



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Amlodypina, nitrendypina -
w wybranych wskazaniach
pozarejstracyjnych: 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

Nr: BOR.434.4.2016

Data ukończenia: marzec 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MDS	(ang. Myelodysplastic syndrome) zespoły mielodysplastyczne (mielodysplazja szpiku)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SMD	(ang. standardized mean difference) – standaryzowana średnia różnic
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Technologia wnioskowana	9
2.1.1. Informacje podstawowe	9
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	10
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
2.2. Problem zdrowotny	12
2.3. Technologie alternatywne	12
2.4. Opinie eksperckie	12
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3. Analiza kliniczna	14
3.1. Metodologia analizy klinicznej	14
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.3. Ograniczenia	19
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	25
5. Kluczowe informacje i wnioski	25
6. Źródła	27
7. Załączniki	28
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	28
7.1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	29

1. Informacje o zleceniu

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

2016-03-11
PLA.4600.167.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Amlodypina, nitrendypina we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Amlodipinum		
Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267
Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311
Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022
Agen 10 tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991067540
Agen 10 tabl. powl. 10 mg	30 tabl.	5909997232904
Agen 10 tabl., 10 mg	30 szt.	5909991230845
Agen 10 tabl., 10mg	30 szt.	5909991226909
Agen 10 tabl., 10 mg	60 szt.	5909991226916
Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926
Agen 5 tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067533
Agen 5 tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909997232928
Agen 5 tabl., 5 mg	30 szt.	5909991231811
Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635
Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734
Alneta tabl., 5 mg	30 szt.	5909991067977
Alneta tabl., 10 mg	30 szt.	5909991068073
Alneta tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067991
Alneta tabl., 5 mg	90 tabl.	5909991068035
Alneta tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991068097
Alneta tabl., 10 mg	90 tabl.	5909991068141
Amlaxopin tabl., 5 mg	30 szt.	5909990752690
Amlaxopin tabl., 10 mg	30 szt.	5909990752720
Amlodipine Aurobindo tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254
Amlodipine Aurobindo tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008
Amlodipine Bluefish tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990800469

Amlodipine Bluefish tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990800551
Amlodipinum 123ratio tabl., 10 mg	30 szt.	5909991225650
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990842476
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990842698
Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl. (blist.)	5909990642618
Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990642625
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977
Amlopin 10 mg tabl., 10 mg	30 szt.	5909997213699
Amlopin 10 mg tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997218090
Amlopin 10 mg tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997231501
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939
Amlopin 5 mg tabl., 5 mg	30 szt.	5909997213675
Amlopin 5 mg tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997218113
Amlopin 5 mg tabl., 5 mg	30 szt.	5909991200732
Amlozek, tabl., 5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990799718
Amlozek, tabl., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990799817
Apo-Aml 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993
Apo-Aml 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991236687
Apo-Aml 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519
Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990794461
Finamlox tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430
Normodipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990993017
Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990993116
Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909990421824
Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010
Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119
Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217
Vilpin tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912
Nitrendipinum		
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990694754
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990694785

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny
Amlodypinum	Adipine	ICN Polfa Rzeszów S.A., Rzeszów, Polska
	Agen	Zentiva k.s., Praga, Republika Czeska
	Aldan	POLFARMEX S.A., Kutno, Polska
	Alneta	Krka, d.d., Novo mesto
	Amlodipine Aurobindo	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault, Valletta Waterfront, Malta
	Amlodipine Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB, Stockholm, Szwecja
	Amlodypine Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Warszawa, Polska
	Amlomyl	Ivowen Limited, Clonmel, Irlandia
	Amlonor	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Pabianice, Polska
	Amlopin	Sandoz GmbH, Kundl, Austria
	Amlozek	ADAMED Sp. z o.o., Czosnów, Polska
	Apo-Aml 10	Apotex Europe B.V., Leiden, Holandia
	Cardilopin	EGIS Pharmaceuticals Plc., Budapeszt, Węgry
	Finamlox	Orion Corporation, Espoo, Finlandia
	Normodipine	Gedeon Richter Sp. Z o.o., Grodzisk Mazowiecki, Polska
	Tenox	KRKA Polska Sp. z o.o., Warszawa, Polska
Vilpin	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Warszawa, Polska	
Nitrendypinum	Nitrendypina EGIS	EGIS Pharmaceuticals Plc., Budapeszt, Węgry

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancje czynne amlodypina (amlodypinum), nitrendypina (nitrendypinum) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Ze względu na pilny charakter zlecenia, nie wystąpiono z prośbami o opinie do ekspertów klinicznych w przedmiotowej sprawie.

Dodatkowe informacje:

Amlodypina oraz nitrendypina w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: *Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową*, raport nr AOTM-OT-434-34/2013 oraz *Produkty lecznicze zawierające amlodypinę, diltiazem, enalapril, cilazapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, valsartan, nitrendypinę i werapamil w leczeniu objawu Raynauda – stosowanie poza wskazaniami objętymi refundacją zgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego*, raport nr AOTM-OT-434-7/2012.

Powyższe opracowania stanowią niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ (PLA.4600.167.2016.1.ISU).

Lp.	Subst. czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka	Wielkość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań do oceny przez AOTMiT
3.	Amlodypinum	Adipine	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe
4.		Adipine	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	
5.		Agen 10	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022	
6.		Agen 10	tabl.	10	mg	60 tabl.	5909991067540	
7.		Agen 10	tabl. powł.	10	mg	30 tabl.	5909997232904	
8.		Agen 10	tabl.	10	mg	30 szt.	5909991230845	
9.		Agen 10	tabl.	10	mg	30 szt.	5909991226909	
10.		Agen 10	tabl.	10	mg	60 szt.	5909991226916	
11.		Agen 5	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926	
12.		Agen 5	tabl.	5	mg	60 tabl.	5909991067533	
13.		Agen 5	tabl. powł.	5	mg	30 tabl.	5909997232928	
14.		Agen 5	tabl.	5	mg	30 szt.	5909991231811	
15.		Aldan	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	
16.		Aldan	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	
17.		Alneta	tabl.	5	mg	30 szt.	5909991067977	
18.		Alneta	tabl.	10	mg	30 szt.	5909991068073	
19.		Alneta	tabl.	5	mg	60 tabl.	5909991067991	
20.		Alneta	tabl.	5	mg	90 tabl.	5909991068035	
21.		Alneta	tabl.	10	mg	60 tabl.	5909991068097	
22.		Alneta	tabl.	10	mg	90 tabl.	5909991068141	
23.		Amlaxopin	tabl.	5	mg	30 szt.	5909990752690	
24.		Amlaxopin	tabl.	10	mg	30 szt.	5909990752720	
25.		Amlodipine	tabl.	5	mg	30 szt.	5909990954254	

