



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Karbamazepina
we wskazaniach:

neuralgia i ból neuropatyczny,
innych niż określone w ChPL

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

Opracowanie nr: OT.4221.17.2022
(Aneks do opracowania nr:OT.4321.19.2019)

Data ukończenia: 11 maja 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASPN	The American Society of Pain and Neuroscience
CASP	Chinese Association for the Study of Pain
CBZ	karbamazepina
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CPSP	centralny ból po udarze (ang. central post-stroke pain);
CZN	cena zbytu netto
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (the German Society of Neurology)
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EHF	European Headache Federation
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GSMS	German-Speaking Medical Society
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health technology assessment)
IASP	International Association for the Study of Pain
IS	istotność istotność statystyczna
IV	podanie dożylnie (ang. intravenous)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAPC	Nottinghamshire Area Prescribing Committee
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NP	ból neuropatyczny (ang. Neuropathic neuropathic pain);
NRS	Numerical rating scale
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (and. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. overall survival)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTN	neuralgia pierwotna nerwu trójdzielnego (ang. primary trigeminal neuralgia)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial)
SCI	uraz rdzenia kręgowego (ang. spinal cord injury)
SUCRA	Surfaces under the cumulative ranking curve

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TN	neuralgia nerwu trójdzielnego (ang. trigeminal neuralgia);
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
WRS	werbalna skala oceny (ang. verbal rating scale)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Neuralgia i ból neuropatyczny	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.1.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Podsumowanie.....	16
4. Źródła.....	17
5. Załączniki.....	19
5.1. Wykaz leków zawierających karbamazepinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	20

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. 1285 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.19.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 174/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej karbamazepiny we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: neuralgia i ból neuropatyczny inne niż określone w ChPL.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 21 i 25.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych, w niniejszym opracowaniu sprawdzono, czy istnieją aktualizacje wytycznych opisanych w poprzednim raporcie. Wytycznych klinicznych poszukiwano także w ramach przeglądu systematycznego, opisanego w rozdziale 3. niniejszego opracowania Agencji oraz na stronach polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych zajmujących się przedmiotową tematyką. Korzystano także z wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe: rekomendacje/wytyczne/stanowisko/konsensus, ból neuropatyczny, neuralgia lub recommendation/guideline/statement/consensus, neuropatic pain, neuralgia/neuralgic pain). Uwzględniano wytyczne opublikowane od 2019 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących bólu neuropatycznego (ASPN 2022, CanPainSCI WG 2022, EAN 2021, DGN 2020¹, GSMS 2019, NAPC 2021) oraz 4 dotyczące neuralgii (DHS 2020, EDF_EADV 2020, EHF 2019, CASP 2021, NAPC 2021), z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Ból neuropatyczny	
<p>ASPN 2022 (USA)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia bólu nowotworowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku opornego na leczenie bólu neuropatycznego należy rozważyć terapię ketaminą (II-1, B). • Opioidy należy rozważyć w przypadku bólu związanego z nowotworem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (I A). Wybór leków opioidowych powinien być zindywidualizowany (III B). • Metadon należy rozważyć, gdy inne opioidy są nieskuteczne lub wymagana jest dodatkowa modulacja receptora NMDA lub serotoniny (II-3 C). <p><u>Poziom dowodów:</u> I – dowody z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego RCT; II-1 - dowody z dobrze zaprojektowanego nie randomizowanego CT; II-2 – dowody z badań kohortowych lub opisów przypadków, dobrze zaprojektowane kontrole, najlepiej wielośrodkowe; II-3 – wiele serii porównanych w czasie, z interwencją lub bez, i zaskakujące wyniki w niekontrolowanych badaniach; III – opinie oparte na doświadczeniach klinicznych, badania opisowe, obserwacje kliniczne lub raporty komisji eksperckich.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – silnie zalecane (dobre dowody na skuteczność, a korzyści przeważają nad szkodami); B – zalecane (przynajmniej umiarkowane dowody na skuteczność, a korzyści przeważają nad szkodami); C – ani zalecane, ani niewskazane (przynajmniej umiarkowane dowody na skuteczność, ale korzyści są podobne do szkód i ogólne zalecenie nie może być uzasadnione).</p>
<p>CanPainSCI WG 2022 (Kanada)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia Pregabalina lub gabapentyna powinny być stosowane w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna). Amitryptylina może być stosowana w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna). • Opcje B Okskarbazepina (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna), tramadol (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: silna) mogą być stosowane w celu zmniejszenia nasilenia bólu neuropatycznego po urazie rdzenia kręgowego. Lamotryginę można rozważyć u pacjentów z niecałkowitym uszkodzeniem rdzenia kręgowego w celu zmniejszenia nasilenia bólu neuropatycznego (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: silna). • Opcje C Toksynę botulinową A można rozważyć w leczeniu bólu neuropatycznego poniżej poziomu NP (ang. „below-level NP”): po urazie rdzenia kręgowego, przy wstrzyknięciu zlokalizowanym w okolicy maksymalnego bólu (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: słaba). Stymulacja przezczaszkowa prądem stałym

