



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Amlodypina, nitrendypina

we wskazaniami:

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: OT.422.1.52.2024

OT.422.1.58.2024

(Aneks do opracowania nr: BP.4221.5.2022

BP.4221.6.2022)

Data ukończenia: 21 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
HTA	Ocena technologii medycznych (Health technology assessment)
IS	istotność statystyczna
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r., poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RP	objaw Raynauda
SSc-RP	objaw Raynauda związany z twardziną układową
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.2. Podsumowanie	8
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających amlodypinę lub nitrendypinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: BP.4221.5.2022 i BP.4221.6.2022. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 7/2022³ i 8/2022⁴ z dnia 17 stycznia 2022 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych *nitrendipinum* i *amlodipinum* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_3_18_17012022_o_7_nitrendipinum_off_label_cykl.pdf

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_3_19_17012022_o_8_amlodipinum_off_label_cykl.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 31.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania amlodypiny lub nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową w pierwszej linii leczenia – w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. W przypadkach wszystkich baz danych zastosowano datę odciążenia: 01.01.2022 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/Type>),
- NGC – National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov),
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<https://reumatologia.ptr.net.pl/>);
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>),
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/index.cfm>).

Korzystano również z wyszukiwarki google.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 nowe dokumenty wytycznych dot. leczenia twardziny układowej i jej objawów (m.in. objawu Raynauda): The British Society for Rheumatology (BSR) z 2024 r., The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) z 2023 r., konsensus ekspertów z Portugalii Santiago 2024 oraz wytyczne Brazylijskiego Stowarzyszenia Reumatycznego – Kayser 2023.

W leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową (SSc-RP) w I. linii wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie blokerów kanału wapniowego typu pochodnych dihydropirydyny, jednak wśród zalecanej grupy antagonistów wapnia nie wymieniono wprost należących do tej grupy substancji nitrendypiny czy amlodypiny. Wytyczne EULAR 2023, Kayser 2023 oraz konsensus ekspertów Santiago 2024 jako leczenie pierwszej linii objawu Raynauda wskazały nifedypinę należącą do grupy blokerów kanału wapniowego typu pochodnych dihydropirydyny.

Ponadto konsensus ekspertów Santiago 2024 jako dodatkowe opcje terapeutyczne leczenia objawu Reynauda wskazują zastosowanie plastrów z nitrogliceryną, statyny (atorwastatyna), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna) oraz inne terapie niefarmakologiczne obejmujące laseroterapię, fizjoterapię, implantację komórek jednojądrzastych szpiku kostnego i leczenie w komorze hiperbarycznej.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji nr BP.4221.5.2022 i BP.4221.6.2022.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
BSR 2024 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania	Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczące leczenia twardziny układowej Leczenie objawu Raynauda związanego z twardziną układową (SSc-RP) – I. linia Pomimo niewielkich korzyści terapeutycznych blokerzy kanału wapniowego i inne leki rozszerzające naczynia krwionośne powinny być rozważone w leczeniu SSc-RP (1B, 100%). Autorzy wytycznych wskazują, że od 2015 r. przeprowadzono kilka badań nad nowymi metodami leczenia objawu Raynauda związanego z twardziną układową, ale nie doprowadziły one do zatwierdzenia nowych terapii. Jakość dowodów: według GRADE Siła rekomendacji: i) siła rekomendacji (1 lub 2); ii) jakość dowodów/poziom dowodów (A, B, C); iii) wynik siły zgodności (SoA) w całej grupie roboczej (w procentach).
EULAR 2024 (Europa) Konflikt interesów: brak informacji	Zalecenia EULAR dotyczące leczenia twardziny układowej Leczenie objawu Raynauda związanego z twardziną układową (SSc-RP) – I. linia Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny , zwykle doustna nifedypina, powinny być stosowane jako terapia pierwszego rzutu w SSc-RP. Poziom dowodów, siła rekomendacji i poziom zgodności: 1a, A.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Jakość dowodów: 1a – przegląd systematyczny RCT; 1b – pojedyncze, wysokiej jakości RCT ; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości; 2c – badania „rezultatów” (ang. "Outcomes" research studies); 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 3b - badanie kliniczno-kontrolne ; 4 – seria przypadków lub badanie kohortowe i badania kliniczno-kontrolne niskiej jakości; 5 - opinia eksperta.</p> <p>Siła rekomendacji: A – spójne badania poziomu 1; B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1 ; C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3; D - dowody poziomu 5 lub badania dowolnego poziomu z niespójnością lub niejednoznacznością.</p>
<p>Santiago 2024 (Portugalia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Portugalskie zalecenia dotyczące postępowania w przypadku objawu Raynauda i owrzodzeń palców w twardzinie układowej i innych chorobach tkanki łącznej</p> <p><u>Leczenie objawu Raynauda związanego z twardziną układową (SSc-RP) – I. linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagoniści wapnia typu I-dihydropirydyny, a zwłaszcza nifedypina, powinny być rozważane jako leczenie pierwszego wyboru w celu zmniejszenia częstości i nasilenia RP. • Można rozważyć zastosowanie plastrów z nitrogliceryną w celu zmniejszenia częstotliwości i nasilenia ataków RP. • Statyny (szczególnie atorwastatyna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna), mogą być uważane za uzupełnienie standardowego leczenia rozszerzającego naczynia krwionośne w RP. • Inne terapie niefarmakologiczne obejmują laseroterapię, fizjoterapię, implantację komórek jednojądrzastych szpiku kostnego i leczenie w komorze hiperbarycznej. W odniesieniu do innych metod leczenia, a mianowicie zastrzyków z toksyny botulinowej i prazosyny w przypadku RP, a także regionalnego przeszczepu autologicznej tkanki tłuszczowej i podawania witaminy E, grupa robocza zdecydowała się nie przedstawiać konkretnych zaleceń ze względu na brak doświadczenia w praktyce klinicznej. <p><u>Leczenie nierekomendowane w leczeniu objawu Raynauda</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny. • Doustne analogi prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny agoniści receptora prostacykliny. <p>Jakość dowodów: według GRADE</p>
<p>Kayser 2023 (Brazylia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Wytyczne Brazylijskiego Stowarzyszenia Reumatycznego – leczenie twardziny układowej</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne objawu Raynauda (RP)</u></p> <p>Blokery kanału wapniowego, zwłaszcza typu dihydropirydyny* i inhibitory PDE-5 (sildenafil) są zdecydowanie zalecane w leczeniu RP. (siła rekomendacji silna, jakość dowodów naukowych: niska).</p> <p>Dożylne analogi prostacykliny są warunkowo zalecane w leczeniu ciężkich lub opornych przypadków (siła rekomendacji silna, jakość dowodów naukowych: niska).</p> <p>*autorzy wytycznych powołują się na badania RCT dotyczące nifedypiny</p> <p>Jakość dowodów: według GRADE</p>