Lp.	Subst. czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka	Wielkość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań do oceny przez AOTMiT
		Aurobindo						
26.		Amlodipine Aurobindo	tabl.	10	mg	30 szt.	5909990955008	
27.		Amlodipine Bluefish	tabl.	5	mg	30 tabl.	5909990800469	
28.		Amlodipine Bluefish	tabl.	10	mg	30 tabl.	5909990800551	
29.		Amlodipinum 123ratio	tabl.	10	mg	30 szt.	5909991225650	
30.		Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603	
31.		Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva	tabl.	5	mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580	
32.		Amlomyl	tabl.	5	mg	30 tabl.	5909990842476	
33.		Amlomyl	tabl.	10	mg	30 tabl.	5909990842698	
34.		Amlonor	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	
35.		Amlonor	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	
36.		Amlopin 10 mg	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	
37.		Amlopin 10 mg	tabl.	10	mg	30 szt.	5909997213699	
38.		Amlopin 10 mg	tabl.	10	mg	30 tabl.	5909997218090	
39.		Amlopin 10 mg	tabl.	10	mg	30 tabl.	5909997231501	
40.		Amlopin 5 mg	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	
41.		Amlopin 5 mg	tabl.	5	mg	30 szt.	5909997213675	
42.		Amlopin 5 mg	tabl.	5	mg	30 tabl.	5909997218113	
43.		Amlopin 5 mg	tabl.	5	mg	30 szt.	5909991200732	
44.		Amlozek	tabl.	5	mg	30 szt.	5909990799718	
45.		Amlozek	tabl.	10	mg	30 szt.	5909990799817	
46.		Apo-Amlo 10	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	
47.		Apo-Amlo 10	tabl.	10	mg	30 szt.	5909991236687	
48.		Apo-Amlo 5	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	
49.		Cardilopin	tabl.	2,5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	
50.		Cardilopin	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	
51.		Cardilopin	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	
52.		Finamlox	tabl.	10	mg	30 tabl. (blist.)	5909990794461	
53.		Finamlox	tabl.	5	mg	30 tabl.	5909990794430	
54.		Normodipine	tabl.	5	mg	30 szt.	5909990993017	
55.		Normodipine	tabl.	10	mg	30 szt.	5909990993116	
56.		Tenox	tabl.	5	mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990421824	
57.		Tenox	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	
58.		Tenox	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	
59.		Vilpin	tabl.	5	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	
60.		Vilpin	tabl.	10	mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	
82.	Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS	tabl.	20	mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694754	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe
83.		Nitrendypina EGIS	tabl.	20	mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761	
84.		Nitrendypina EGIS	tabl.	10	mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778	
85.		Nitrendypina EGIS	tabl.	10	mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694785	

2.1. Technologia wnioskowana

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabelach przedstawiono dane dotyczące ocenianych interwencji na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne amlodypina oraz nitrendypina.

Tabela 2. Podstawowe informacje o ocenianych substancjach leczniczych.

Substancja czynna	Kod ATC	Grupa terapeutyczna	Mechanizm działania
amlodypina	Pochodne dihydropirydyny/C08CA01	Antagoniści kanałów wapnia	Substancje z tej grupy terapeutycznej hamują funkcje kanałów wapnia, co w mięśniach gładkich prowadzi do rozkurczu, zwłaszcza w łożysku tętnicznym. Leki te mogą działać także na serce inotropowo i chronotropowo ujemnie
nitrendypina	Pochodne dihydropirydyny/C08CA08		

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 3. Zestawienie wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych objętych przedmiotowym zleceniem (na podstawie ChPL).

Produkt leczniczy	Postać/ dawka	Wskazania zarejestrowane
Amlodypina		
Adipine	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze samoistne - Przewlekła stabilna dławica naczynioskurczowa i dławica piersiowa
Agen	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze <p>Agen można stosować w monoterapii oraz w terapii skojarzonej u tych pacjentów, u których nie osiągnięto prawidłowej kontroli ciśnienia krwi po zastosowaniu jednego leku przeciwnadciśnieniowego. Amlodypinę można stosować w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi, lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne lub inhibitorami konwertazy angiotensyny</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choroba niedokrwiennej serca – zapobieganie wystąpieniu bólu w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca oraz leczenie dławicy naczynioskurczowej Prinzmetalą <p>Amlodypinę można stosować nawet w tych przypadkach, gdy objawy kliniczne wskazują na występowanie skurczu naczyń lub ich zwężenia, jednakże bez potwierdzenia występowania tego stanu. Amlodypina może być podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami, jako dodatkowy lek u pacjentów z chorobą niedokrwiennej serca oporną na leczenie odpowiednimi dawkami azotanów i (lub) leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.</p> <p>Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych</p>
Aldan	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Stabilna dławica piersiowa - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (angina Prinzmetalą)
Alneta	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Stabilna dławica piersiowa - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (angina Prinzmetalą)
Amlaxopin	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Przewlekła, stabilna dławica piersiowa - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (angina Prinzmetalą)
Amlodipine Aurobindo	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Przewlekła, stabilna dławica piersiowa - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (angina Prinzmetalą)
Amlodipine Bluefish	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Przewlekła stabilna dławica piersiowa - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (angina Prinzmetalą)
Amlodipine Teva	Tabletki 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze samoistne - Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
Amlomyl	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
Amlonor	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze - Stabilna dławica piersiowa - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (angina Prinzmetalą) <p>Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami hipotensyjnymi i/lub przeciwdławicowymi.</p>
Amlopin	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie tętnicze samoistne - Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
Amlozek	Tabletki 5 i 10 mg	<p>Amlodypina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i może być stosowana w monoterapii w celu normalizacji ciśnienia krwi u większości chorych. U pacjentów, u których monoterapia jest nieskuteczna, korzystne może być stosowanie amlodypiny w leczeniu skojarzonym. Amlodypinę można podawać w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE).</p> <p>Amlodypina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, spowodowanej zwężeniem naczyń (stabilna dławica piersiowa) i (lub) skurczem naczyń (dławica piersiowa typu Prinzmetalą). Amlodypinę można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z azotanami i (lub) lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne.</p>
Apo-Amlo	Tabletki 5 i 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> - Samoistne nadciśnienie tętnicze - Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
Cardilopin	Tabletki 2,5, 5 i 10 mg	<p>Amlodypina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i może być stosowana w monoterapii w celu normalizacji ciśnienia krwi u większości chorych. U pacjentów, u których monoterapia jest nieskuteczna, korzystne może być stosowanie amlodypiny w leczeniu skojarzonym. Amlodypinę można podawać w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE).</p> <p>Amlodypina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, spowodowanej zwężeniem naczyń (stabilna dławica piersiowa) i (lub) skurczem naczyń (dławica piersiowa typu Prinzmetalą). Amlodypinę można stosować w monoterapii lub</p>

Produkt leczniczy	Postać/ dawka	Wskazania zarejestrowane
		skojarzeniu z azotanami i (lub) lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne.
Finamlox	Tabletki 5 i 10 mg	– Nadciśnienie tętnicze samoistne – Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
Lofral	Tabletki 5 i 10 mg	– Nadciśnienie tętnicze samoistne – Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
Normodipine	Tabletki 5 i 10 mg	– Nadciśnienie tętnicze Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym – Stabilna choroba wieńcowa – Naczynioskurczowa dławica piersiowa typu Prinzmetala
Tenox	Tabletki 5 i 10 mg	– Nadciśnienie tętnicze W pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypina stosowana jest w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przecinaociśnieniowymi (leki moczopędne, inhibitory ACE, leki beta-adrenolityczne, leki alfa-adrenolityczne) – Choroba niedokrwiennc serca Amlodypina wskazana jest w profilaktyce przewlekłej stabilnej postaci dławicy piersiowej oraz w leczeniu dławicy piersiowej naczynioskurczowej (Prinzmetala). Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chorobie niedokrwiennej serca. Amlodypina jest dobrze tolerowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub stalnej dławicy piersiowej u pacjentów z niewydolnością serca
Vilpin	Tabletki 5 mg	– Leczenie nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi – Leczenie stabilnej dławicy piersiowej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi – Leczenie stwierdzonej na podstawie wyników odpowiednich badań postaci naczynioskurczowej dławicy piersiowej (dławica Prinzmetala) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi
	Tabletki 10 mg	– Nadciśnienie tętnicze – Przewlekła, stabilna dławica piersiowa – Naczynioskurczowa dławica piersiowa (dławica Prinzmetala) U pacjentów z nadciśnieniem, Vilpin może być stosowany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi, lub inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę. W dławicy piersiowej, Vilpin może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów opornych na leczenie nitratami i (lub) odpowiednimi dawkami leków beta-adrenolitycznych
Nitrendypina		
Nitrendypina EGIS	Tabletki 10; 20 mg	– Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego (na stronie URPL ChPL dla produktu Nitrendypina Anpharm)

