



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Karbamazepina,
gabapentyna,
ketoprofen,
lamotrygina
we wskazaniach:
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.4221.8.2021
(Aneks do opracowań nr: OT.4321.7.2018 oraz OT.4321.8.2018)

Data ukończenia: 21.10.2021 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 (nazwa wnioskodawcy) 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. 2020, 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. 2020, poz. 1913).

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 przedsiębiorcy: „nie dotyczy”

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorcy 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. 2020, 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. 2020, poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2020, 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: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Karbamazepina	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.2. Gabapentyna	8
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.2.2.1. Opracowanie wtórne	9
3.2.2.2. Badania pierwotne	10
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2.3.1. Opracowanie wtórne	10
3.2.3.2. Badania pierwotne	11
3.3. Ketoprofen	16
3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	16
3.4. Lamotrygina.....	17
3.4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	17
3.4.2. Opis badań włączonych do analizy.....	18
3.4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	19
3.5. Podsumowanie.....	22
4. Źródła.....	25
5. Załączniki.....	28
5.1. Wykaz leków zawierających karbamazepinę, gabapentynę, ketoprofen, lamotryginę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	28
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	30
5.2.1. Karbamazepina.....	30
5.2.2. Gabapentyna	32
5.2.3. Ketoprofen	33
5.2.4. Lamotrygina u chorych w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” i karbamazepina u chorych w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” oraz „ u chorych z napadami padaczkowymi w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka”.	34

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. 2021, poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.7.2018 i OT.4321.8.2018. Na podstawie ww. raportów wydano, odpowiednio, pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 324/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: karbamazepina, gabapentyna i ketoprofen we wskazaniach:

- karbamazepina: ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające;
- gabapentyna: ból inny niż określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory;
- ketoprofen: ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego,

a także pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 323/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: karbamazepina i lamotrygina we wskazaniach jak niżej:

- karbamazepina: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
- lamotrygina: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające.

W raporcie OT.4321.8.2018 ocenie poddawano również zasadność dalszego finansowania substancji czynnej – karbamazepina - we wskazaniu: napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka, jednakże Rada Przejrzystości w Opinii nr 323/2018 uznała za niezasadne dalsze refundowanie leku w powyższym wskazaniu.

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

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.10.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raportach Agencji nr OT.4321.7.2018 oraz OT.4321.8.2018.

Ból u chorych na nowotwory

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2018 roku, dotyczących leczenia bólu nowotworowego, przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polskie Towarzystwo Badań Bólu (PTBB);
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Society for Medical Oncology (ESMO), European Pain Federation (EFIC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), World Health Organization (WHO).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *gabapentin, gabapentyna, carbamazepine, karmazapina, ketoproferum, ketoprofen, pain, cancer-related pain, ból nowotworowy*.

W ramach aktualizacji odnaleziono wytyczne:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2021 roku.
- European Pain Federation (EFIC) z 2019 roku,
- World Health Organization (WHO) z 2018 roku