¹ Autorzy wytycznych wspominają o istnieniu oddzielnych wytycznych DGN dotyczących neuralgii nerwu trójdzielnego, lecz nie wskazano danych bibliograficznych. Analitycy Agencji nie odnaleźli przytaczanych wytycznych, z tego względu nie zostały one opisane w niniejszym opracowaniu. W wytycznych DGN 2020 wspomniano jedynie, że karbamazepina jest nadal lekiem pierwszego wyboru w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>lub kombinacja iluzji wizualnej z przezczaszkową stymulacją prądem stałym mogą być rozważone w redukcji bólu neuropatycznego (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: słaba).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcje D <p>Kannabinoidy można rozważyć w leczeniu bólu neuropatycznego u osób z urazem rdzenia kręgowego (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: słaba). Przeszkórna elektryczna symulacja nerwów lub procedura strefy wejścia korzenia grzbietowego (ang. dorsal root entry zone, DREZ) mogą być rozważone w redukcji intensywności bólu neuropatycznego (poziom dowodów: niski, siła rekomendacji: słaba). Oksykodon może być stosowany w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Rekomendacje przeciwko stosowaniu w przedmiotowej populacji (wykazano brak efektu lub korzyści): lewetyracetamu lub meksyletyny (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna).</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> Wytyczne są konsensusem ekspertów w oparciu o podejście GRADE.</p>
EAN 2021 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłych stanów zapalnych w poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku bólu neuropatycznego należy rozważyć trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pregabalinę, gabapentynę lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-noradrenaliny (duloksetynę lub wenlafaksynę) jako leczenie pierwszej linii. <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
DGN 2020 (Niemcy)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia bólu neuropatycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszym wyborem do leczenia farmakologicznego są: leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna/pregabalina) oraz tri- i tetracykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-/norepinefryny – duloksetyna (jednak duloksetyna w Niemczech jest dopuszczona do leczenia tylko neuropatii cukrzycowej). • W przypadku zmian ogniskowych nerwów miejscowo lidokaina (5%) i plastry kapsaicyny (8%) są skuteczne i powinny być preferowane ze względu na mniejsze skutki uboczne. • Opioidy są skuteczne, ale należy zwrócić uwagę na ich skutki uboczne i potencjalne uzależnienie. Opioidy o wysokiej sile działania, a także o niskiej sile działania (tramadol), które dodatkowo działają na endogenne hamowanie bólu zstępującego, mogą być zalecane jako leki trzeciego wyboru. • Karbamazepina i okskarbazepina nie mogą być ogólnie zalecane w przypadku bólu neuropatycznego z powodu ograniczonych dowodów i częstych skutków ubocznych, ale mogą być rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku. Należy wziąć pod uwagę działania niepożądane, zwłaszcza hiponatremię i interakcję z innymi lekami (karbamazepina). • Lamotrygina nie może być ogólnie zalecana z powodu braku danych, chociaż istnieją dowody z mniejszych badań na jej wpływ na neuropatię w przebiegu HIV i ból ośrodkowy. • Przydatne może być połączenie leków, ze względu na potencjalne zmniejszenie indywidualnych dawek i efekty synergiczne. <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
GSMS 2019 (Niemcy)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia bólu u osób z urazem rdzenia kręgowego</p> <p><u>Zalecenia dotyczące wybranych substancji w terapii bólu neuropatycznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia: pregabalina i gabapentyna (silna rekomendacja) • II linia leczenia: duloksetyna i amitryptylina (sugerowana rekomendacja). Amitryptylina tylko w przypadku współistniejącej depresji, ze względu na skutki uboczne. • III linia leczenia: tramadol (otwarta rekomendacja), oksykodon i lamotrygilina (otwarta/brak rekomendacji) • IV linia leczenia: wenflaksyna (brak rekomendacji/rekomendacja przeciwko) <p>Negatywna rekomendacja: lewetyracetam, meksyletyna</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Silna rekomendacja („we recommend”): oparta na przynajmniej jednej metaanalizie lub jednym RCT dobrej jakości; Sugerowana rekomendacja („we suggest”): brak RCT, dobrze przeprowadzone badanie CT; Otwarta rekomendacja („may be considered”): opinia ekspertów, towarzystw; Brak rekomendacji („unclear”): brak jednoznacznych danych</p>
NAPC 2021 (Wielka Brytania)	<p>Zalecenia dotyczące leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku bólu neuropatycznego należy zaoferować do wyboru: amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę lub pregabalinę jako leczenie wstępne. Po 6-8 tygodniach należy sprawdzić efekty leczenia. • Jeśli początkowe leczenie nie jest skuteczne lub nie jest tolerowane, należy zaoferować jeden z pozostałych 3 leków i rozważyć zamianę ponownie, jeśli drugi lek jest również nieskuteczny lub nietolerowany. • Jeśli powyższe leczenie jest skuteczne należy je kontynuować.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli powyższe leczenie nie jest skuteczne należy rozważyć zastosowanie: nortryptyliny (stosować tylko wtedy, gdy amitryptylina jest skuteczna, ale nie tolerowana, badanie po 6-8 tyg.), tramadolu (należy rozważyć tylko wtedy, gdy leczenie doraźne jest potrzebne, badanie po 4 tyg.), krem z kapsaicyną 0,075% (na zlokalizowany ból w neuralgii półpaścowej) <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p>
Neuralgie	
DHS 2020 (Dania)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dolegliwości bólowych głowy i twarzy</p> <p><u>Leki w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (w publikacji nie określono o jakiej etiologii – komentarz analityka Agencji)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Karbamazepina lub okskarbazepina – leczenie pierwszego wyboru. Można stosować gabapentynę, pregabalinę i lamotryginę jako dodatek do terapii lub w monoterapii, jeśli leki w pierwszej linii leczenia nie są tolerowane. Toksyna botulinowa A może być skuteczna i należy do leczenia specjalistycznego. <p>Ze względu na nieprzewidywaną częstotliwość i intensywność bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego dawkowanie powinno być uzależnione od poziomu bólu.</p> <p>Przy całkowitym braku bólu trwającym dłużej niż 1 miesiąc, zaleca się odstawianie leków poprzez zmniejszenie: karbamazepiny o 100 mg lub gabapentyny o 300 mg co 7-14 dni (lub porównywalne dawki innych leków).</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p>
EDF_EADV 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia neuralgii półpaścowej i popółpaścowej</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku bólu neuropatycznego zalecane jest dodatkowe leczenie z podwyższonymi dawkami leków przeciwpadaczkowych (gabapentyny lub pregabaliny). W razie potrzeby można dołączyć leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylinę). Powyższe leki nie są dopuszczone do leczenia ostrego półpaśca jako bólu towarzyszącego. Jednak silny ból na początku choroby zwykle ma również składnik neuropatyczny (silna rekomendacja, 100 % konsensusu). Jeśli ból neuropatyczny nie ustępuje odpowiednio po leczeniu w oparciu o drabinę przeciwbólową WHO, zaleca się modyfikację schematu leczenia po 2–4 tygodniach (silna rekomendacja, 100 % konsensusu). W takich przypadkach można zalecić dodanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptylinę); w przypadku bólu miejscowego i po zagojeniu zmian skórnych mogą być zalecane plastry z kapsaicyną lub lidokainą (sugerowana rekomendacja, 100 % konsensusu). <p><u>Siła rekomendacji:</u> Silna rekomendacja za: zalecana na korzyść interwencji „is recommended”; Sugerowana rekomendacja: może być zalecana na korzyść interwencji „may be recommended”; Otwarta rekomendacja: niejednoznaczna „may be considered”; Silna rekomendacja przeciwko: nie zaleca, przeciwko interwencji „cannot be recommended”</p>
EHF 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia bólu głowy</p> <p><u>Leki w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (w publikacji nie określono o jakiej etiologii – komentarz analityka Agencji)</u></p> <p>Leczeniem pierwszego rzutu jest leczenie przeciwpadaczkowe. Doraźne terapie (opioidy lub inne środki przeciwbólowe) nie mają miejsca w leczeniu, ponieważ ataki są bardzo krótkotrwałe.</p> <p>W pierwszej linii zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karbamazepina 200–2400 mg dziennie i okskarbazepina 600–2400 mg na dobę. Leki te zmniejszają skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wywołać hiponatremię (zwłaszcza okskarbazepina, zalecane regularne monitorowanie, mogą wywoływać osteoporozę podczas długotrwałego leczenia). <p>W drugiej linii leczenia zalecane są (w monoterapii lub w terapii skojarzonej):</p> <ul style="list-style-type: none"> Gabapentyna 600–3600 mg na dobę; Pregabalina 150–600 mg na dobę; Lamotrygina 200-1000 mg dziennie (konieczne bardzo powolne zwiększanie dawki). <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p>
CASP 2021 (Chiny)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego za pomocą leków kanału jonowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Spośród antagonistów kanału sodowego: karbamazepina i okskarbazepina są pierwszym wyborem w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (w publikacji nie określono o jakiej etiologii – komentarz analityka Agencji). Karbamazepina może być również stosowana w drugiej linii leczenia innych bóli neuropatycznych, tj. neuralgii popółpaścowej. Lidokaina jest zalecana głównie w leczeniu nerwów regionalnych. Spośród modulatorów kanału wapnia: zalecana jest gabapentyna i pregabalina w leczeniu bólu neuropatycznego w pierwszej linii. Gabapentyna jest powszechnie stosowana w neuralgii