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas 3-krotnie Rada Przejrzystości wydawała opinie odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące amlodypiny i nitrendypiny w ocenianym wskazaniu.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Opinia RP 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 ChPL	Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amlodypina, nitrendypina we wskazaniu Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe.</u> <u>Uzasadnienie:</u> Objaw Raynauda związany z twardziną układową jest poważnym problemem klinicznym a stosowanie długodziałających dihydropirydynowych antagonistów wapnia jest uzasadnione patofizjologicznie i jest powszechnie zaakceptowanym sposobem postępowania.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
<p>Opinia RP nr 319/2013 z 25.11.2013 w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amlodypina, nitrendypina, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)</u>. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diltiazem, werapamil, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stabej/umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność pochodnych dihydropirydyny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Leki te rekomendowane są przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Brak jest dostatecznej jakości dowodów naukowych uzasadniających rekomendowanie diltiazemu i werapamilu w pierwszoliniowym leczeniu objawu Raynauda.</p>
<p>Opinia RP nr 40/2012 z dnia 27 marca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w schorzeniach reumatologicznych, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, antagonistów wapnia (amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil) w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (SSc-RP – ang. Systemic Sclerosis-related Raynaud's Phenomenon).</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, inhibitorów konwertazy angiotensyny (cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril) oraz antagonistów receptora angiotensyny II (valsartan) w objawie Raynaud.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W toku przeszukiwania nie odnaleziono polskich rekomendacji klinicznych w odniesieniu do rozpatrywanego zagadnienia. Zgodnie z brytyjskimi zaleceniami The NHS Clinical Knowledge Summaries – Clinical Knowledge Summaries – NHS Evidence: Raynaud's Phenomenon, leczenie objawu Raynaud blokerami kanałów wapniowych jest zalecane. Natomiast w badaniu Kahan, 1985 wykazano, że diltiazem w sposób istotny statystycznie obniża częstotliwość oraz nasilenie ataków objawu Raynauda w porównaniu z placebo. Efekt pozytywny był szczególnie widoczny w podgrupie pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda. Korzyści okazały się możliwe do osiągnięcia bez istotnych skutków ubocznych. Nie odnaleziono przekonujących dowodów na zasadność stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II w objawie Raynaud.</p>

2.2. Problem zdrowotny

Informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-OT-434-34/2013.

2.3. Technologie alternatywne

Technologie alternatywne analizowano na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, otrzymanej opinii eksperckiej oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.

Technologie alternatywne dla amlodypiny oraz nitrendypiny stanowią inne substancje z grupy antagonistów kanałów wapniowych np.: nifedypina, nikardypina, felodypina lub warapamil i diltiazem. Przedmiotowe substancje nie są w Polsce refundowane w leczeniu objawu Raynaud. Ponadto, amlodypina i nitrendypina stanowią komparatory względem siebie.

2.4. Opinie eksperckie

W poniższej tabeli przedstawiono opinię ekspercką otrzymaną w ramach opracowania z 2013 r. (AOTM-OT-434-34/2013).

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne

<p>Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • amlodypina • nitrendypina <p>W standardach leczenia zespołu Raynauda w twardzinie (1,2) jako leki pierwszej linii zalecane są blokery kanału wapniowego będące pochodnymi dihydropirydyny (np. amlodypina, nifedypina, nitrendypina, nicardipina). Zmniejszają one ilość napadów niedokrwienia palców w porównaniu z placebo o więcej jak 35%. Brak danych dotyczących innych leków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diltiazem <p>Brak jednoznacznych danych, dwie prace negatywne</p> <ul style="list-style-type: none"> • verapamil <p>Brak danych na skuteczność</p>	<p>Należy refundować pochodne dihydropirydyny (amlodypina, nitrendypina)</p>
<p>*Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii w momencie opracowania raportu AOTM-OT-434-34/2013. Obecnie stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii nie jest obsadzone¹.</p> <p>1. O Kowal-Bielecka, 1 R Landewe, 2 J Avouac, 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;68:620–628. doi:10.1136/ard.2008.096677</p> <p>2. Kowal-Bielecka O, Bielecki M.: Twardzina układowa w M.Puszczewicz red. Reumatologia, Wie ka Interna, Medical Tribune Polska 2011.</p>			

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania amlodypiny i nitrendypiny w pierwszoliniowym leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową przeprowadzonego w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-OT-434-34/2013).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości, opartych o przegląd systematyczny wytycznych dotyczących leczenia objawu Raynauda oraz twardziny układowej. W celu zidentyfikowania dodatkowych rekomendacji klinicznych przeszukano także strony internetowe następujących towarzystw:

- Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne – American College of Rheumatology (www.rheumatology.org),
- Europejska Grupa ds. Twardziny Układowej – EULAR Scleroderma Trials and Research Group (www.eustar.org),
- Europejska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Twardzinę Układową – Federation of European Scleroderma Associations (www.fesca-scleroderma.eu),
- Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych – International League of Associations for Rheumatology (www.ilar.org),
- Międzynarodowa Sieć Twardziny Układowej – International Scleroderma Network (www.sclero.org),
- African League of Associations for Rheumatology (<http://www.aflar.net/index.php>),
- DeSScipher Project – to decipher the optimal management of systemic sclerosis (<http://www.desscipher.eu>)
- Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (<http://www.aplar.org/Pages/Home.aspx>).

Nie odnaleziono jednak żadnych rekomendacji klinicznych towarzystw naukowych w odniesieniu do rozpatrywanego zagadnienia.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki odnalezionych najnowszych opracowań eksperckich, przeglądów eksperckich podbudowanych danymi z badań dotyczących zasad postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu (dowody niskiej jakości).

¹ <http://www.mz.gov.pl/ministerstwo/konsultanci-w-ochronie-zdrowia/konsultanci-krajowi>

Tabela 6. Wytyczne i przeglądy eksperckie dotyczące leczenia objawu Raynauda związanego z twardziną układową.

	Zalecenia
Lee 2015 Przegląd ekspercki	W pierwszej linii leczenia zespołu Raynaud związanego z twardziną układową zalecane jest stosowanie: - antagonistów kanałów wapniowych, pochodnych dihydropirydyny (najlepiej długodziałających) - ilprost (i.v) lub doustnego sildenafilu lub inne inhibitory fosfodwuesterazy w przypadku występowania owrzodzeń lub niedokrwienia.
Cappelli 2015 Leczenie objawu Raynauda oraz owrzodzeń związanych z twardziną układową Wytyczne eksperckie wraz opisem 3 przypadków leczenia	W pierwszej linii leczenia zespołu Raynaud oraz owrzodzeń związanych z twardziną układową zalecane jest stosowanie: - blokerów kanałów wapniowych: nifedypiny, amlodipiny, felodypiny oraz nikardypiny - inhibitorów fosfodwuesterazy: sildenafil, vardenafil, tadalafil (siła dowodów dowodów - 1: dowody wysokiej jakości (RCT, metaanalizy))
Wojteczek 2014 Przegląd ekspercki	Lekami pierwszego rzutu w leczeniu objawu Raynauda są blokery kanału wapniowego, które mają udowodnioną skuteczność w zmniejszeniu częstości i nasilenia napadów. Lekami o potwierdzonej skuteczności są pochodne dihydropirydyny np. nifedypina (10-90 mg/24h p.o.), amlodypina (2,5-20 mg/24h p.o.) oraz felodypina (2,5-20 mg/24h p.o.). Wśród tej grupy leków zwraca się uwagę na dodatkowe właściwości antyagregacyjne płytek krwi nifedypiny, co znajduje zastosowanie w leczeniu wtórnego objawu Raynauda. Wśród blokerów kanału wapniowego preferowane są preparaty o długim okresie działania ze względu na szybkie spadki ciśnienia tętniczego przy stosowaniu preparatów krótkodziałających, co w konsekwencji daje zmniejszenie przepływu obwodowego (nasilenie niedokrwienia płaców) oraz powoduje wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez aktywację układu współczulnego. Leczenie powinno zaczynać się od najmniejszej dawki, którą należy stopniowo zwiększać do czasu uzyskania efektu leczniczego lub maksymalnej dawki tolerowanej