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2021 (USA)</p>	<p><u>Niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ:</u> Wytyczne NCCN nie wymieniają bezpośrednio ketoprofenu, przy czym odnoszą się do stosowania leków z grupy NLPZ. Wytyczne wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie NLPZ z zachowaniem ostrożności, szczególnie w stosowaniu przewlekłym, ze względu na wysokie ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych; • zalecane są technologie, które wykazały skuteczność i dobrą tolerancję w uprzednim leczeniu u danego pacjenta. <p>W przypadku braku stosowania NLPZ należy rozważyć podanie ibuprofenu w maksymalnej dawce.</p> <p><u>Leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe:</u> Leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe są pierwszoliniowymi adjuwantami analgetycznymi w leczeniu neuropatycznego bólu związanego z nowotworem. Leki te mogą być stosowane w kombinacji z opioidami. Wśród leków przeciwdrgawkowych zostały wymienione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gabapentyna (dawka startowa nocna 100 – 300mg, docelowo do 900 – 3600 mg dziennie, podzielone na 2 lub 3 mniejsze dawki. Zwiększanie dawki o 50-100% co 3 dni. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. • pregabalina (dawka początkowa 50mg 3 razy dziennie, docelowo 100 mg 3 razy dziennie. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. Pregabalina jest skuteczniej przyswajana przez układ pokarmowy niż gabapentyna. <p>Można rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych, wykazujących skuteczność w leczeniu nienowotworowego bólu neuropatycznego.</p> <p><i>Kategoria dowodów: 2a (w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus NCCN w ocenie zasadności interwencji).</i></p>
<p>EFIC 2019 (Europa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci muszą mieć dostęp do leków i innych interwencji redukujących ból, które są dopasowane do ich preferencji, typu nowotworu i celu leczenia. • Lekarze przepisujący lek powinni przestrzegać regionalnych/krajowych protokołów lub opartych na dowodach wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia bólu nowotworowego. • Chociaż leki przeciwbólowe są kluczowe w redukcji bólu związanego z rakiem, stosowanie innych metod i procedur często może poprawić wyniki leczenia. • Dostęp do analgezji opioidowej ma kluczowe znaczenie w leczeniu bólu związanego z zaawansowanym i postępującym rakiem. <p>W leczeniu bólu nowotworowego wymienione zostały leki z grupy prostej analgezji (paracetamol, NLPZ), opioidów, leków antydepresyjnych, leków przeciwpadaczkowych (gabapentyna, pregabalina, karbamazepina), kortykosteroidów, bisfosfonianów, przeciwciał monoklonalnych.</p> <p><i>Kategoria dowodów 1a (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody)</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
WHO 2019 (Świat)	<p><u>Niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicjacja redukcji bólu: u dorosłych (w tym u osób starszych) i młodzieży z bólem nowotworowym, należy stosować leki NLPZ, paracetamol i opioidy. W zależności od oceny klinicznej i nasilenia bólu, w celu osiągnięcia szybkiej, skutecznej i bezpiecznej kontroli bólu ww. leki należy stosować samodzielnie lub w połączeniu (Silna rekomendacja; dowody niskiej jakości). • Podtrzymanie redukcji bólu opioidami: U dorosłych (w tym osób starszych) i młodzieży z bólem nowotworowym, każdy opioid może być brany pod uwagę w celu utrzymania łagodzenia bólu (samodzielnie lub w połączeniu z NLPZ i (lub) paracetamolem), w zależności od klinicznej oceny i nasilenia bólu. (Silna rekomendacja; dowody niskiej jakości). <p><u>Leki przeciwdrgawkowe:</u></p> <p>WHO nie wydało rekomendacji za lub przeciw stosowaniu leków przeciwpadaczkowych/przeciwdrgawkowych (gabapentyna, pregabalina, karbamazepina, walproinian) do leczenia bólu neuropatycznego związanego z nowotworem.</p> <p>Wobec braku wyraźnych dowodów na korzyść stosowania leków przeciwpadaczkowych, wskazano, że lekarz może rozważyć indywidualną próbę terapii i przepisać lek przeciwpadaczkowy dla tych pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej analgezji i/lub mają ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>

W wytycznych NCCN wskazano, że lekami rekomendowanymi w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory są leki przeciwpadaczkowe, w tym **gabapentyna**. Wytyczne NCCN jako opcje leczenia wskazują min. leki z grupy NLPZ. Ketoprofen, którego dotyczy zlecenie, jako jeden z NLPZ nie został wymieniony bezpośrednio.

W wytycznych EFIC z 2019 zostały opisane standardy leczenia bólu nowotworowego. Wśród zalecanych leków wymieniono leki przeciwpadaczkowe (**gabapentyna**, pregabalina, **karbamazepina**). Podobnie jak w NCCN, wytyczne EFIC jako opcje leczenia wskazują leki z grupy NLPZ, do których należy ketoprofen.