Skróty: RP – objaw Raynauda; SSc-RP – objaw Raynauda związany z twardziną układową

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub nitrendypiny w leczeniu I. linii pacjentów z objawem Raynauda związanym z twardziną układową.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18-19.11.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto styczeń 2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniach BP.4221.5.2022 i BP.4221.6.2022.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z objawem Raynauda związanym z twardziną układową

Interwencja: amlodypina lub nitrendypina stosowana w pierwszej linii leczenia

Komparator: terapie dostępne (refundowane) w Polsce

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA (przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, RCT)

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo amlodypiny lub nitrendypiny u pacjentów z objawem Raynauda związanym z twardziną układową. Zdecydowano jednak o poglądowym przedstawieniu RCT Lee 2023 przeprowadzonego w populacji zbliżonej do wnioskowanej tj.: z pierwotnym objawem Raynauda w którym oceniano skuteczność nifedypiny należącej do blokerów kanału wapniowego typu pochodnych dihydropirydyny.

3.2. Podsumowanie

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo amlodypiny lub nitrendypiny w analizowanej populacji pacjentów.

Wytyczne EULAR 2023, Kayser 2023 oraz konsensus ekspertów Santiago 2024 jako leczenie pierwszej linii objawu Raynauda wskazały nifedypinę należącą do grupy blokerów kanału wapniowego typu pochodnych dihydropirydyny. W związku z powyższym zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników badania RCT Lee 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oligomerycznych proantocyjanidyn pochodzenia roślinnego i nifedypiny u pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda (RP). Do badania włączono 18 pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda (9 pacjentów włączono do grupy badanej przyjmującej produkt leczniczy Entelon [oligomeryczne proantocyjanidyny] i 9 do grupy kontrolnej stosującej nifedypinę)). Jako główne punkty końcowe obrano: samoocenę pacjenta skalą RCS (ang. Raynaud's Condition Score), częstotliwość i czas trwania ataku RP po sześciu tygodniach leczenia oraz profil bezpieczeństwa. Po sześciu tygodniach leczenia nifedypiną odnotowano IS zmniejszony czas trwania i częstość ataków RP (odpowiednio $p=0,012$ i $p=0,017$) oraz IS poprawę w skali RCS ($p=0,012$). Nie zaobserwowano istotnych różnic w bezwzględnych zmianach czasu trwania i częstości występowania RP oraz zmian w skali RCS pomiędzy analizowanymi grupami. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych (u 1 pacjenta przyjmującego produkt Entelon wystąpiła biegunka).

