r., poz. 523 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.2.2019 (stanowiącego aktualizację raportu nr BOR.434.4.2016), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej amlodipinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: 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

W dniu 12.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej względem dokumentów opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 roku (OT.4321.3.2019).

Przeszukano następujące źródła:

- 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), European Dermatology Forum (EDF), British Society for Rheumatology (BSR)*.

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

Odnaleziono wyłącznie wytyczne, które zostały uwzględnione i opisane w poprzednich wersjach raportu AOTMiT.

W wytycznych EULAR z 2017 roku zalecono stosowanie antagonistów wapnia typu pochodnych dihydropirydyny, jednak wśród zalecanej grupy antagonistów wapnia nie wymieniono wprost należącej do tej grupy substancji amlodypiny. Wytyczne PTD 2017 opierały się na wytycznych EULAR 2017 i za nimi zalecały stosowanie pochodnych dihydropirydyny. Wytyczne EDF 2017 jako leczenie pierwszej linii wskazały antagonistów wapnia (nifedypinę i amlodypinę), przy czym jednocześnie zastrzeżone, że dawkowanie powinno być określone z ostrożnością. Poza farmakoterapią wytyczne zaznaczają, że istotnym aspektem w terapii pacjentów z objawem Raynauda w przebiegu twardziny układowej jest odpowiednia edukacja oraz stosowanie zaleceń dotyczących stylu życia.

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 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-11.01.2022 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 08.02.2019 r., tj. włączano badania opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.3.2019.

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: nie ograniczono;

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

Typ badań: dowody naukowe o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności;

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

Strategię przedstawiono w zał. 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opisy przypadku (Khalife 2019, Fujii 2020). Charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka
<p>Khalife 2019 Opis przypadku. Jeden z autorów badania zgłosił konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Pacjent:</u> 35-letnia niepaląca kobieta, z pierwotnym objawem Raynauda (RP), z nieuleczalną przewlekłą migreną, i historią migreny w rodzinie. Pacjentka ma tendencję do obustronnego RP wywołanego głównie przez zimno, ostatni taki epizod odnotowano 4 lata przed opisem niniejszego przypadku. Pacjentka tolerowała tryptany. Nie była w przeszłości leczona IV DHE.</p> <p><u>Schemat leczenia ambulatoryjnego:</u> sumatryptan, nadolol i topiramata</p> <p><u>Placówka:</u> szpitalne centrum bólu głowy</p> <p><u>Rozpoznanie:</u> migrena. Przy przyjęciu pacjentki do szpitala nie zostało ujawnione RP.</p> <p><u>Schemat leczenia migreny w szpitalu.</u> DHE IV; lidokaina IV, prometazyny IV, magnez IV i ketorolak IV. Podanie przez obwodowo wprowadzony cewnik centralny (PICC).</p> <p><u>Opis dawkowania DHE IV.</u> Podawanie DHE IV rozpoczęto od dawki 0,25 mg co 8 godzin i w ciągu następnych kilku dni zwiększano o 0,25 mg na dobę, osiągając w 4 dniu leczenia dawkę 1 mg co 8 godzin. Po wystąpieniu objawów Raynauda pacjentka otrzymała 5 mg amlodypiny doustnie i 81 mg aspiryny</p>
<p>Fujii 2020 Opis przypadku Autorów badania nie zgłosili</p>	<p><u>Pacjent.</u> 53-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym przed 6 laty pierwotnym objawem Raynauda, z typowymi objawami, tj. trójkolorowymi zmianami koloru skóry przechodzącymi od białego, niebieskiego do czerwonego oraz lekkim bólem i lekką parestezią w palcach obu rąk podczas ich narażenia na zimno</p> <p><u>Leczenie:</u> Pacjent był poddany leczeniu blokerem kanału wapniowego (antagoniści wapnia), amlodypiną (5 mg raz dziennie).</p>