W wytycznych WHO leki NLPZ są zalecane w redukcji bólu nowotworowego, samodzielnie lub w kombinacji z paracetamolem i opioidami. Ze względu na brak silnych dowodów wskazujących na korzyści stosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z nowotworem wstrzymano się od wydania rekomendacji.

Dla stosowania gabapentyny i ketoprofenu odnaleziono wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji. Dla stosowania karbamazepiny w opracowaniu z 2018 roku, na podstawie wówczas odnalezionych polskich wytycznych, podano informacje, że nie jest zalecana do stosowania u chorych na nowotwory z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji (substancja ta zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii).

Stan po epizodzie padaczkowym

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych po 2018 roku, dotyczących stanu po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Neurological Societies (EFNS), European Society for Medical Oncology (ESMO), World Federation of Neurology (WFN), International Bureau of Epilepsy (IBE), International League Against Epilepsy (ILAE) oraz TripDataBase.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *carbamazepine*, *karmazapina*, *lamotriginum*, *lamotrygina*, *padaczka*, *epilepsy*, *seizures*.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Karbamazepina

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądów systematycznych przeprowadzonych w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających karbamazepinę w we wskazaniach:

- A. ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające;
- B. stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto listopad 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniach OT.4321.7.2018. i OT.4321.8.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

- wskazanie A: chorzy z bólem z rozpoznaniem nowotworu;
- wskazanie B: chorzy w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” oraz „chorzy z napadami padaczkowymi w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka”. Komentarz analityków Agencji poniżej.

Interwencja: karbamazepina

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończonych trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i/lub polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Przeprowadzone strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania. (rozdział 5.2.1 dla wskazania A oraz 5.2.4 dla wskazania B (razem z lamotryginą).

Wskazanie: chorzy z bólem z rozpoznaniem nowotworu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów spełniających warunki włączenia do oceny dla wskazania chorzy z bólem z rozpoznaniem nowotworu.

Wskazanie: chorzy w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” oraz „chorzy z napadami padaczkowymi w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka”

Komentarz analityków Agencji

Z aktualnego Obwieszczenia MZ (podobnie jak w opracowaniu OT.4321.8.2018) wynika, że refundowane w ocenianych wskazaniach pozarejestrowanych produkty lecznicze zawierające *carbamazepinum* są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następujących wskazaniach: „padaczka: napady uogólnione toniczno-kloniczne i napady częściowe”, „padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych”.

1. Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji, oceniane wskazanie: „stan po epizodzie padaczkowym” nie w pełni jest wskazaniem off-label dla ocenianych produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum*. Nie każdy epizod drgawek lub napadu drgawek można zakwalifikować jako epilepsję albo stan po epizodzie padaczkowym. Stąd oceniane wskazanie off-label, aby mogło być za takie uważane, powinno w opinii analityków Agencji, dotyczyć drgawek / napadów drgawkowych itp. a nie „napadu

padaczkowego”, gdyż taki, bez względu na etiologię, można uznać za wskazanie zarejestrowane (pod warunkiem, że występują określone w ChPL rodzaje napadów, np. toniczno-kloniczne).

2. Występujący u chorego z przerzutami nowotworowymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego epizod drgawek / „napad padaczkowy” powinien być scharakteryzowany pod względem rodzaju napadu, gdyż zgodnie z kartami ChPL produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum* tylko określone napady w padaczcze są wskazaniami on-label (np. toniczno-kloniczne, częściowe proste i złożone). Według informacji odnalezionej w publikacji *Riva 2016* u chorych onkologicznych zawsze występują drgawki częściowe, przez co zastosowanie leków przeciwpadaczkowych może być w tej populacji często utrudnione, jeśli dany lek nie ma takiego wskazania on-label.
3. Zakres wskazań zarejestrowanych dla produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum* różni się pomiędzy poszczególnymi produktami, co oznacza, że dane wskazanie on-label dla jednego preparatu, jest jednocześnie wskazaniem off-label dla innego preparatu.
4. Ponadto, nie jest jasne, czy ma znaczenie kliniczne to, że u ocenianej populacji „epizod padaczkowy” ma wystąpić w wyniku przerzutów w obrębie OUN lub przerzutów do kory ruchowej mózgu, a nie może być np. efektem nieprzerzutowego pierwotnego guza mózgu.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, pomimo trudności w precyzyjnym określeniu zakresu ocenianych wskazań off-label, postanowiono, że **ocenianą populacją będą: chorzy, u których wystąpiły drgawki / napad drgawek / „napad padaczkowy” spowodowane przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pomimo przedstawionych wątpliwości wyłącza chorych, u których ww. objawy były spowodowane pierwotnym, nieprzerzutowym guzem mózgu.**