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>półpaścowej, bólu nowotworowym i neuralgii nerwu trójdzielnego. Pregabalina ma dobry wpływ na leczenie neuralgii popółpaścowej, fibromialgii i innych.</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>NAPC 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku neuralgii nerwu trójdzielnego należy zaoferować karbamazepinę. Po 6-8 tygodniach należy sprawdzić efekty leczenia. • Jeśli powyższe leczenie nie jest skuteczne należy zgłosić pacjenta na konsultację specjalistyczną. • Jeśli powyższe leczenie jest skuteczne należy je kontynuować i regularnie sprawdzać efekty leczenia. <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p>

Skróty: ASPN – The American Society of Pain and Neuroscience; CASP – Chinese Association for the Study of Pain; DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (the German Society of Neurology); EDF – European Dermatology Forum; EADV – European Academy of Dermatology and Venereology; EHF – European Headache Federation; GSMS – German-Speaking Medical Society; NAPC – Nottinghamshire Area Prescribing Committee

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu. W leczeniu neuralgii i bólu neuropatycznego, w tym związanego z nowotworem, urazem rdzenia kręgowego, poliradikuloneuropatią demielinizacyjną wymieniane są: amitryptylina, pregabalina, gabapentyna (najczęściej w pierwszej linii), oksakarbazepina, tramadol, lamotrygina, duloksetyna, wenflaksyna, oksykodon, kannabinoidy, lidokaina, kapsaicyna. Karbamazepina jest zalecana w leczeniu bólu neuropatycznego w niemieckich wytycznych z 2020 roku (DGN 2020). W leczeniu neuralgii karbamazepina jest rekomendowana w I linii leczenia w wytycznych europejskich EHF 2019, duńskich DHS 2020, brytyjskich NAPC 2021 i chińskich CASP 2021.

Odnaleziono także zaktualizowane wytyczne NICE z 2020 r., NCCN z 2022 r. w których nie było dodatkowych informacji w stosunku do tych przedstawionych w raporcie z 2019 r.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Neuralgia i ból neuropatyczny

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających karbamazepinę w leczeniu neuralgii i bólu neuropatycznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.04.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.04.2019 r. (Embbase) i 12.04.2019 r. (Medline, Cochrane), tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.19.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z neuralgią i bólem neuropatycznym – wskazania inne niż określone w ChPL (tj. wskazania określone w ChPL: idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego lub nerwu językowo-gardłowego, nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego, ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej).

Interwencja: karbamazepina (postać doustna – tabletki lub zawiesina).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji (najpierw szukano badań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych, a w przypadku ich nieodnalezienia – badań pierwotnych).

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

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego (Ling 2022, Tong 2021, Liampas 2020) oraz 3 dotyczące neuralgii (Peterson-Houle 2021, Do 2020, Yin 2022).