Badanie	Metodyka
konfliktu interesów Źródło finansowania: brak informacji	

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Khalife 2019

W publikacji wskazano, że po zakończeniu przyjmowania 15 dawki DHE IV (6 dzień) pacjentka zgłosiła drętwienie prawej ręki i mrowienie. Badanie ręki wykazało pociemnienie skóry (zsinienie, ang. *dusky appearance*) ze zmniejszonym napełnieniem naczyń włosowatych oraz brakiem tętna w tętnicach promieniowej i łokciowej w badaniu palpacyjnym. Puls obwodowy pozostałych kończyn był nienaruszony. Badanie dopplerowskie tętnic wykazało nieprawidłowo płaskie zapisy objętości tętna (ang. *pulse volume recordings*, PVR) w prawym drugim, trzecim i czwartym palcu, z wyraźnie wytłumionymi zapisami PVR w prawym kciuku i prawym piątym palcu oraz brakiem łokciowego PVR wykrywalnego na nadgarstku. Wystąpił również nieprawidłowy PVR lewego palca. Wykazano obustronnie zmniejszony przepływ w tętnicach łokciowych i promieniowych, w stopniu znacznym po prawej stronie, bez ostrych niedrożności. Tomografia komputerowa naczyń krwionośnych (tzw. angio-TK) prawej kończyny górnej uwidoczniała tętnice biegnącą przez przedramię, a które nie była widoczna w części dystalnej. Odstawiono DHE i usunięto PICC. Rozpoznanie różnicowe obejmowało skurcz naczyń związany z RP, skurcz naczyń wywołany przez DHE, zakrzepicę tętniczą i prawdopodobnie zespół cieśni nadgarstka, biorąc pod uwagę dolegliwości czuciowe.

Terapię zaczęto od dziennej dawki 5 mg amlodypiny doustnie i 81 mg aspiryny. Parestezje ustąpiły, a powtórzone 3 dni później badanie USG Doppler wykazało prawidłowe odczyty tętna w obu kończynach górnych, co pokrywało się z ustąpieniem skurczu naczyń. Po ustąpieniu objawów nie przeprowadzono dalszych badań obrazowych.

W podsumowaniu publikacji wskazano, że opis przypadku podkreśla wpływ, jaki terapia DHE może mieć na krążenie tętnicze u pacjentów z wcześniejszą diagnozą RP. W ocenie autorów opis przypadku jest ważny, ponieważ to powikłanie nie było wcześniej zgłaszane u pacjenta z migreną i RP. Biorąc jednak pod uwagę, że jest to pojedynczy przypadek, nie są oni w stanie wyciągnąć żadnych mocnych wniosków dotyczących tego, czy obecność RP zwiększa ryzyko skurczu naczyń u pacjentów z migreną stosujących IV DHE. Brak zgłaszanego skurczu naczyń u pacjentów z RP i migreną sugeruje, że stosowanie DHE w tym przypadku może mieć bardzo niskie ryzyko, ponieważ obie jednostki są powszechne. Autorzy nie popierają stosowania DHE u pacjentów z jakąkolwiek chorobą naczyń obwodowych. W ich ocenie kategoryzacja RP jako bezwzględnego, a nie względnego przeciwwskazania do stosowania DHE wykluczyłaby wielu pacjentów z migreną, a ryzyko może nie przewyższać korzyści. Autorzy sugerują ostrożne stosowanie DHE u pacjentów z RP i doradzanie pacjentowi w zakresie potencjalnie zwiększonego ryzyka skurczu naczyń. W ich ocenie konieczne są badania prospektywne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania IV DHE u pacjentów z RP.

Fujii 2020

W publikacji wskazano, że po terapii u pacjenta nie występowały typowe objawy Raynaud, niemniej jednak zgłaszał występowanie lekkich parestezji po ekspozycji na zimno. Przeprowadzona próba prowokacyjna (trzymanie prawej ręki w wodzie o temperaturze 10°C przez 5 min.) nie wywołała objawu Raynaud, jednak pacjent zgłosił parestezję i ból o lekkim natężeniu we wszystkich pięciu palcach. Ultrasonografia kolorowym Dopplerem wykazała, że unaczynienie było znacznie zmniejszone lub nieobecne we wszystkich pięciu opuszkach palców, przy niewielkiej zmianie koloru skóry.

W dokumencie wskazano, że blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*) są powszechnie stosowane w zapobieganiu skurczowi naczyń u pacjentów z pierwotnym zespołem Raynauada. W omawianym przypadku leczenie amlodypiną (antagonista wapnia) również poprawiło objawy kliniczne zjawiska Raynauada. Pacjent leczony amlodypiną przy ekspozycji na zimno nie miał typowych objawów zjawiska Raynauada. Jednak ultrasonografia dopplerowska wykazała wywołane zimnem zmniejszenie przepływu krwi w opuszkach palców, co sugeruje, że skurcz naczyń istnieje w warunkach dobrze kontrolowanego zjawiska Raynauada poprzez leczenie amlodypiną. W publikacji wskazuje się, że w przypadku pacjentów, którzy nie reagują na leczenie pierwszego rzutu blokerem kanału wapniowego, stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, prostanoidów i inhibitorów endoteliny należy uznać za leczenie drugiego rzutu. Wskazano także, że jeśli objawy kliniczne pogorszą się u pacjentów niereagujących na konwencjonalną terapię, należy ostatecznie rozważyć cyfrową sympatektomię.