Włączeniu podlega też populacja chorych, u których wystąpiły drgawki / napad drgawek / „napad padaczkowy” w przerzutach nowotworowych do mózgu / kory ruchowej mózgu oraz populacja chorych, która w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej z przerzutami do mózgu / kory ruchowej mózgu otrzymuje *carbamazepinum*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Greenhalgh 2020, w którym opisano stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej u pacjentów poddawanych kraniotomii ze względów terapeutycznych lub diagnostycznych (między innymi pacjentów onkologicznych). W ramach tego przeglądu przeanalizowano 1 badanie dotyczące karbamazepiny (Foy 1992), w którym oceniono częstość występowania napadów padaczkowych lub śmierci po kraniotomii, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń epileptycznych. W badaniu tym nowotwór obecny był u 35 osób (w tym 21 z oponiakami), które korzystały z leczenia karbamazepiną, kwalifikowanych do leczenia między styczniem 1981 r. i styczniem 1986 r.

W związku z brakiem metaanalizy wyników dla karbamazepiny oraz nowszymi badaniami przedstawionymi w poprzednich raportach (m.in. Cacho-Diaz 2018) odstąpiono od przedstawiania wyników ww. przeglądu systematycznego ze względu na niską jakość oraz aktualność względem bieżącego standardu opieki.

3.2. Gabapentyna

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analicyści Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających gabapentynę w we wskazaniu: ból inny niż określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto listopad 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.7.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z rozpoznaniem nowotworu z bólem innym niż określony w ChPL (tj. innym niż obwodowy ból neuropatyczny – komentarz analityków poniżej).

Interwencja: gabapentyna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i/lub polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania, rozdział 5.2.2.

Komentarz analityków Agencji

Z aktualnego Obwieszczenia MZ (podobnie jak w opracowaniu OT.4321.7.2018) wynika, że refundowane w ocenianym wskazaniu pozarejestrowane produkty lecznicze zawierające gabapentynę są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następującym wskazaniu: „Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Gabapentyna wskazana jest w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaści u dorosłych”.

W opinii analityków Agencji oznacza to, że leczenie obwodowego bólu neuropatycznego jest wskazaniem zarejestrowanym dla ocenianych produktów leczniczych zawierających gabapentynę. Z tego powodu z niniejszego raportu wykluczano badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo gabapentyny wyłącznie w obwodowym bólu neuropatycznym spowodowanym np. leczeniem przeciwnowotworowym (radio- i chemioterapią) u chorych na nowotwory.

W wyniku wyszukiwania do przeglądu włączono 3 publikacje:

- Bao 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność stosowania gabapentyny w kombinacji z opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową i bólem neuropatycznym;
- Jiang 2021 - retrospektywne badanie oceniające skuteczność kliniczną oksykodonu w skojarzeniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego raka (NCP) i jego wpływu na funkcje odporności organizmu;
- Teng 2021 – badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przeciwbólowego łączenia gabapentyny z morfiną po implantacji IDDS.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

3.2.2.1. Opracowanie wtórne

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT (Bao 2021).