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport AOTM-OT-434-34/2013., analityk AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (14.25.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-OT-434-34/2013, tj. od października 2013 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Przeprowadzona strategia wyszukiwania stanowi aktualizację strategii zastosowanej w raporcie Agencji AOTM-OT-434-34/2013. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 95%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

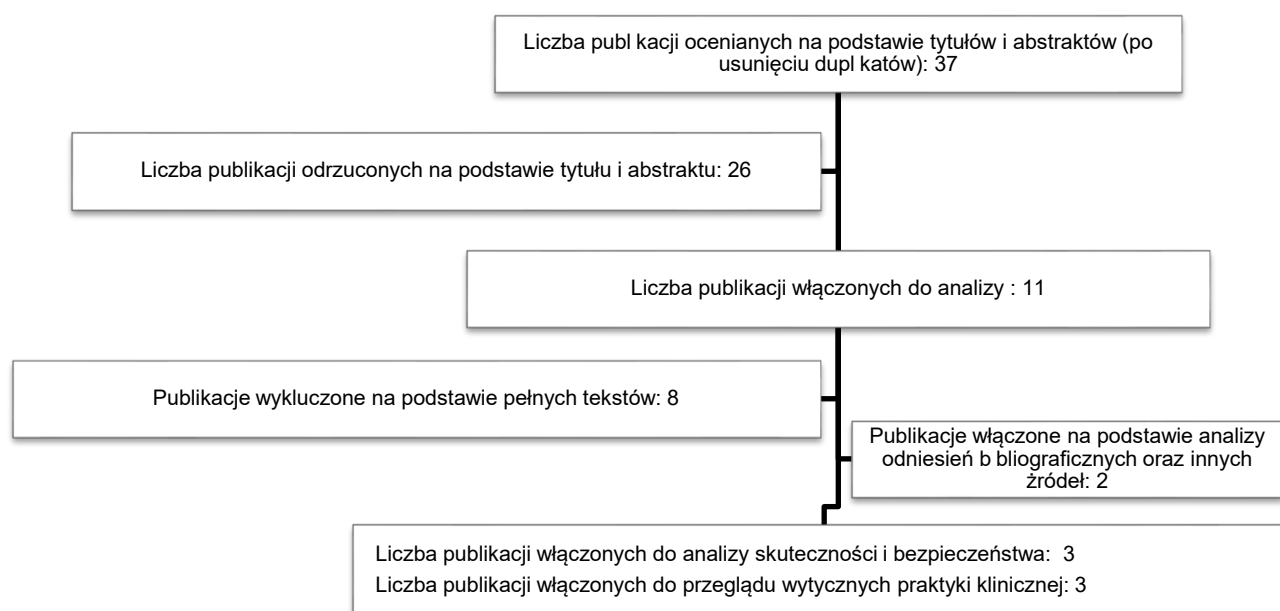
Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z objawem Raynauda – leczenie pierwszoliniowe	-
<u>Interwencje:</u> amlodypina, nitrendypina	-
<u>Komparator:</u> dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by

Opis	Komentarz
nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniższa analiza stanowi aktualizację opracowania Agencji: Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową, raport nr AOTM-OT-434-34/2013.

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne dotyczące stosowania blokerów kanału wapniowego w leczeniu objawu Raynauda (pierwotnego): Ennis 2016 (przegląd grupy Cochrane, aktualizacja przeglądu Einns 2014) oraz Pope 2013. Podsumowanie wyników przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów.

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
Ennis 2016, Ennis 2014 (przeglądy grupy Cochrane)	Populacja: pacjenci z pierwotnym objawem Raynauda Interwencja: blokery kanału wapniowego w tym amlodypina i nitrendypina Komparatory: dowolny aktywny	Cel przeglądu: ocena skuteczności blokerów kanału wapniowego stosowanych w leczeniu pierwotnego objawu Raynauda <u>Wyniki:</u> odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność amlodypiny w leczeniu objawu Raynauda (La Civita 1973). Ostatecznie badanie nie zostało włączone do przeglądu ze względu na brak oddzielnych wyników leczenia pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośrednio nitrendypiny. Ostatecznie do przeglądu włączono 7 badań (296 pacjentów) dotyczących skuteczności nifedypiny i nikardypiny. Wyniki analizy wskazują na minimalną skuteczność blokerów kanałów wapniowych w redukcji częstości występowania ataków (SMD= 0,23; 95%CI [0,08 – 0,38], p = 0,003), co przekłada

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
	<p>komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: częstość i nasilenie występowania ataków choroby, występowanie owrzodzeń, preferencji pacjentów, zdarzenia niepożądane oraz inne</p> <p>Metodyka: włączono badania RCT, analiza ilościowa i jakościowa, publikacje do stycznia 2016 r.</p>	<p>się na 1,72 (95%CI [0,6 – 2,84]) mniej ataków w porównaniu do grupy placebo u pacjentów z pierwotnym objawem Raynaud. Wpływ na nasilenie ataków oceniano jedynie w dwóch badaniach (60 uczestników); nie odnotowano znamienych różnic w ocenach nikardypina vs. placebo oraz nifedypina vs. placebo).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> wyniki uwzględnionych badań dostarczają dowodów umiarkowanej jakości potwierdzających minimalną skuteczność blokerów kanałów wapniowych w redukcji częstości występowania ataków oraz dowodów wysokiej jakości potwierdzających ich mały wpływ na nasilenie ataków. Mała liczebność prób, różnice w jakości włączonych badań stanowią ograniczenia niniejszego przeglądu.</p>
Pope 2013	<p>Populacja: pacjenci z pierwotnym objawem Rauynaud</p> <p>Interwencje: nifedypina, nikardypina, amlodypina oraz diltiazem</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: częstość i nasilenie występowania ataków choroby, występowanie owrzodzeń, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: włączono badania RCT, analiza jakościowa, publikacje do sierpnia 2013 r.</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu pierwotnego objawu Raynaud</p> <p>Do interwencji uwzględnionych w przeglądzie należały: nifedypina, nikardypina, amlodypina oraz diltiazem. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące amlodypiny i wnioski autorów przeglądu.</p> <p><u>Wynki:</u> odnaleziono 1 badanie RCT przeprowadzone w grupach naprzemiennych (cross-over) oceniające skuteczność amlodypiny w leczeniu pierwotnego i wtórnego objawu Raynaud (La Civita 1997). Ocenie podlegała zmiana wyników zdrowotnych po terapii amlodopiną w porównaniu do wartości wyjściowych. Do badania włączono 24 pacjentów w tym 15 z pierwotnym objawem Raynaud; czas trwania badania wynosił 7 tygodni (dwa 3 tyg. okresy terapii, 1 tygodniowa faza wash-out)</p> <p>Wynki wskazują na i.s redukcję liczby ostrych ataków/tydzień względem wartości wyjściowych (ocena przeprowadzona po 7 tygodniu badania; redukcja z 11,8 ataków/tydzień na początku badania do 8,6 ataków/tydzień po zastosowaniu leczenia); $p < 0,001$ oraz na i.s. zmniejszenie nasilenia napadów (z 7,8 na początku badania do 5,1 po leczeniu; $p < 0,004$). W badaniu nie oceniano różnic w częstości występowania i nasilenia ataków pomiędzy grupami.</p> <p>Odnotowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem amlodypiny: obrzęk stawu skokowego (55% w grupie amlodypiny vs. 0% w grupie placebo), uderzenia gorąca, bóle głowy (10% -20% w grupie amlodypiny vs. 0% w grupie placebo).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> brak jest wystarczających dowodów wysokiej jakości potwierdzających skuteczność amlodypiny w leczeniu pierwotnego objawu Raynaud.</p> <p>Nifedypina wydaje się wpływać na zmniejszenie częstości i nasilenia napadów Raynauda, niemniej stosowanie wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak tachykardia, ból głowy i rumień. Brak jest wystarczających dowodów wysokiej jakości potwierdzających skuteczność diltiazemu w leczeniu pierwotnego objawu Raynaud. Nikardypina może być z powodzeniem stosowana w leczeniu pierwotnego objawu Raynauda, przy czym brak jest badań o wystarczającej liczebności aby móc wyciągnąć jednoznaczne wnioski.</p>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono nowych publikacji wyników prób wysokiej jakości (data odcięcia październik 2013 r.) w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.