Jednak skuteczność sympatektomii jest na ogół ograniczona i często nie trwa długo, tylko kilka lat. Podsumowując autorzy publikacji wskazują, że skurcz naczyń krwionośnych może wystąpić nawet jeśli zespół Reynaud jest dobrze kontrolowany za pomocą blokera kanału wapniowego, a objawy kliniczne nie zawsze odzwierciedlają nasilenie skurczu naczyń.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Odnalezione opisy przypadków nie odnoszą się do bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie dwa opisy przypadku, dotyczące stosowania omawianej technologii.

Opis przypadku (Khalife 2019) dotyczy pacjenta, który otrzymywał m.in. amlodypiny (5 mg.) po wystąpieniu objawów Raynauda (RP) po wcześniejszym leczeniu migreny DHE IV. W wyniku podania amlodypiny parestezje ustąpiły, a powtórzone 3 dni później badanie USG Doppler wykazało prawidłowe odczyty tętna w obu kończynach górnych, co pokrywało się z ustąpieniem skurczu naczyń. Po ustąpieniu objawów nie przeprowadzono dalszych badań obrazowych.

Opis przypadku Fujii 2020 dotyczy pacjenta, któremu był poddany leczeniu blokerem kanału wapniowego (antagoniści wapnia), amlodypiną (5 mg raz dziennie). W publikacji wskazano, że po terapii u pacjenta nie występowały typowe objawy Raynaud, niemniej jednak zgłaszał występowanie lekkich parestezji po ekspozycji na zimno. Przeprowadzona próba ekspozycji na zimno nie wywołała objawu Raynaud, jednak pacjent zgłosił parestezję i ból o lekkim natężeniu we wszystkich pięciu palcach. USG Dopplerem wykazała, że unaczynienie było znacznie zmniejszone lub nieobecne we wszystkich pięciu opuszkach palców, przy niewielkiej zmianie koloru skóry. W publikacji wskazano, że leczenie amlodypiną również poprawiło objawy kliniczne zjawiska Raynauda. Podsumowując autorzy publikacji wskazują, że skurcz naczyń krwionośnych może wystąpić nawet jeśli zespół Reynaud jest dobrze kontrolowany za pomocą blokera kanału wapniowego, a objawy kliniczne nie zawsze odzwierciedlają nasilenie skurczu naczyń.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Khalife 2019 Jane Khalife , Clinton G Lauritsen, John Liang , Syed O Shah DHE-Induced Peripheral Arterial Vasospasm in Primary Raynaud Phenomenon: Case Report., 2019 Apr;9(2):113-115.
- Fujii 2020 Yuichi Fujii, Shinji Kishimoto, and Yukihito Higashi Finger blood flow after the cold challenge with primary Raynaud's syndrome: a case report 2020 Dec 1;4(6):1-5.

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 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
- OT.4321.3.2019 „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. Data ukończenia: 11 lutego 2019 r.
- 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

5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne¹

Nazwa postać i dawka	Opak	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Adipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990642267	8,53	8,96	12,51	12,51	30%	3,75
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990642311	5,08	5,33	7,38	6,90	30%	2,55
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991226909	7,95	8,35	11,90	11,90	30%	3,57
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991099022	9,76	10,25	13,80	13,80	30%	4,14
Agen 10, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991302184	7,94	8,34	11,89	11,89	30%	3,57
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991226916	15,90	16,70	22,27	22,27	30%	6,68
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991436636	16,42	17,24	22,81	22,81	30%	6,84
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	05909991067540	17,06	17,91	23,48	23,48	30%	7,04
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991098926	4,90	5,15	7,19	6,90	30%	2,36
Agen 5, tabletki, 5 mg	30 tabl.	05909991295226	4,29	4,50	6,54	6,54	30%	1,96
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991436759	8,21	8,62	12,17	12,17	30%	3,65
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991295233	8,53	8,96	12,51	12,51	30%	3,75
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	05909991067533	8,53	8,96	12,51	12,51	30%	3,75
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008734	10,69	11,22	14,77	13,80	30%	5,11
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008635	5,51	5,79	7,83	6,90	30%	3,00
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991068073	10,69	11,22	14,77	13,80	30%	5,11
Alneta, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991068097	19,96	20,96	26,53	26,53	30%	7,96