Należy podkreślić ograniczenia publikacji Lee 2023: badanie jest dowodem naukowym o niskiej jakości, skupia się na nifedypinie, która nie jest przedmiotem niniejszego opracowania (należy jednak do pochodnych dihydropirydyny), badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (Korea Południowa) z pierwotnym objawem Raynauda niezwiązanym z twardziną układową, publikacja jest dostępna tylko w formie listu do redakcji.

W poprzednim raporcie dot. amlodypiny BP.4221.5.2022 również nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Włączono natomiast dwa opisy przypadków dot. stosowania amlodypiny u pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda niezwiązanym z twardziną układową: Khalife 2019⁵ i Fujii 2020⁶. Dowody naukowe odnalezione w poprzednim opracowaniu Agencji wskazywały, iż leczenie amlodypiną poprawiło objawy kliniczne objawu Raynauda. Autorzy publikacji Fujii 2020 wskazują również, że skurcz naczyń krwionośnych może wystąpić nawet jeśli zespół Reynauda jest dobrze kontrolowany za pomocą blokera kanału wapniowego, a objawy kliniczne nie zawsze odzwierciedlają nasilenie skurczu naczyń.

W poprzednim raporcie Agencji z 2022 r. nr BP.4221.6.2022 nie odnaleziono badań dot. skuteczności nitredypiny u pacjentów z objawem Raynauda związanym z twardziną układową.

⁵ 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.

⁶ 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.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Lee 2023** Kyung-ann Lee, Seung-hwan Jung, Jong-sun Kim, Hyun-sook Kim, Comparison of the efficacy and safety of oligomeric proanthocyanidins and nifedipine in patients with primary Raynaud's phenomenon: An open-label, randomized, prospective pilot study, *Arch Rheumatol* 2023;38(3):477-479, doi: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9212

Rekomendacje kliniczne

- BSR 2024** Christopher P Denton, Enrico De Lorenzis, Elen Roblin, et al. The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis, *Rheumatology*, 2024; keae394, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae394>
- EULAR 2024** Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 11 October 2024. doi: 10.1136/ard-2024-226430
- Kayser 2023** Kayser, C., de Oliveira Delgado, S., Zimmermann, A. et al. 2023 Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis. *Adv Rheumatol* 64, 52 (2024). <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00392-w>
- Santiago 2024** Santiago T, Duarte AC, Sepriano A, Castro A, Rosa B, Resende C, Oliveira D, Dourado E, Costa E, Cunha-Santos F, Terroso G, Boletto G, Silva I, Barbosa L, Silva J, Sousa Neves J, Salvador MJ, Gonçalves MJ, Gomes Guerra M, Miriam Ferreira R, Duarte-Fernandes R, Barreira S, Silvestre Teixeira V, Tomás AL, Romão V, Cordeiro A. Portuguese Recommendations for the management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. *ARP Rheumatol*. 2024 Apr-Jun;3(2):84-94. English. PMID: 38956991.
- BP.4221.5.2022** Amlodypina we wskazaniu innym niż określone w ChPL: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
- BP.4221.6.2022** Nitrendypina we wskazaniu innym niż określone w ChPL: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających amlodypinę lub nitrendypinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Nazwa postać i dawka	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny - AMLODYPINA						
ApoAmlo, tabl., 10 mg	05909991322885	5,50	5,94	6,48	11,03	11,03
ApoAmlo, tabl., 5 mg	05909991322816	2,80	3,02	3,56	6,15	6,15
Adipine, tabl., 10 mg	05909990642267	7,90	8,53	9,07	13,62	13,62
Adipine, tabl., 5 mg	05909990642311	4,70	5,08	5,62	8,21	8,21
Agen 10, tabl., 10 mg	05909991099022	9,04	9,76	10,35	14,90	14,90
Agen 10, tabl., 10 mg	05909991067540	15,60	16,85	17,86	25,04	25,04
Agen 5, tabl., 5 mg	05909991098926	4,54	4,90	5,44	8,03	8,03
Agen 5, tabl., 5 mg	05909991067533	7,80	8,42	8,96	13,51	13,51
Aldan, tabl., 10 mg	05909991008734	9,90	10,69	11,33	15,88	15,88
Aldan, tabl., 5 mg	05909991008635	5,10	5,51	6,05	8,64	8,64
Alneta, tabl., 10 mg	05909991068073	9,90	10,69	11,33	15,88	15,88
Alneta, tabl., 5 mg	05909991067977	4,95	5,35	5,89	8,48	8,48
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	05909990800551	6,14	6,63	7,17	11,72	11,72
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	05909990800469	3,45	3,73	4,27	6,86	6,86
Amlomyl, tabl., 10 mg	05909990842698	6,40	6,91	7,45	12,00	12,00
Amlomyl, tabl., 5 mg	05909990842476	3,60	3,89	4,43	7,02	7,02
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	05909991478148	8,85	9,56	10,13	14,68	14,68
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	05909991511449	8,85	9,56	10,13	14,68	14,68
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	05909991464462	8,90	9,61	10,18	14,73	14,73
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	05909990048977	11,35	12,26	12,99	17,54	17,33
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	05909990048939	5,65	6,10	6,64	9,23	8,67
Amlozek, tabl., 10 mg	05909990799817	13,73	14,83	15,71	20,26	17,33
Amlozek, tabl., 5 mg	05909990799718	9,78	10,56	11,20	13,79	8,67
Cardilopin, tabl., 10 mg	05909990907519	9,00	9,72	10,30	14,85	14,85
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	05909990907311	3,80	4,10	4,64	6,11	4,33
Cardilopin, tabl., 5 mg	05909990907410	4,50	4,86	5,40	7,99	7,99
Normodipine, tabl., 10 mg	05909990993116	7,86	8,49	9,03	13,58	13,58
Normodipine, tabl., 5 mg	05909990993017	3,90	4,21	4,75	7,34	7,34
Tenox, tabl., 10 mg	05909990963119	9,90	10,69	11,33	15,88	15,88
Tenox, tabl., 5 mg	05909990963010	4,95	5,35	5,89	8,48	8,48
Tenox, tabl., 5 mg	05909990421824	14,85	16,04	17,00	23,14	23,14
Vilpin, tabl., 10 mg	05909991042912	9,70	10,48	11,10	15,65	15,65