3.2.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Amlodypina

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą niedokrwienną serca, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, obrzęki (szczególnie wokół kostek), nasilone zmęczenie, senność, nudności, ból brzucha, uderzenia gorąca, kołatanie serca i zawroty głowy. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych związanych ze stosowaniem amlodypiny. Wszystkie działania niepożądane podsumowano w poniższej tabeli, uwzględniającej częstość ich występowania jako: bardzo często (> 10%), często (1%-10%), niezbyt często (0,1%-1%), rzadko (0,01%-0,1%) i bardzo rzadko (< 0,01%).

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	leukopenia, trombocytopenia, plamica

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy, zawroty głowy, senność
	niezbyt często	neuropatia obwodowa, omdlenia, osłabione czucie, parestezja, zaburzenia smaku, drżenia
Zaburzenia oka	niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	szумы uszne
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca
Zaburzenia naczyń	często	uderzenia gorąca
	niezbyt często	zapalenie naczyń
	rzadko	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	często	nudności, ból brzucha
	niezbyt często	niestrawność, rozrost dziąseł, zapalenie trzustki, suchość w jamie ustnej, zaburzenia perystaltyki jelit
	bardzo rzadko	zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	zwiększona potliwość, łysienie, przebarwienia skóry
	rzadko	skórne reakcje alergiczne, świąd, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, rumień wysiękowy wielopostaciowy
	bardzo rzadko	pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości niezbyt	często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych niezbyt	często	zwiększona częstość oddawania moczu, zaburzenia m. kcji, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęk, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia
	niezbyt często	złe samopoczucie, osłabienie, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
Badania bardzo	rzadko	zwiększona aktywność aminotransferaz

*Zapalenie wątroby, żółtaczkę i zwiększoną aktywność aminotransferaz odnotowywano bardzo rzadko (w większości przypadków jako konsekwencje cholestazy). U kilku pacjentów objawy były na tyle ciężkie, że konieczna była hospitalizacja. W większości przypadków związek przyczynowy nie jest jasny.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia pojawiają się doniesienia o sporadycznie występujących działaniach niepożądanych amlodypiny, niemożliwych do odróżnienia od choroby podstawowej: zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia komorowa oraz migotanie przedsionków) oraz ból w klatce piersiowej.

(ChPL Agen 5 mg, 10 mg)

Nitrendypina

Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych i monitorowania po wprowadzeniu nitrendypiny na rynek oraz ze wszystkich innych źródeł są analizowane i zamieszczone w tym punkcie. Częstość występowania jest obliczana na podstawie analizy badań klinicznych oraz szacowana z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

Najczęstsze objawy niepożądane (częste: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: ból głowy, kołatanie serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych, obrzęki, wzdęcie, złe samopoczucie i reakcje lękowe. Na podstawie całokształtu wiedzy, żaden z tych objawów niepożądanych nie jest uważany za ciężki. Z wyjątkiem „złego samopoczucia” i „reakcji lękowych”, te objawy niepożądane mogą być przypisane mechanizmowi działania nitrendypiny.

Najcięższe objawy niepożądane to: niedociśnienie tętnicze, dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej) i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy (wszystkie o częstości - niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Te objawy niepożądane, w zależności od ich przebiegu, mogą wymagać natychmiastowej interwencji medycznej. Objawy niepożądane wymienione jako „częste” występowały z częstością poniżej 3%, z wyjątkiem obrzęków (6,2 %), bólu głowy (4,7 %) i rozszerzenia naczyń krwionośnych (3,0%).

Częstość występowania działań niepożądanych leku jest określona na podstawie badań nitrendypiny z grupą kontrolną placebo, klasyfikowanych według kategorii częstości występowania CIOMS III (baza danych badań klinicznych: nitrendypina n = 824; placebo n = 563).

Spontanicznie zgłaszano przypadki „rozrostu dziąseł”. W konsekwencji, częstość występowania $< 1/400$ oszacowano przez zastosowanie reguły 3/X.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcja alergiczna, w tym reakcje skórne i obrzęk alergiczny/obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia psychiczne

Często: reakcje lękowe

Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy (szczególnie na początku leczenia, przemijający)

Niezbyt często: parestezja, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zmęczenie, omdlenie, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, migrena, senność, niedoczulica

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny

Zaburzenia serca

Często: szczególnie na początku leczenia mogą wystąpić napady dusznicy bolesnej, a u pacjentów z wcześniej istniejącą dusznicą bolesną może dojść do zwiększenia częstości, wydłużenia czasu trwania lub nasilenia napadów, kołatanie serca, tachykardia

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej

Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: obrzęki obwodowe (szczególnie na początku leczenia, przemijające)

Często: rozszerzenie naczyń krwionośnych

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Rzadko: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wzdęcie

Niezbyt często: nudności, wymioty, ból żołądka, jelit i brzucha, biegunka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, niżyż żołądka i jelit, rozrost dziąseł

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby (przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: nagłe zaczerwienienie twarzy (szczególnie na początku leczenia, przemijające)

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, pokrzywka, wysypka i nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: złuszczone zapalenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: częstsze oddawanie moczu, wielomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia wzrodu, ginekomastia, krwotoki miesięczkowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: złe samopoczucie

Niezbyt często: nietypowy ból, zwiększenie masy ciała, nadmierne pocenie się

Bardzo rzadko: gorączka

(CHPL Nitrendypina EGIS, 10 mg, 20 mg)

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono pierwotnych badań wysokiej jakości lub wytycznych praktyki klinicznej opartych o przegląd systematyczny dotyczący stosowania amlodypiny lub nitrendypiny we wnioskowanych wskazaniach.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania opracowań wtórnych i badań pierwotnych nie odnaleziono nowych dowodów wysokiej jakości w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe. Odnalezione przeglądy dotyczą leczenia pierwotnej choroby Raynaud.