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego opracowania

Badanie	Metodyka	Wyniki
Ból neuropatyczny		
<p>Ling 2022</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: National Key Research and Development Program of China (2017YFA01054 03).</p>	<p>Przeгляд systematyczny z meta-analizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Cochrane, Embase i Web of Science (do 21.02.2021 r.). Włączano publikacje w każdym języku.</p> <p>P: pacjenci powyżej 18 r.ż. po urazie rdzenia kręgowego, z bólem neuropatycznym (ang. neuropathic pain, NP);</p> <p>I: nie określono;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: punkty końcowe związane ze skutecznością (wg standardowej skali w 4 tyg.) i bezpieczeństwem;</p> <p>S: pojedynczo lub podwójnie zaślepienie RCT</p>	<p>Do przeglądu włączono 20 RCT, w których oceniano 11 leków, w tym karbamazepinę (CBZ) (1 badanie, Salinas 2012).</p> <p>W badaniu Salinas 2012 (RCT z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, N=46) wykazano, że karbamazepina nie zmniejszała częstości występowania lub intensywności ogólnego NP w dłuższej perspektywie (wynik: po 1 mies. terapii, u 2 pacjentów stosujących CBZ vs. 8 pacjentów otrzymujących placebo raportowano umiarkowany/ intensywny ból. Wczesne zastosowanie CBZ zmniejszało przypadki NP po miesiącu terapii, ale nie wykazano poprawy po 3 oraz 6 miesiącach terapii).</p> <p>Autorzy przeglądu przedstawili rankingi dla wszystkich 11 badanych leków opartych na wartościach SUCRA* (ang. Surfaces under the cumulative ranking curve) dla punktów pierwszorzędowych i drugorzędowych. W rankingu skuteczności łagodzenia bólu po 4 tygodniach BTX-A zajęła pierwsze miejsce, następnie ketamina, amitryptylina, lamotrygina, pregabalina, duloksetyna, gabapentyna, tramadol, lewetyracetam, karbamazepina, i kannabinoidy. Ranking bezpieczeństwa SUCRA oparty na częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono następująco: lamotrygina, BTX-A, lewetyracetam, amitryptylina, gabapentyna, ketamina, karbamazepina, kannabinoidy, pregabalina, tramadol, i duloksetyna.</p> <p>W podsumowaniu autorzy przeglądu wskazali, że BTX-A, gabapentyna, pregabalina, amitryptylina, ketamina, lamotrygina, i duloksetyna były skuteczne w leczeniu NP po urazie rdzenia kręgowego. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy 11 porównywanymi lekami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, lecz lamotrygina i gabapentyna powodowała mniej skutków ubocznych i miała lepszą skuteczność w łagodzeniu objawów psychicznych lub związanych ze snem spowodowanych przez NP. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy lamotryginą, amitryptyliną i gabapentyną, ale ich skuteczność była wyższa w porównaniu z karbamazepiną i kannabinoidami. Tramadol, lewetyracetam, karbamazepina i kannabinoidy nie mogą być zalecane ze względu na gorsze bezpieczeństwo lub skuteczność.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: najważniejszymi ograniczeniami przeglądu Ling 2022 są: włączenie tylko jednego badania, w którym oceniano karbamazepinę, każda pozycja w ocenie włączonych badań wg Cochrane została oceniona jako niska, niejasna lub o wysokim ryzyku stronniczości oraz przedstawienie wyników w sposób bardzo ogólny.</p>
<p>Tong 2021</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>	<p>Przeгляд systematyczny z meta-analizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed i Cochrane, Embase (do 31.08.2020 r.). Ponadto przeszukano referencje wszystkich odnalezionych badań, czasopism, abstraktów konferencyjnych, stronę Światowej Organizacji Międzynarodowych Rejestrów Badań Klinicznych.</p> <p>P: pacjenci powyżej 18 r.ż. po urazie rdzenia kręgowego, z bólem neuropatycznym (ang. neuropathic pain, NP);</p> <p>I: gabapentyna i pregabalina;</p> <p>C: nie określono;</p>	<p>Do przeglądu włączono 8 RCT, w których zbadano 4 interwencje (pregabalinę, gabapentynę, karbamazepinę i amitryptylinę). Karbamazepinę oceniano w 1 RCT porównującym karbamazepinę z pregabalina (Yang 2020).</p> <ul style="list-style-type: none"> Yang 2020 (Chiny, N=86) – czas obserwacji: 4 tyg.; interwencja: pregabalina (N=43) vs CBZ (N=43); dawkowanie CBZ: 1–3 mg, doustnie 2 razy dziennie; wynik VAS w grupie pregabaliny: 2,53 ±0,68, w grupie karbamazepiny: 3,71 ±0,92, p <0,001. <p>Autorzy przeglądu wykazali, że dla pacjentów z bólem neuropatycznym związanym z urazem rdzenia kręgowego, pregabalina była najskuteczniejsza w łagodzeniu bólu, podczas gdy gabapentyna miała lepszy profil bezpieczeństwa. Na podstawie intensywności bólu po zabiegu, kolejność leków pod względem skuteczności od najwyższej do najniższej była następująca: pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, karbamazepina i placebo. Na podstawie odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, kolejność leków pod względem profilu bezpieczeństwa była następująca: pregabalina, amitryptylina, karbamazepina, gabapentyna i placebo.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: najważniejszymi ograniczeniami przeglądu Ling 2022 są: włączenie tylko jednego badania, w którym oceniano karbamazepinę. Autorzy przeglądu zaznaczyli, że karbamazepinę opisano tylko w jednym badaniu i biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką liczbę pacjentów nie przeprowadzono dalszych analiz dotyczących</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>O: punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem;</p> <p>S: RCT i badania obserwacyjne; włączano badania, które obejmowały minimum 10 pacjentów.</p>	<p><i>jej skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki tegoż badania przedstawiono w sposób bardzo ogólny (m. in. brakuje informacji o zaślepieniu).</i></p>