Nazwa postać i dawka	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]
Vilpin, tabl., 5 mg	05909990621217	4,75	5,13	5,67	8,26	8,26
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny - NITREDYPINA						
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	05909990694778	3,55	3,83	4,37	5,84	4,33
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	05909990694785	7,10	7,67	8,21	10,80	8,67
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	05909990694761	5,20	5,62	6,16	8,75	8,67
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	05909990694754	10,48	11,32	12,00	16,55	16,55

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Raynaud Disease[Title/Abstract]	100
#2	Raynaud syndrome[Title/Abstract]	153
#3	Raynaud phenomenon[Title/Abstract]	852
#4	((Raynaud Disease[Title/Abstract]) OR (Raynaud syndrome[Title/Abstract])) OR (Raynaud phenomenon[Title/Abstract])	1 075
#5	Nitrendipine[MeSH Terms]	2 090
#6	Nitrendipine[Title/Abstract]	2 756
#7	(Nitrendipine[MeSH Terms]) OR (Nitrendipine[Title/Abstract])	3 185
#8	Amlodipine[MeSH Terms]	4 313
#9	Amlodipine[Title/Abstract]	5 977
#10	(Amlodipine[MeSH Terms]) OR (Amlodipine[Title/Abstract])	6 557
#11	((((Raynaud Disease[Title/Abstract]) OR (Raynaud syndrome[Title/Abstract])) OR (Raynaud phenomenon[Title/Abstract])) AND ((Nitrendipine[MeSH Terms]) OR (Nitrendipine[Title/Abstract])))	0
#12	((((Raynaud Disease[Title/Abstract]) OR (Raynaud syndrome[Title/Abstract])) OR (Raynaud phenomenon[Title/Abstract])) AND ((Amlodipine[MeSH Terms]) OR (Amlodipine[Title/Abstract])))	1

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Raynaud phenomenon/	13 546
#2	Raynaud phenomenon.ab,kf,kw,ot,ti.	1 451
#3	Raynaud syndrome.ab,kf,kw,ot,ti.	222
#4	Raynaud disease.ab,kf,kw,ot,ti.	129
#5	1 or 2 or 3 or 4	13 788
#6	exp nitrendipine/	3 310
#7	nitrendipine.ab,kf,kw,ot,ti.	1 120
#8	6 or 7	3 439
#9	5 and 8	20
#10	5 and 8 2022:3000.(sa_year).	0
#11	amlodipine.ab,kf,kw,ot,ti.	10 505
#12	exp amlodipine/	28 652

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	10 or 11	30 575
#14	5 and 12	289
#15	5 and 12 2022:3000.(sa_year).	11

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Raynaud Disease] explode all trees	398
#2	(Raynaud phenomenon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	720
#3	(Raynaud syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163
#4	(Raynaud disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	759
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	991
#6	MeSH descriptor: [Nitrendipine] explode all trees	396
#7	(nitrendipine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	613
#8	#6 or #7	613
#9	#5 AND #8	0
#10	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1 976
#11	(amlodipine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 306
#12	#10 OR #11	4 306
#13	#5 AND #12	9
#14	#13 with Cochrane Library publication date from Jan 2022 to present	0