Tabela 2. Charakterystyka opracowania włączonego wtórnego do przeglądu systematycznego Agencji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bao 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Typ:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PubMed • EMBASE • Web of Science <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • Badania prospektywne <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabapentyna + opioidy <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opioidy 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i bólem neuropatycznym 	<ul style="list-style-type: none"> • Natężenie bólu ocenione skalą VAS (the Visual Analogue Scale), NRS (Numeric Rating Scale) lub inną numeryczną skalą oceny bólu

3.2.2.2. Badania pierwotne

❖ Badanie Jiang 2021

Celem tego retrospektywnego badania było zbadanie skuteczności klinicznej oksykodonu w skojarzeniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego raka (NCP) i jego wpływu na funkcje odporności organizmu.

Kryteria włączenia: pacjenci z rozpoznaniem nowotworu potwierdzonym badaniami laboratoryjnymi i patologicznymi; uzyskanie co najmniej 4 punktów w kwestionariuszu bólu neuropatycznego (DN4); odczuwanie bólu przez nerwy ściśnięte przez guz(y); pacjenci z naciekiem guza leczeni chemioterapią.

Kryteria wykluczenia: pacjenci z powikłaniami wynikającymi z niewydolności serca lub płuc; z ciężką dysfunkcją wątroby lub nerek; z chorobą tkanki łącznej; z endokrynną chorobą metaboliczną; z chorobą OUN; z niewydolnością kwiotwórczą lub zaburzeniami immunologicznymi; w śpiączce; z niepełnosprawnością intelektualną lub rodzinną historią zaburzeń psychicznych; pacjenci którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w miejscu bólu w ciągu ostatnich 2 tygodni; lub z nietolerancją ocenianych leków (tj. oksykodon i/lub gabapentyny).

Do badania włączono 50 pacjentów podzielonych na 2 grupy (grupę badawczą i grupę kontrolną) po 25 pacjentów każda. W grupie badawczej (RG) pacjenci otrzymywali oksykodon doustnie plus gabapentynę, a w grupie kontrolnej (CG) jedynie oksykodon.

W badaniu oceniano zmiany w bólu nowotworowym i jakości życia, działania niepożądane oraz wskaźniki funkcji immunologicznej przed i po leczeniu.

❖ Badanie Teng 2021

Celem tego prospektywnego badania RCT było określenie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwbólowego łączenia gabapentyny z morfiną po implantacji IDDS (dooonowy system dostarczania leków, ang. *Intrathecal Drug Delivery System*).

Kryteria włączenia: wiek co najmniej 18 lat; natężenie bólu co najmniej 8 w skali NRS; oczekiwana średnia długość życia co najmniej 60 dni; wynik w skali PS co najmniej 40 pkt; brak chemioterapii lub radioterapii podczas całego badania.

Kryteria wykluczenia: obecne stosowanie gabapentyny lub pregabaliny, znaczne zaburzenia czynności nerek (kłęrens kreatyniny <60 ml/min). Wykluczono pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zmiany w terapii przeciwnowotworowej przed włączeniem do badania lub w trakcie badania z potencjalnym wpływem na ból.

Do badania włączono 74 pacjentów, w tym 34 do grupy morfiny+gabapentyny i 40 pacjentów do grupy morfiny.

W badaniu oceniano zmianę średniej oceny bólu, dawkę morfiny stosowanej u pacjentów, odsetek pacjentów z 30% i 50% redukcją średniego wyniku bólu, ogólnego wrażenia zmian przez pacjenta, cech bólu przebijającego i zdarzenia niepożądane.

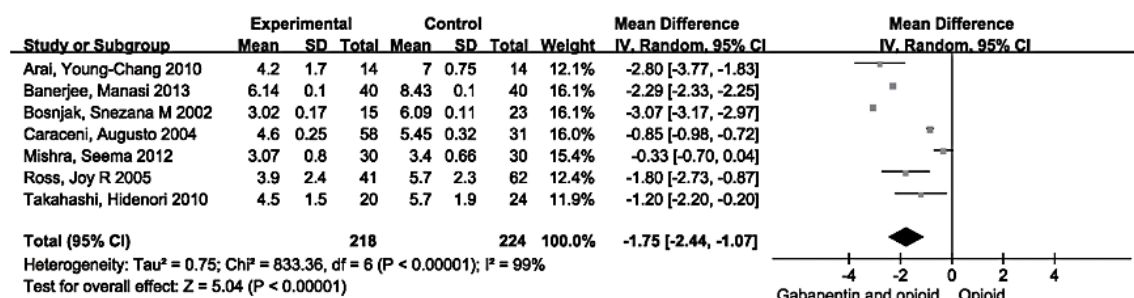
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.2.3.1. Opracowanie wtórne