<p>Liampas 2020</p> <p>Autorzy publikacji: Andreas Liampas, Nikolaos Velidakis, Tiffany Georgiou, Athina Vadalouca, Georgios M Hadjigeorgiou, Georgios Tsivgoulis, Giustino Varrassi i Panagiotis Zis są członkami redakcji czasopisma</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazie PubMed (do 30.11.2019 r.); Włączano publikacje tylko w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci z centralnym bólem po udarze (ang. central post-stroke pain, CPSP);</p> <p>I: lekowe i nielekowe;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: pierwszorzędowy punkt końcowy związany ze skutecznością (zmniejszenie bólu);</p> <p>S: RCT i badania obserwacyjne; włączano badania, które obejmowały minimum 10 pacjentów.</p>	<p>Do przeglądu włączono 69 publikacji, z czego wymieniając karbamazepinę odniesiono się tylko do jednej publikacji (Leijon 1989).</p> <p>Autorzy przeglądu wykazali, że centralny ból po udarze dotyka 11% pacjentów po udarze, z czego u ponad 50% pacjentów, centralny ból po udarze wystąpi w pierwszym miesiącu po udarze.</p> <p>Leijon 1989: RCT podwójnie zaślepienie, III fazy, porównujące skuteczność w działaniu przeciwbólowym amitryptyliny i karbamazepiny w porównaniu z placebo u pacjentów z CPSP (N = 15), ale bez objawów depresji. W badaniu wykazano, że tylko amitryptylina generowała statystycznie istotną redukcję bólu w porównaniu z placebo.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: najważniejszymi ograniczeniami przeglądu Liampas 2020 jest fakt, że karbamazepinę wymieniono jedynie na podstawie jednego badania (Leijon 1989) oraz przedstawiono wyniki w sposób bardzo ogólny.</p>
Neuralgia		
<p>Peterson-Houle 2021</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Cochrane, Embase i Web of Science (do 02.07.2021 r.). Włączano publikacje w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci dorośli z neuralgią nerwu trójdzielnego (TN, ang. trigeminal neuralgia);</p> <p>I: Wszelkie leki z wyjątkiem ziół, kannabinoidów, elektrycznej stymulacji nerwów, fizjoterapia i toksyny botulinowej; wszystkie podania (podskórne, donosowe, lub blokada nerwów)</p> <p>C: placebo;</p> <p>O: pierwszorzędowe: intensywność bólu; drugorzędowe: poprawa intensywności TN</p>	<p>Do przeglądu włączono 8 publikacji porównujących leki z placebo. Wszystkie RCT były podwójnie zaślepienie. 7 było kontrolowanymi placebo badaniami krzyżowymi, a 1 było placebo-kontrolowanym RCT fazy 2a. Karbamazepinę oceniano w 2 badaniach (Campbell 1966, Rockiff 1966).</p> <p>W badaniu Campbell 1966 pacjenci otrzymujący doustnie karbamazepinę wykazali znaczną poprawę w redukcji intensywności bólu o -32% w porównaniu z placebo (p < 0,001), lecz autorzy przeglądu stwierdzili, że potrzebne są dalsze badania dla karbamazepiny, ponieważ tylko jedno badanie wykazało jej skuteczność.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: w przeglądzie nie wskazano, które z włączonych badań dotyczyły klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego i przedstawiono wyniki ogólnie dla neuralgii nerwu trójdzielnego (bez podziału na postać klasyczną i idiopatyczną).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>w procentach; jakość bólu TN; wpływ leku na liczbę wyzwoleń bólowych, przeczulicę bólową, liczbę napadów, czas do niepowodzenia leczenia, preferencje pacjenta, jakość życia i działania niepożądane;</p> <p>S: RCT.</p>	
<p>Do 2020</p> <p>Konflikt interesów: brak danych</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, CINAHL, Embase i ClinicalTrials.gov (do 07.05.2020 r.). Włączano publikacje w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci z nietypowym bólem twarzy (AFP, ang. atypical facial pain), neuralgią twarzą lub bólem zatok (wykluczono badania, w których badani byli pacjenci z bólem ustno-twarzowym, bólem twarzy i zatok z powodu zapalenia zatok, fibromialgii, wtórnego nerwobólu twarzy, zaburzeń stawu skroniowo-żuchwowego, migren i bólów głowy);</p> <p>I: farmakologiczne interwencje neuromodulujące;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: jakościowa lub ilościowa redukcja objawów;</p> <p>S: badania kliniczno-kontrolne, kohortowe, otwarte i RCT.</p>	<p>Do analizy jakościowej włączono 73 publikacje, a do analizy ilościowej 29 publikacji. Wśród włączonych badań, 45 stanowiły niekontrolowane badania obserwacyjne, a 29 RCT. Wszystkie włączone badania obejmowały łącznie 2 807 uczestników. Średnie okresy obserwacji wahały się od 1 tygodnia do 16 lat. Najczęściej przedmiotem badania była TN lub jej warianty (88,1%, 2 473 pacjentów), a następnie przewlekłe bóle twarzy typu napięciowego (7,8%, 218 pacjentów) i AFP (3,1%, 86 pacjentów).