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

Nazwa postać i dawka	Opak	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991067977	5,35	5,62	7,66	6,90	30%	2,83
Alneta, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067991	9,98	10,48	14,03	13,80	30%	4,37
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990955008	5,86	6,15	9,70	9,70	30%	2,91
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990954254	3,00	3,15	5,19	5,19	30%	1,56
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990800551	6,03	6,33	9,88	9,88	30%	2,96
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990800469	3,01	3,16	5,20	5,20	30%	1,56
Amlodipine Orion, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991392079	6,43	6,75	10,30	10,30	30%	3,09
Amlodipine Orion, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991392062	3,24	3,40	5,44	5,44	30%	1,63
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990842698	6,91	7,26	10,81	10,81	30%	3,24
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990842476	3,89	4,08	6,12	6,12	30%	1,84
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991361020	6,15	6,46	9,83	9,83	30%	2,95
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991312343	6,16	6,47	9,84	9,84	30%	2,95
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909997213699	8,10	8,51	12,06	12,06	30%	3,62
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990048977	12,26	12,87	16,42	13,80	30%	6,76
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991312244	3,94	4,14	6,05	6,05	30%	1,82
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991361013	4,07	4,27	6,18	6,18	30%	1,85
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909997213675	4,21	4,42	6,46	6,46	30%	1,94
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990048939	6,10	6,41	8,46	6,90	30%	3,63
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990799817	14,83	15,57	19,12	13,80	30%	9,46
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990799718	10,56	11,09	13,13	6,90	30%	8,30
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990907519	9,72	10,21	13,76	13,76	30%	4,13
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909990907311	4,10	4,31	5,33	3,45	30%	2,92
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990907410	4,86	5,10	7,14	6,90	30%	2,31
Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990794461	10,10	10,61	14,16	13,80	30%	4,50
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	05909990794430	4,70	4,94	6,98	6,90	30%	2,15
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990993116	8,49	8,91	12,46	12,46	30%	3,74

Nazwa postać i dawka	Opak	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990993017	4,21	4,42	6,46	6,46	30%	1,94
Tenox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990963119	10,69	11,22	14,77	13,80	30%	5,11
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990963010	5,35	5,62	7,66	6,90	30%	2,83
Tenox, tabl., 5 mg	90 szt.	05909990421824	16,04	16,84	21,41	20,70	30%	6,92
Vilpin, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991283797	6,48	6,80	10,17	10,17	30%	3,05
Vilpin, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991312374	6,48	6,80	10,17	10,17	30%	3,05
Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991042912	10,48	11,00	14,56	13,80	30%	4,90
Vilpin, tabletki, 5 mg	28 tabl.	05909991312367	3,94	4,14	6,05	6,05	30%	1,82
Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990621217	5,13	5,39	7,43	6,90	30%	2,60

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 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("raynaud disease"[MeSH Terms] OR ("raynaud"[Title/Abstract] AND ("phenomen"[Title/Abstract] OR "syndrom"[Title/Abstract] OR "diseas"[Title/Abstract]))) AND ("amlodipine"[MeSH Terms] OR "amlodipin"[All Fields] OR "amlodis"[All Fields] OR "norvasc"[All Fields] OR "istin"[All Fields] OR "amlor"[All Fields] OR "amdip"[All Fields] OR "amloc"[All Fields] OR "amlopin"[All Fields] OR "levamlodipine"[All Fields]) AND (2019/02/08:3000/12/31[Date - Publication])	3

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Raynaud phenomenon/	22219
2	"raynaud*".ab,kw,ti.	21699
3	"syndrom*".ab,kw,ti.	2866954
4	"phenomen*".ab,kw,ti.	849490
5	"diseas*".ab,kw,ti.	11175148
6	3 or 4 or 5	13862489
7	2 and 6	21009
8	1 or 7	29942
9	exp amlodipine/	28874
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).ab,kw,ti.	502280
11	9 or 10	519459
12	8 and 11	509
13	12 and 2019:3000.(sa_year).	71

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 11.01.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Raynaud Disease] explode all trees	350
#2	(raynaud*):ti,ab,kw	906
#3	(syndrom*):ti,ab,kw OR (phenomen*):ti,ab,kw OR (diseas*):ti,ab,kw	537031
#4	#2 AND #3	881
#5	#1 OR #4	884
#6	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1637
#7	(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	3897
#8	#6 OR #7	3897
#9	#5 AND #8	9
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present	3