❖ Bao 2021

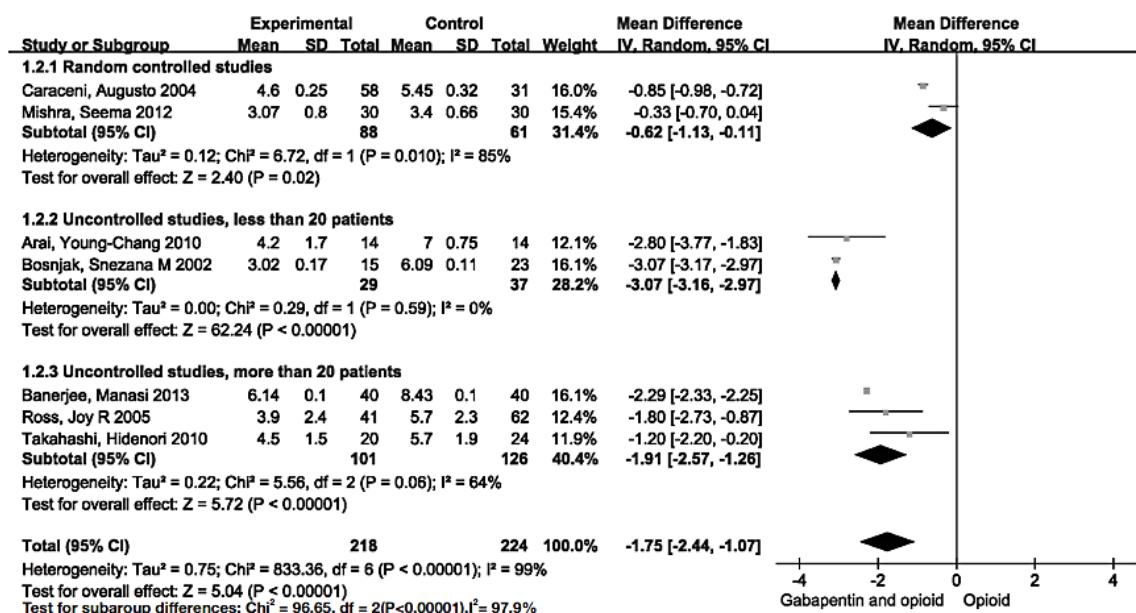
Celem przeglądu była ocena skuteczności stosowania gabapentyny w kombinacji z opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową i bólem neuropatycznym. Do przeglądu systematycznego włączono 7 badań, w tym 2 badania RCT i 5 badań prospektywnych, opublikowanych w latach 2002-2013.

Zgodnie z wynikami metaanalizy średnia zmiana intensywności bólu neuropatycznego wyniosła -1,75 (95% CI: -2,44, -1,07), $p < 0,00001$. Wynik uzyskał istotność statystyczną i wskazuje, że kombinacja gabapentyny i opioidów znacząco łagodzi ból neuropatyczny u pacjentów nowotworowych, w porównaniu do stosowania opioidów w monoterapii.



Rysunek 1. Wyniki metaanalizy dla porównania gabapentyna + opioidy w porównaniu z opioidami w łagodzeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową.