</p> <p>Oceniono 24 terapie. Karbamazepina była najczęstszą interwencją badaną w 19 badaniach obserwacyjnych i 9 RCT (Nicol 1969, Lindstrom 1986, Farago 1987, Lemos 2010, Verma 2014, Khuankaew 2018; jako komparator: Vilming 1986, Lechin 1989, Shaikh 2010), w tym 5 badań dotyczyło tylko idiopatycznej TN (Nicol 1969, Lindstrom 1986, Lemos 2010, Verma 2014), a pozostałe ogólnej TN. Poniżej przedstawiono opis badań dotyczących TN (pominięto opis badań dotyczących idiopatycznej TN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Khuankaew 2018 (TN, N=30) – interwencja: CBZ 200–1,000 mg + CoQ10 300 mg vs CBZ 200–1,000 mg; czas obserwacji: 60 dni; wynik: redukcja w skali VAS w 60 dniu (dla interwencji: 11/37 doskonała odpowiedź, 16/37 dobra odpowiedź, 4/37 słaba odpowiedź i 6/37 brak zmian); nie raportowano profilu bezpieczeństwa; • Shaikh 2011 (TN typ 1 i 2, N=21) – interwencja: Lamotrygina 50–200 mg vs CBZ 300–1,200 mg; czas obserwacji: 83 dni; wynik: redukcja w skali VAS i VRS w 40 dniu: zastosowanie CBZ przyniosło korzyści (złagodzenie NP) u znaczącej liczby pacjentów 19/21; AE (dla CBZ) – redukcja w RBC (5/21), niższe poziomy globulin (1/21); • Lechin 1989 (TN, N=48) – interwencja: imozyd 4–12 mg vs CBZ 300–1,200 mg; czas obserwacji: 24 tyg.; wynik: klasyfikacja stopnia bólu (0 do 6) w 10 tygodniu: CBZ % redukcja stopnia bólu: 49,7% ± SD 19,3%; • Farago 1987 (TN, N=24) – interwencja: analog CBZ GP 47680 200–300 mg, GP 47779 200 mg; czas obserwacji: 1-2 lata; wynik: klasyfikacja efektu leczenia na cztery grupy w okresie 3,5–11 miesięcy: dobry (1), umiarkowany (2), nieodpowiedni (3), wzrost częstotliwości i intensywności (4): określono efekt leczenia CBZ jako średni; • Vilming 1986 (TN, N=12) – interwencja: tizanidyna 18 mg vs CBZ 900 mg; czas obserwacji: 21 dni; wynik: redukcja w skali VAS w 21 dniu: CBZ: 2/6 brak skuteczności; 4/6 bardzo dobra skuteczność. <p>Autorzy przeglądu wykazali, że karbamazepina jest lekiem przeciwdrgawkowym o długotrwałym działaniu uznanym za terapię pierwszego rzutu w leczeniu TN. Wyniki na podstawie 9 RCT oceniających karbamazepinę określono jako heterogeniczne (odsetek pacjentów osiągających złagodzenie objawów, wyniki VAS, wyniki NRS, odsetek zmniejszenia stopnia bólu i twarzy w skali Wong-Baker). Karbamazepina wykazywała dobrą lub doskonałą kontrolę bólu w większości przypadków z TN, chociaż istotność statystyczna nie była zawsze raportowana. Nowsze badania obserwacyjne wykazały zmniejszenie bólu mierzonego za pomocą skali VAS. Jednak kohorty pacjentów z AFP i innymi nerwobólami twarzy w dużej mierze nie reagowały na karbamazepinę. Karbamazepina wykazuje wysokie ryzyko poważnych skutków ubocznych, i związanych z tym przerwaniem leczenia z powodu nieprawidłowości hematologicznych lub wysypek skórnych.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: do przeglądu włączano badania dotyczące różnych typów neuralgii nerwu trójdzielnego i przedstawiono wyniki ogólnie dla neuralgii nerwu trójdzielnego (bez podziału na postać klasyczną i idiopatyczną).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Yin 2022</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: National Key Research and Development Program of China (2019YFC1709700), the National Natural Science Foundation of China (81590951, 82004486 i 81973961), Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (20ZDYF1199, 2019YFS0081)</p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Cochrane, Embase i Web of Science, Chinese National Knowledge Infrastructure, Chinese Biomedical Literature Database, CQVIP Database, Wanfang Database, Allied and Alternative Medicine Database (do 01.08.2021 r.). Włączano publikacje w języku angielskim i chińskim.</p> <p>P: pacjenci z neuralgią pierwotną nerwu trójdzielnego (PTN ang. primary trigeminal neuralgia) – wszystkie rodzaje PTN, w tym klasyczna i idiopatyczna TN;</p> <p>I: akupunktura w monoterapii lub leczenie alternatywne;</p> <p>C: placebo i medycyna konwencjonalna (karbamazepina, dawkowanie karbamazepiny dobrze udokumentowane);</p> <p>O: pierwszorzędowy punkt końcowy: ulga w bólu (wg skali VAS i NRS); drugorzędowe punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa;</p> <p>S: RCT.</p>	<p>Do przeglądu włączono 58 RCT liczących w sumie 4 126 uczestników. W uwzględnionych badaniach czas trwania leczenia wahał się od 10 dni do 90 dni (średnio 20-30 dni). Karbamazepina (w monoterapii lub w skojarzeniu) jako komparator była oceniana w większości badań. Średnia dzienna dawka karbamazepiny wynosiła między 0,3 i 0,8 g.</p> <p>Metaanaliza wykazała, że pięć metod akupunktury przewyższało medycynę konwencjonalną (karbamazepinę) pod względem nasilenia bólu i szybkości odpowiedzi z jednoczesnym bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Elektroniczna akupunktura w połączeniu z akupunkturą manualną okazała się najskuteczniejszą terapią dla pacjentów z PTN. Jednak autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że większość dowodów została oceniona jako krytycznie niska.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: do przeglądu włączano badania dotyczące różnych typów neuralgii nerwu trójdzielnego i przedstawiono wyniki ogólnie dla neuralgii nerwu trójdzielnego (bez podziału na postać klasyczną i idiopatyczną). Ponadto, wyniki badań przedstawiono w sposób bardzo ogólny, wskazując jedynie na wyższość akupunktury nad komparatorami (w tym karbamazepiną) w redukcji intensywności bólu.</p>