Analizując odnalezione opracowania dotyczące terapii objawu Raynaud, postępowanie terapeutyczne zależy od nasilenia zmian oraz od przyczyny objawu (w przypadku wtórnego). Leczenie przyczynowe pierwotnego objawu Raynauda nie jest możliwe ze względu na nieznaną etiologię, natomiast leczenie wtórnego polega na odpowiedniej terapii choroby podstawowej. Leczenie objawowe tego zespołu obejmuje metody: nefarmakologiczne, farmakologiczne oraz chirurgiczne. Leczenia farmakologiczne wymagają pacjenci z pierwotnym i wtórnym objawem Raunauda, u których częstość napadów jest duża, nie reagują na leczenie nefarmakologiczne oraz pojawiają się owrzodzenia (Wojteczek 2014, Szczeklik 2014).

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancje czynne amlodypina oraz nitrendypina². Produkt zawierające amlodypinę oraz nitrendypinę są obecnie finansowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę. Amlodypina jest dostępna dla pacjenta za odpłatnością 30%, nitrendypina ryczałtowo. Kwota limitu finansowania w grupie limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny wynosi 6,47 zł.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)

Tabela 9. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancje czynne amlodypina, nitrendypina objętych zleceniem MZ

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	W DŚ
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 642267	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,64	9,07	12,34	12,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,7
	Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 642311	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,13	5,39	7,24	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,7 1
	Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991 067540	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	20,71	21,75	26,95	25,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	8,8 3
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 099022	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,34	11,91	15,18	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	6,1 2
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991 226909	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,1	8,51	11,78	11,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	3,5 3
	Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	5909991 226916	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	16,2	17,01	22,21	22,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	6,6 6
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991 230845	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,94	10,44	13,71	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	4,6 5
	Agen 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909997 232904	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,99	10,49	13,76	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	4,7
	Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991 067533	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,36	10,88	14,15	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	5,0 9
	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 098926	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,72	6,01	7,85	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,3 2
	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991 231811	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,97	5,22	7,07	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	2,5 4
	Agen 5, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909997 232928	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,08	5,33	7,19	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	2,6 6
	Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 008635	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,37	4,59	6,44	6,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	1,9 3
	Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 008734	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,08	8,48	11,75	11,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,5 3
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991	41.0, Antagoniści wapnia -	5,4	5,67	7,52	6,47	We wszystkich zarejestrowanych	objaw Raynauda związany z	30	2,9	

Amlodypina, nitrendypina - w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe
BOR.434.4.2016

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych	PO	W DŚ
			067977	pochodne dihydropirydyny					wskazaniach na dzień wydania decyzji	twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	%	9
	Alneta, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991 067991	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,24	10,75	14,02	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	4,9 6
	Alneta, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909991 068035	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	15,36	16,13	20,41	19,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	6,8 2
	Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991 068073	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,8	11,34	14,61	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	5,5 5
	Alneta, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991 068097	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	20,48	21,5	26,7	25,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	8,5 8
	Alneta, tabl., 10 mg	90 tabl.	5909991 068141	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	30,72	32,26	38,92	38,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	11, 75
	Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990 752690	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,59	4,82	6,67	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,1 4
	Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990 752720	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,85	9,29	12,56	12,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,7 7
	Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990 954254	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,66	3,84	5,69	5,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	1,7 1
	Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990 955008	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,23	7,59	10,86	10,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	3,2 6
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990 800469	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,46	3,63	5,48	5,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	1,6 4
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990 800551	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	6,91	7,26	10,53	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,1 6
	Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991 225650	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,55	7,93	11,2	11,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	3,3 6
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 721580	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,4	4,62	6,47	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	1,9 4
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 721603	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,56	7,94	11,21	11,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,3 6
	Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990	41.0, Antagoniści wapnia -	4,05	4,25	6,11	6,11	We wszystkich zarejestrowanych	objaw Raynauda związany z	30	1,8

Amlodypina, nitrendypina - w wybranych wskazaniach pozarejstryjnych: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe
BOR.434.4.2016

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejstryjnych	PO	W DŚ
			842476	pochodne dihydropirydyny					wskazaniach na dzień wydania decyzji	twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	%	3
	Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990 842698	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,1	8,51	11,78	11,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,5 3
	Amlonor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 642618	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,18	5,44	7,29	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,7 6
	Amlonor, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 642625	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,37	10,89	14,16	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	5,1
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 048977	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	12,64	13,27	16,54	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	7,4 8
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997 213699	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,72	10,21	13,48	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	4,4 2
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997 218090	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,13	9,59	12,86	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	3,8 6
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997 231501	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,78	8,17	11,43	11,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	3,4 3
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 048939	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	6,83	7,17	9,02	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	4,4 9
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991 200732	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,86	5,1	6,95	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	2,4 2
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997 213675	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,4	5,67	7,52	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,9 9
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997 218113	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,13	5,39	7,24	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30 %	2,7 1
	Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990 799718	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,64	11,17	13,02	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	8,4 9
	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990 799817	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	14,9	15,65	18,92	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	9,8 6
	Apo-Aml 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 565993	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,91	11,46	14,73	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	5,6 7
	Apo-Aml 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991	41.0, Antagoniści wapnia -	9,07	9,52	12,78	12,78	We wszystkich zarejestrowanych		30	3,8

Amlodypina, nitrendypina - w wybranych wskazaniach pozarejstryjnych: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe
BOR.434.4.2016

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejstryjnych	PO	W DŚ
			236687	pochodne dihydropirydyny					wskazaniach na dzień wydania decyzji		%	3
	Apo-Aml0 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 565986	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,45	5,72	7,57	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,0 4
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 907311	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,1	4,31	5,23	3,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,9 6
	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 907410	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,13	5,39	7,24	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,7 1
	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 907519	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,26	10,77	14,04	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	4,9 8
	Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990 794430	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,86	5,1	6,95	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,4 2
	Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990 794461	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,23	11,79	15,06	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	6
	Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990 993017	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,08	5,33	7,19	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,6 6
	Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990 993116	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,72	10,21	13,48	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	4,4 2
	Tenox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990 421824	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	17,5	18,38	22,65	19,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	9,0 6
	Tenox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 963010	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,83	6,12	7,97	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	3,4 4
	Tenox, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 963119	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,66	12,24	15,51	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	6,4 5
	Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 621217	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,4	5,67	7,52	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	2,9 9
	Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 042912	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,69	11,22	14,49	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30 %	5,4 3
Nitrendi pinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990 694754	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,32	11,89	15,16	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	ryc zał	8,6 2
Nitrendi	Nitrendypina EGIS, tabl., 20	30 szt. (2	5909990	41.0, Antagoniści wapnia -	5,62	5,9	7,75	6,47	We wszystkich zarejestrowanych	objaw Raynauda związany z	ryc	4,4

Amlodypina, nitrendypina - w wybranych wskazaniach pozarejstryjnych: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe
BOR.434.4.2016

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejstryjnych	PO	W DŚ
pinum	mg	blist.po 15 szt.)	694761	pochodne dihydropirydyny					wskazaniach na dzień wydania decyzji	twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	załt	8
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990 694778	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,83	4,02	4,94	3,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	ryc załt	4,9
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990 694785	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,67	8,05	9,9	6,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	ryc załt	6,6 3

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Następujące produkty lecznicze objęte zleceniem MZ nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu pozarejstryjnych:

