



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nitrendypina
we wskazaniu innym niż określone w ChPL:
objaw Raynauda związany z twardziną układową
– leczenie pierwszoliniowe

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

Opracowanie nr: BP.4221.6.2022
(Aneks do raportu nr: OT.4321.3.2019)

Data ukończenia: 14 stycznia 2022 r.

Spis treści

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

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.2.2019 (stanowiącego aktualizację raportu nr BOR.434.4.2016), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej nitrendipinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

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

Przeszukano następujące źródła:

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

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

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

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

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i nitrendypiny w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10-11.01.2022 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 8.02.2019 r., tj. włączano badania opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.3.2019.

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

Populacja: pacjenci z objawem Raynauda związanym z twardziną układową;

Interwencja: nitrendypina stosowana w pierwszej linii;

Komparator: nie ograniczono;

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

Typ badań: dowody naukowe o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności;

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

Strategię przedstawiono w zał. 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo nitrendypiny u pacjentów z objawem Raynauda związanym z twardziną układową.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej technologii.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

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

W poprzednim raporcie Agencji z 2019 r. (OT.4321.3.2019) odnaleziono jedno badanie retrospektywne (Bagri 2017), opierające się na przeglądzie dokumentacji pacjentów z młodzieńczą twardziną układową. Wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat (z lub bez kortykosteroidów lub deksametazonu). W razie potrzeby podawano naproksen, suplementację wit. D i wapniem oraz wdrażano fizjoterapię. Pacjenci z objawem Raynauda stanowili

68,7% (n=22) wszystkich pacjentów i byli leczeni doustnie podawaną nifedypiną lub amlodypiną (brak informacji o odsetku pacjentów przyjmujących poszczególne leki). Wprowadzono również zmianę stylu życia (m.in. unikanie ekspozycji na zimno). W badaniu tym, w odniesieniu do pacjentów z objawem Raynauda opisano wyniki jedynie tych, u których raportowano progresję, mimo to obserwowano u nich obniżenie częstości wystąpienia objawu Raynauda. Należy zaznaczyć, że podgrupy pacjentów z objawem Raynauda nie oceniono według określonych w metodyce punktów końcowych. Do ograniczeń badania Bagri 2017 należy jego retrospektywny charakter, mała liczebność próby oraz krótki okres obserwacji. Ponadto, w badaniu nie wykorzystywano żadnych zwalidowanych skal (np. oceniających aktywność choroby i odpowiedź na leczenie). W publikacji zaznaczono, że w związku z innymi warunkami klimatycznymi (Indie), częstość obserwowania objawu Raynauda może się różnić w porównaniu do pozostałych krajów świata.

W raportach Agencji z 2016 i 2013 r. (BOR.434.4.2016, AOTM-OT-434-34/2013) nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nitrendypiny w leczeniu objawu Raynauda związanego z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe. Wyniki przedstawione w opracowaniu Agencji z 2013 r. wskazywały na skuteczność blokerów kanałów wapniowych w leczeniu pierwotnego objawu Raynauda, m.in. wskazując na istotne statystycznie zmniejszenie częstości i nasilenia ataków objawu Raynauda. przy czym dowody naukowe opierały się głównie na badaniach nad nifedypiną. [AOTM-OT-434-34/2013] Natomiast, dowody opisywane w raporcie Agencji z 2016 r. wskazały m.in. na minimalną skuteczność blokerów kanałów wapniowych w redukcji częstości występowania ataków objawu Raynauda (BOR.434.4.2016).

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

EDF 2017	Knobler R, et al., European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep;31(9):1401-1424
EULAR 2017	Kowal-Bielecka O, et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, Ann Rheum Dis. 2017 Aug;76(8):1327-1339
PTD 2017	Krasowska D, Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment, Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2017, 104, 583–596

Pozostałe publikacje

ChPL Nitrendypina EGIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitrendypina EGIS
OT.4321.3.2019	„Amlodypina, nitrendypina we wskazaniu innym niż określone w ChPL: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 11 lutego 2019 r.
BOR.434.4.2016	Amlodypina, nitrendypina – w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego..
AOTM-OT-434-34/2013	Amlodypina, diltiazem, nitrendypina, werapamil w leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5. Załączniki

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

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne¹

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny - NITREDYPINA								
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778	3,83	4,02	5,04	3,45	ryczałt	4,79
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694785	7,67	8,05	10,09	6,90	ryczałt	6,39
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761	5,62	5,90	7,94	6,90	ryczałt	4,24
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694754	11,32	11,89	15,44	13,80	ryczałt	8,04

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

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((("raynaud disease"[MeSH Terms] OR ("raynaud"[Title/Abstract] AND ("phenomen"[Title/Abstract] OR "syndrom"[Title/Abstract] OR "diseas"[Title/Abstract]))) AND ("nitrendipine"[MeSH Terms] OR ("nitrendipin"[Title/Abstract] OR "baypress"[Title/Abstract] OR "Bay e 5009"[Title/Abstract] OR "bayotensin"[Title/Abstract] OR "baypresol"[Title/Abstract] OR "baypress"[Title/Abstract] OR "nidrel"[Title/Abstract] OR "nitrend"[Title/Abstract]))) AND ("2019/02/08"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	0

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Raynaud phenomenon/	22219
2	"raynaud*".ab,kw,ti.	21699
3	"syndrom*".ab,kw,ti.	2866954
4	"phenomen*".ab,kw,ti.	849490
5	"diseas*".ab,kw,ti.	11175148
6	3 or 4 or 5	13862489
7	2 and 6	21009
8	1 or 7	29942
9	exp nitrendipine/	8517
10	(nitrendipin* or baypress or Bay e 5009 or Bay e5009 or baylotensin or bayotensin or baypresol or baypress or lusopress or nidrel or nitrepress or tensogradal or niprina or nitrend or nitrendepat or nitrendi or nitrendidoc or nitrendimerck or nitrensol or trendinol or vastensium or balminil or gericin or jutapress or nitre\$AbZ or nitre\$Puren or nitrePuren or nitregamma or nitren\$1A\$Pharma or nitren\$Lich).ab,kw,ti.	6689
11	9 or 10	10766
12	8 and 11	44
13	12 and 2019:3000.(sa_year).	1

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 10.01.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Raynaud Disease] explode all trees	350
#2	(raynaud*):ti,ab,kw	906
#3	(syndrom*):ti,ab,kw OR (phenomen*):ti,ab,kw OR (diseas*):ti,ab,kw	537031
#4	#2 AND #3	881
#5	#1 OR #4	884
#6	MeSH descriptor: [Nitrendipine] explode all trees	353
#7	(nitrendipin* OR baypress OR Bay e 5009 OR Bay e5009 OR baylotensin OR bayotensin OR baypresol OR baypress OR lusopress OR nidrel OR nitrepress OR tensogradal OR niprina OR nitrend OR nitrendepat OR nitrendi OR nitrendidoc OR nitrendimerck OR nitrensol OR trendinol OR vastensium OR balminil OR gericin OR jutapress OR nitre\$AbZ OR nitre\$Puren OR nitrePuren OR nitregamma OR nitren\$1A\$Pharma OR nitren\$Lich):ti,ab,kw	607
#8	#6 OR #7	607
#9	#5 AND #8	0
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present	0