Skróty: CBZ – karbamazepina; CPSP – centralny ból po udarze (ang. central post-stroke pain); IASP – International Association for the Study of Pain; N – liczba pacjentów w grupie/badaniu; NP – ból neuropatyczny (ang. neuropathic pain); NRS – Numerical rating scale; p – poziom istotności statystycznej; RCT – randomizowane badanie kliniczne; TN – neuralgia nerwu trójdzielnego (ang. trigeminal neuralgia); PLC – placebo; PTN – neuralgia pierwotna nerwu trójdzielnego (ang. primary trigeminal neuralgia); SCI – uraz rdzenia kręgowego (ang. spinal cord injury); SSRIs – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors); SUCRA – Surfaces under the cumulative ranking curve; VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale), WRS – werbalna skala oceny (ang. verbal rating scale);

*Powierzchnie pod krzywą rankingu (SUCRA) i średnie rangi zostały użyte do uszeregowania leków w odniesieniu do każdego punktu końcowego. Obszar pod skumulowanym prawdopodobieństwem rankingu pozwolił ocenić każdą interwencję jako potencjalne najlepsze leczenie. Wyższe wyniki SUCRA wykazały lepszą skuteczność lub bezpieczeństwo

3.2. Podsumowanie

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego (Ling 2022, Tong 2021, Liampas 2020) oraz 3 dotyczące neuralgii (Peterson-Houle 2021, Do 2020, Yin 2022).

W ocenie stosowania karbamazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego w przeglądzie Ling 2022 wykazano, że BTX-A, ketamina, amitryptylina, lamotrygina, pregabalina, duloksetyna, gabapentyna, tramadol, lewetyracetam były skuteczniejsze w leczeniu NP po urazie rdzenia kręgowego w porównaniu do CBZ, lecz CBZ miała lepszy profil bezpieczeństwa niż kannabinoidy, pregabalina, tramadol, i duloksetyna. W przeglądzie Liampas 2020 także na podstawie jednego badania (Leijon 1989) porównującego skuteczność w działaniu przeciwbólowym amitryptyliny i karbamazepiny u pacjentów z centralnym bólem po udarze wspomniano jedynie, że tylko amitryptylina generowała statystycznie istotną redukcję bólu w porównaniu z placebo. W przeglądzie Tong 2021 skuteczność CBZ w redukcji bólu neuropatycznego związanego z urazem rdzenia kręgowego określono jako niższą od pregabaliny, gabapentyny i amitryptyliny, lecz wyższą w porównaniu do placebo. Porównano także profil bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych: więcej pacjentów stosujących pregabalinę i amitryptylinę przerwało leczenie, natomiast mniej stosujących gabapentynę i placebo w stosunku do karbamazepiny.

W ocenie stosowania karbamazepiny w leczeniu neuralgii w przeglądzie Peterson-Houle 2021 wskazano na skuteczność CBZ w porównaniu z placebo w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (redukcja intensywności bólu o 32%). W przeglądzie Do 2020 wykazano, że karbamazepina wykazywała dobrą lub doskonałą kontrolę bólu w większości przypadków z TN, chociaż istotność statystyczna nie była zawsze raportowana. W przeglądzie Yin 2022 wykazano wyższą skuteczność akupunktury nad karbamazepiną.

Ograniczenia poszczególnych przeglądów wskazano w rozdziale 3.2. niniejszego opracowania przy opisie wyników. W większości przedstawionych przeglądów systematycznych wśród badań włączonych tylko pojedyncze publikacje dotyczyły karbamazepiny, a wyniki badań przedstawiano w sposób bardzo ogólny. Ponadto, w opracowaniu Liampas 2020 wykonano przegląd tylko w jednej bazie informacji naukowej (PubMed).

W poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.19.2019) dla karbamazepiny odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego i 3 dotyczące neuralgii. W ocenie stosowania karbamazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego wskazano na skuteczność CBZ w redukcji średniego wyniku w skali VAS, w łagodzeniu i opóźnieniu narastania bólu, w leczeniu bolesnych parestezji w obszarze nerwu biodrowo-pachwinowego. W ocenie stosowania karbamazepiny w leczeniu neuralgii wskazano na wyższą skuteczność CBZ w porównaniu z placebo i lamotryginą w leczeniu klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego, porównywalną z okskarmazepiną skuteczność w redukcji ataków bólu, z zaznaczeniem większej tolerancji i mniejszego potencjału do interakcji międzylekowych dla okskarmazepiny. Natomiast wykazano niższą skuteczność CBZ w porównaniu do pimozydu i skojarzenia ropiwakainy z CBZ.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Do 2020	Do TM. Et al. (2020) Neuromodulators for Atypical Facial Pain and Neuralgias: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Laryngoscope</i> , 131:1235–1253, 2021, DOI: 10.1002/lary.29162
Liampas 2020	Liampas A. et al. (2020) Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Adv Ther</i> 37, 3278–3291 (2020), https://doi.org/10.1007/s12325-020-01388-w
Ling 2022	Ling H-Q. et al. (2022) Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. <i>Front. Neurol.</i> 13:818522. doi: 10.3389/fneur.2022.818522
Peterson-Houle 2021	Peterson-Houle GM, et al. (2021) Efficacy of medications in adult patients with trigeminal neuralgia compared to placebo intervention: a systematic review with meta-analyses <i>J Dent Anesth Pain Med</i> 2021 October; 21(5): 379-396, https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.5.379
Tong 2021	Tong Ch. Et al. (2021) Pregabalin and Gabapentin in Patients with Spinal Cord Injury-Related Neuropathic Pain: A Network Meta-Analysis, <i>Pain Ther</i> (2021) 10:1497–1509, https://doi.org/10.1007/s40122-021-00302-8
Yin 2022	Yin Z. et al. (2022) Acupuncture Methods for Primary Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2022</i> , Article ID 3178154, 26 pages, https://doi.org/10.1155/2022/3178154