Tabela 10. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ obecnie nierefundowane w ocenianym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Amlodipinum		
Agen 10 tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991067540
Agen 10 tabl. powł. 10 mg	30 tabl.	5909997232904
Agen 10 tabl., 10 mg	30 szt.	5909991230845
Agen 10 tabl., 10mg	30 szt.	5909991226909
Agen 10 tabl., 10 mg	60 szt.	5909991226916
Agen 5 tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067533
Agen 5 tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909997232928
Agen 5 tabl., 5 mg	30 szt.	5909991231811
Alneta tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067991
Alneta tabl., 5 mg	90 tabl.	5909991068035
Alneta tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991068097
Alneta tabl., 10 mg	90 tabl.	5909991068141
Amlodipine Aurobindo tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254
Amlodipine Aurobindo tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008
Amlodipinum 123ratio tabl., 10 mg	30 szt.	5909991225650
Amlopin 10 mg tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997218090
Amlopin 10 mg tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997231501
Amlopin 5 mg tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997218113
Amlopin 5 mg tabl., 5 mg	30 szt.	5909991200732
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991236687

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

Poniżej przedstawiono wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 2013 – 11.2015 dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne amlodypina (tabl.) oraz nitrendypina (tabl.) we wszystkich refundowanych wskazaniach w katalogu leków dostępnych na receptę, na podstawie danych uzyskanych z komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. Z uwagi na brak możliwości rozróżnienia w jakich wskazaniach oceniane produkty były wydawane odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej analizy wpływu na budżet NFZ.

Tabela 11. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 12.2012 – 11.2015 dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną amlodypina (tabl.) we wszystkich refundowanych wskazaniach

Produkt	Rok	Obrót apteczny	
		Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ (zł)
Produkty lecznicze zawierające substancję czynną amlodypina (tabl.)	2013	12 871 996,17	102 890 746,91
	2014	13 121 862,59	94 802 460,63
	2015*	12 809 110,33	88 948 742,73
		38 802 969,09	286 641 950,27

*dane za okres: styczeń – listopad

Tabela 12. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 12.2012 – 11.2015 dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną nitrendypina (tabl.) we wszystkich refundowanych wskazaniach

Produkt	Rok	Obrót apteczny	
		Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ (zł)
Produkty lecznicze zawierające substancję czynną nitrendypina (5909990694754, 5909990694761, 5909990694778, 5909990694785)	2013	1 059 160,00	4 216 590,61
	2014	1 077 701,72	4 342 900,45
	2015*	1 089 771,50	4 416 314,52
		2 765 658,32	12 975 805,58

*dane za okres: styczeń – listopad

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancje czynne amlodypina (amlodypinum), nitrendypina (nitrendypinum) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.

Amlodypina oraz nitrendypina w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową, raport nr AOTM-OT-434-34/2013 oraz Produkty lecznicze zawierające amlodypinę, diltiazem, enalapril, cilazapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, valsartan, nitrendypinę i werapamil w leczeniu objawu Raynauda – stosowanie poza wskazaniami objętymi refundacją zgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego, raport nr AOTM-OT-434-7/2012.

Powyższe opracowania stanowią niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Problem zdrowotny

Objaw Raynaud to napadowe blednięcie palców rąk lub stóp, rzadko nosa i małżowin usznych pod wpływem zimna, emocji lub bez uchwytnej przyczyny. Wyróżnia się 2 rodzaje objawu Raynaud:

- choroba Raynaud (pierwotny) – bez uchwytnej przyczyny, dotyczy około 80% przypadków. Zazwyczaj przebiega łagodnie i nie prowadzi do zmian troficznym na kończynach.

- zespół Raynaud (wtórny) – występuje w przebiegu innych chorób, szczególnie układowych, m. in. pierwotnych układowych zapaleń naczyń. W zespole Raynaud silny skurcz naczyń może doprowadzić do niedokrwienia i niedotlenienia tkanek, co może prowadzić do zmian troficznych.

Szczególnie ważne jest ustalenie przyczyny prowadzącej do wystąpienia objawu Raynaud, bowiem właściwe postępowanie terapeutyczne poprawia jakość życia pacjentów. Najczęściej objaw Raynaud stwierdzany jest w przebiegu twardziny układowej (98% chorych z twardziną), toczenia układowego i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Technologie alternatywne

Technologie alternatywne dla amlodypiny oraz nitrendypiny stanowią mogą inne substancje z grupy antagonistów kanałów wapniowych np.: nifedypina, nikardypina, felodypina lub warapamil i diltiazem. Przedmiotowe substancje nie są w Polsce refundowane w leczeniu objawu Raynaud. Ponadto, amlodypinia i nitrendypina stanowią komparatory względem siebie.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne dotyczące stosowania blokerów kanału wapniowego w leczeniu objawu Raynauda (pierwotnego): Ennis 2016 (przegląd grupy Cochrane, aktualizacja przeglądu Einns 2014) oraz Pope 2013.

W wyniku powyższych przeglądów odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność amlodypiny w leczeniu objawu Raynaud (La Civita 1997). Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności nitrendypiny.

Ennis 2016

Wnioski autorów przeglądu: wyniki uwzględnionych badań dostarczają dowodów umiarkowanej jakości potwierdzających minimalną skuteczność blokerów kanałów wapniowych w redukcji częstości występowania ataków oraz dowodów wysokiej jakości potwierdzających ich mały wpływ na nasilenie ataków pierwotnego objawu Raynaud. Mała liczebność prób, różnice w jakości włączonych badań stanowią ograniczenia niniejszego przeglądu.

Pope 2013

Wnioski autorów przeglądu: brak jest wystarczających dowodów wysokiej jakości potwierdzających skuteczność amlodypiny w leczeniu pierwotnego objawu Raynaud.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono nowych publikacji wyników prób wysokiej jakości (data odcięcia październik 2013 r.) w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania amlodypiny i nitrendypiny w pierwszoliniowym leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową przeprowadzonego w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-OT-434-34/2013).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości, opartych o przegląd systematyczny wytycznych dotyczących leczenia objawu Raynauda oraz twardziny układowej.

Odnalezione opracowania, wytyczne eksperckie wskazują na leki z grupy blokerów kanałów wapniowych (szczególnie o długim okresie działania) jako pierwszego rzutu w leczeniu objawu Raynauda, wskazując szczególnie: nifedypinę, amlodypinę, felodypinę oraz nikardypinę (przeglądy opracowania eksperckie stanowią dowody niskiej jakości)

6. Źródła

- Cappelli 2015** Cappelli, L. 2015. Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma. Rheumatic Disease Clinics of North America 41:419-438. Keywords: rheumatology
- ChPL Agen** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Agen 5, 5 mg, tabletki, Agen 10, 10 mg, tabletki
- CHPL Nitrendypina EGIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Nitrendypina EGIS, 10 mg, tabletki, Nitrendypina EGIS, 20 mg, tabletki
- Ennis 2014** Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD002069.
- Ennis 2016** Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD002069.
- La Civita 1997** La Civita L, Pitaro N, Rossi M, et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. A double-blind placebo-controlled crossover study. Clin Drug Invest 1997;13:126-131.
- Lee 2015** Lee JJ, Pope JE, Diagnosis and Management of Systemic Sclerosis: A Practical Approach. Drugs. 2016 Feb;76(2):203-13.
- Pope 2013** Pope, J. 2013. Raynaud's phenomenon (primary). BMJ Clin. Evid. 2013:1119.
Keywords: Amlodipine/article/exposure/Fingers/food and drug
- Raport nr AOTM-OT-434-7/2012** Produkty lecznicze zawierające amlodypinę, diltiazem, enalapril, cilazapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, valsartan, nitrendypinę i verapamil w leczeniu objawu Raynauda – stosowanie poza wskazaniami objętymi refundacją zgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego
- Raport nr: 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
- Szczeklik 2014** Szczeklik 2014, Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
- Wojteczek 2014** Wojteczek A, Ziętkiewicz M, Zdrojewski Z., Objaw raynauda – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie jednego z najczęściej spotykanych objawów reumatologicznych w praktyce lekarskiej, Ann. Acad. Med. Gedan. 2014, 44, 133-141