Rekomendacje kliniczne

ASPN 2022	The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain, <i>Journal of Pain Research</i> 2021:14 2139–2164
CanPainSCI WG 2022	Loh E, et al., The CanPain SCI clinical practice guidelines for rehabilitation management of neuropathic pain after spinal cord injury: 2021 update, <i>Spinal Cord</i> ; https://doi.org/10.1038/s41393-021-00744-z
CASP 2021	Xiao H et al. CASP consensus on ion channel drugs, Expert consensus of the Chinese Association for the Study of Pain on ion channel drugs for neuropathic pain, <i>World J Clin Cases</i> 2021 March 26; 9(9): 2100-2109, DOI: 10.12998/wjcc.v9.i9.2100
DGN 2020	Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie), Schlereth Neurological Research and Practice (2020) 2:16, https://doi.org/10.1186/s42466-020-00063-3
DHS 2020	Schytz et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020, <i>The Journal of Headache and Pain</i> (2021) 22:22 https://doi.org/10.1186/s10194-021-01228-4
EAN 2021	Van den Bergh P.Y.K., et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision, <i>Eur J Neurol.</i> 2021;28:3556–3583, DOI: 10.1111/ene.14959
EDF_EADV 2020	Gross GE, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia, <i>Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft</i> 2020, <i>JDDG </i> 1610-0379/2020/1801
EHF 2019	Steiner TJ, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition), <i>The Journal of Headache and Pain</i> volume 20, Article number: 57 (2019)
GSMS 2019	Franz s, et al. Management of pain in individuals with spinal cord injury: Guideline of the German-Speaking Medical Society for Spinal Cord Injury, <i>GMS German Medical Science</i> 2019, Vol. 17, ISSN 1612-3174
NAPC 2021	Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care, Nottinghamshire Area Prescribing Committee, Last reviewed: 19/08/2021, V4.2
NCCN 2022	Adult Cancer Pain, <i>Clinical Practice Guidelines in Oncology</i> , <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2022, ver 1.2022 – January 19, 2022

NICE 2020 National Institute for Health and Care Excellence, Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings, 20.11.2013 (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2020)

Pozostałe publikacje

OT.4321.19.2019 Amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nr OT.4321.19.2019, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Data ukończenia: 5 czerwca 2019 r.

ORP 174/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej carbamazepinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: neuralgia i ból neuropatyczny inne niż określone w ChPL

Obwieszczenie MZ – 20.04.2022 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających karbamazepinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
karbamazepina								
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,33	14,31	10,34	ryczałt	7,17
Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	9,99	10,49	13,47	10,34	ryczałt	6,33
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	9,99	10,49	13,47	10,34	ryczałt	6,33
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	11,75	12,34	15,82	12,41	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	19,53	20,51	25,32	20,69	ryczałt	7,83
Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	11,82	12,41	16,39	15,52	ryczałt	4,07
Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	23,63	24,81	31,03	31,03	ryczałt	3,20
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	6,48	6,80	9,21	8,22	ryczałt	4,19
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	15,12	15,88	20,56	20,56	ryczałt	3,20
Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	9,72	10,21	13,19	10,34	ryczałt	6,05
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	11,73	12,32	15,80	12,41	ryczałt	6,59
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,33	14,31	10,34	ryczałt	7,17

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

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	14 and 15	5097
#17	limit 16 to yr="2019 -Current"	<u>617</u>

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2022 r., data odcięcia: 12.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1848
#2	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1848
#3	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1848
#4	(neuralgi*)	3281
#5	(neuropathic pain*)	4406
#6	(Paroxysmal Nerve Pain OR Nerve Pain, Paroxysmal OR Pain, Paroxysmal Nerve OR Pains, Paroxysmal Nerve OR Paroxysmal Nerve Pains OR Nerve Pains, Paroxysmal OR Iliohypogastric Nerve Neuralgias OR Neuralgias, Iliohypogastric Nerve OR Nerve Neuralgias, Iliohypogastric OR Neuralgia, Iliohypogastric Nerve OR Iliohypogastric Nerve Neuralgia OR Nerve Neuralgia, Iliohypogastric OR Nerve Pain OR Pain, Nerve OR Pains, Nerve OR Nerve Pains OR Supraorbital Neuralgia OR Supraorbital Neuralgias OR Neuralgia, Supraorbital OR Neuralgias, Supraorbital OR Ilioinguinal Neuralgia OR Neuralgias, Ilioinguinal OR Neuralgia, Ilioinguinal OR Ilioinguinal Neuralgias OR Atypical Neuralgia OR Neuralgias, Atypical OR Atypical Neuralgias OR Neuralgia, Atypical OR Perineal Neuralgia OR Perineal Neuralgias OR Neuralgia, Perineal OR Neuralgias, Perineal OR Stump Neuralgias OR Stump Neuralgia OR Neuralgias, Stump OR Neuralgia, Stump OR Pain, Neuropathic OR Neuropathic Pain OR Pains, Neuropathic OR Neuropathic Pains OR Neuralgia, Vidian OR Neuralgias, Vidian OR Vidian Neuralgias OR Vidian Neuralgia OR Neuralgias OR Neurodynias OR Neurodynia)	20887
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	22672
#8	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	828
#9	(carbamazepin*)	2320
#10	Carbamazepine Hydrochloride OR Epitol OR Neurotol OR Tegretol OR Carbazepin OR Amizepine OR Carbamazepine L-Tartrate OR Carbamazepine Phosphate OR Carbamazepine Anhydrous OR Carbamazepine Dihydrate OR Carbamazepine Acetate OR Carbamazepine Sulfate OR Finlepsin	280
#11	#8 or #9 or #10	2338
#12	#7 and #11 with Cochrane Library publication date Between Apr 2019 and Dec 2022	<u>29</u>