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 14.03.2016

Amlodypina

Kwerenda	Trafienia
((("Amlodipine"[Mesh]) OR amlodipine) OR (((((((((((((((((((((((Amlodipine) OR Amlor) OR Istin) OR Amlodis) OR amloc) OR amlopine) OR levamlodipine) OR uk48340) OR uk-48340) OR Amcard) OR Asomex) OR Amdepin) OR Amdipin) OR Amlodine) OR Amlopine) OR Amlozek) OR Dailyvasc) OR Lopin) OR Lodopin) OR AFORBES) OR Tenox)))) AND (((raynau*) AND ((disease) OR phenom*)))) OR "Raynaud Disease"[Mesh])) Filters: Publication date from 2013/10/01	2
Search (((("Amlodipine"[Mesh]) OR amlodipine) OR (((((((((((((((((((((((Amlodipine) OR Amlor) OR Istin) OR Amlodis) OR amloc) OR amlopine) OR levamlodipine) OR uk48340) OR uk-48340) OR Amcard) OR Asomex) OR Amdepin) OR Amdipin) OR Amlodine) OR Amlopine) OR Amlozek) OR Dailyvasc) OR Lopin) OR Lodopin) OR AFORBES) OR Tenox)))) AND (((raynau*) AND ((disease) OR phenom*)))) OR "Raynaud Disease"[Mesh])	13

Nitrendypina

Kwerenda	Trafienia
Search (((("Nitrendipine"[Mesh]) OR nitrendipine) OR (((((((((((((((((((((((baylotensin) OR bayotensin) OR baypresol) OR baypress) OR nidrel) OR nitrepress) OR Nitrendipinratiopharm) OR Nitrensal) OR Nitrendipin) OR Nitren) OR nitrene) OR Nitrendi) OR Nitrendepat) OR nitrini) OR Nitrendidoc) OR Trendinol) OR Vastensium) OR Balminil) OR Bayotensin) OR Gericin) OR Jutapress) OR Niprina) OR NitrePuren) OR Nitregamma)))) AND (((raynau*) AND ((disease) OR phenom*)))) OR "Raynaud Disease"[Mesh])	0

EMBASE 14.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp nitrendipine/	5242
2	(baylotensin or bayotensin or baypresol or baypress or nidrel or nitrepress or Nitrendipinratiopharm or Nitrensal or Nitrendipin or Nitren or Nitrend or Nitrendepat or Nitrendi or Nitrendidoc or Trendinol or Vastensium or Balminil or Bayotensin or Gericin or Jutapress or Niprina or NitrePuren or Nitregamma).ti,ab,kw.	36
3	nitrendipine.ti,ab,kw.	2408
4	1 or 2 or 3	5510
5	exp amlodipine/	17747
6	amlodipine.ti,ab,kw.	6657
7	(Amlodipine or Amlor or Istin or Amlodis or amloc or amlopine or levamlodipine or uk48340 or uk-48340) OR Amcard OR Asomex OR Amdepin OR Amdipin OR Amlodine OR Amlopine OR Amlozek OR Dailyvasc OR Lopin OR Lodopin OR AFORBES OR Tenox).ti,ab,kw.	237
8	5 or 6 or 7	18977
9	Raynaud phenomenon/	8273
10	Raynaud Disease {Including Related Terms}	5608
11	"raynau*".ti,ab,kw.	6686
12	(diseas* or phenom*).ti,ab,kw.	3564966
13	11 and 12	6276
14	9 or 13	9785
15	10 or 14	9880
16	4 and 15	34
17	8 and 15	181
18	limit 16 to yr="2013 -Current"	2
19	limit 17 to yr="2013"	13

COCHRANE 14.03.2016

#1	MeSH descriptor: [Nitrendipine] explode all trees	350
#2	"nitrendipine".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	565

#3	((((((((((((((((((baylotensin) or bayotensin) or baypresol) or baypress) or nidrel) or nitrepress) or Nitrendipinratiopharm) or Nitrensal) or Nitrendipin) or Nitren) or Nitrend) or Nitrendepat) or Nitrendi) or Nitrendidoc) or Trendinol) or Vastensium) or Balminil) or Bayotensin) or Gericin) or Jutapress) or Niprina) or NitrePuren) or Nitregamma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#4	#1 or #2 or #3	577
#5	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1156
#6	amlodipine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2363
#7	((((((((((((((((((Amlosun) or Agen) or Astudal) or Norvasc) or Amlor) or Istin) or Amlodis) or amloc) or amlopin) or levamlodipine) or uk48340) or uk-48340) or Amcard) or Asomex) or Amdepin) or Amdipin) or Amlodine) or Amlopine) or Amlozek) or Dailyvasc) or Lopin) or Lodopin) or AFORBES) or Tenox):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
#8	#5 or #6 or #7	2374
#9	MeSH descriptor: [Raynaud Disease] explode all trees	280
#10	raynau*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	534
#11	(diseas* or phenomen*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	215976
#12	"Reynaud":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#13	#10 or #12	535
#14	#13 and #14	499
#21	#9 or #14	500
#22	#4 and #21	0
#23	#8 and #21	11
#24	#8 and #21 Publication Year from 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials, Methods Studies, Technology Assessments and Economic Evaluations	3

7.1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 13. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Furst, D. 2015. Systemic sclerosis: Current and future prospects in management. <i>Drugs of the Future</i> 40:27-37.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Lee, E. Y., J. K. Park, W. Lee, Y. K. Kim, C. S. Park, J. T. Giles, J. W. Park, K. Shin, J. S. Lee, Y. W. Song, and E. B. Lee. 2014. Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: a double-blind, randomized, cross-over study. <i>Rheumatology</i> 53:658-664. Park, J. K., E. Y. Lee, M. J. Yoon, W. Lee, Y. K. Kim, C. Y. Park, J. T. Giles, J. W. Park, K. C. Shin, J. S. Lee, Y. W. Song, and E. B. Lee. 2013. Head to head comparison of udenafil versus amlodipine in the treatment of secondary raynaud's phenomenon: A double-blind, randomized cross-over study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 72.	Badanie dotyczy drugiej linii leczenia. Komparator nie jest obecnie zarejestrowany i refundowany na terenie Polski
Nunes, F. A. 2014. A curious onset of Raynaud's phenomenon after gastric bypass: A case report. <i>Surgery for Obesity and Related Diseases</i> 10:e109-e111	Badanie nie ocenia skuteczności ocenianych technologii w analizowanym wskazaniu. Publikacja stanowi opis przypadku.
Al, A. G. 2014. Scleroderma renal crisis following silicone breast implant rupture: A case report and review of the literature. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 32 :262-266.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Manickam, S. 2014. An indirect comparisons analysis of medications used for treatment of Raynaud's phenomenon. <i>Arthritis and Rheumatology Conference:October</i> .	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Janda, A. 2013. Lower-leg paresthesia in 12-year-old boy triggered by standing: Atypical manifestation of primary Raynaud phenomenon successfully treated with amlodipine. <i>Zeitschrift für Rheumatologie Conference:82</i> .	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny
Shepherd, R. F. 2013. Upper extremity arterial disease: recent trials and future directions. <i>Phlebology</i> . (pp. 1-65). 20:27-29.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.