Wskaźnik I², który wyniósł 99%, wskazuje na wysoką heterogeniczność między badaniami włączonymi do metaanalizy. W celu odnalezienia źródła niejednorodności została przeprowadzona analiza w podgrupach. Badania pogrupowano ze względu na ich typ (RCT i badania prospektywne). Dodatkowo badania prospektywne podzielono ze względu na liczbę pacjentów (powyżej i poniżej 20 osób). Heterogeniczność w grupie badań RCT i badań prospektywnych z dużą liczbą pacjentów wciąż była duża (kolejno I²=85%, I²=64%). Zgodnie z wynikami metaanalizy we wszystkich podgrupach średnia różnica w intensywności bólu była istotnie statystycznie niższa w grupie badanej, niż w grupie kontrolnej (p<0,05).



Rysunek 2. Wyniki metaanalizy w podgrupach dla porównania gabapentyna + opioidy w porównaniu z opioidami w łagodzeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową (Bao 2021).

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy sugerują, że gabapentyna + opioidy, w porównaniu do terapii opioidami, jest skutecznym adjuwantem analgetycznym, w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów chorych na nowotwory.

3.2.3.2. Badania pierwotne

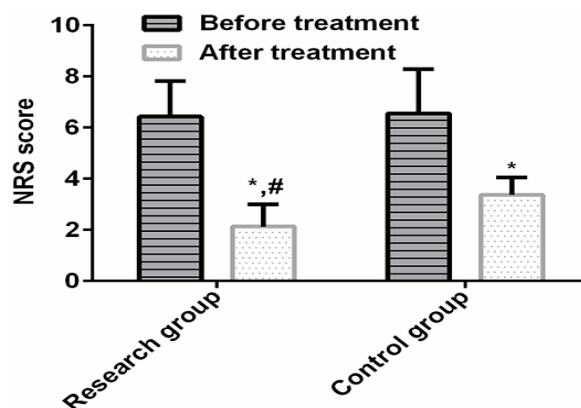
❖ Badanie Jiang 2021

W badaniu Jiang 2021 nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami pod względem płci, wieku, wagi, długości trwania bólu, rodzaju nowotworu, miejsca zamieszkania, historii palenia i alkoholu, poziomu glukozy we krwi (p>0,05).

Skala NRS¹

Przed i po leczeniu pacjenci z grupy oksykodonu + gabapentyny wykazywali odpowiednio następujące wyniki w skali NRS $6,43 \pm 1,38$ i $2,13 \pm 0,87$, podczas gdy w grupie oksykodonu uzyskano odpowiednio $6,55 \pm 1,73$ i $3,37 \pm 0,68$. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skali NRS między badanymi grupami ($p > 0,05$). Jednak po leczeniu wyniki w skali NRS istotnie zmniejszyły się w obu grupach względem tych przed leczeniem ($p < 0,001$). Ponadto, po leczeniu średni wynik w skali NRS w grupie oksykodonu + gabapentyny był istotnie niższy niż w grupie oksykodonu ($p < 0,001$).

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



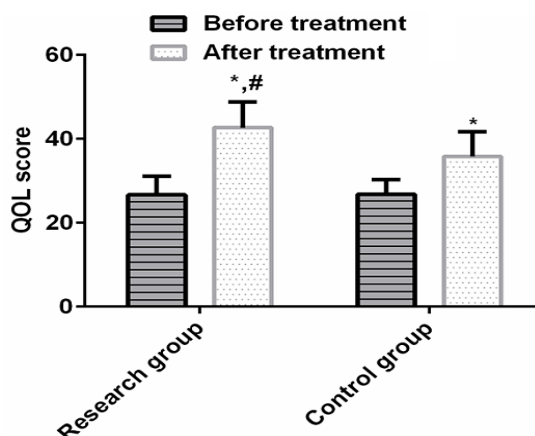
Rysunek 3. Porównanie wyników w skali NRS pomiędzy badanymi grupami przed i po leczeniu - badanie Jiang 2021.

Jakość życia (skala QOL²)

Przed i po leczeniu pacjenci z grupy oksykodonu + gabapentyny w skali QOL wykazywali wyniki odpowiednio $26,67 \pm 4,47$ i $42,68 \pm 6,09$, podczas gdy pacjenci z grupy oksykodonu uzyskali odpowiednio $26,81 \pm 3,51$ i $35,81 \pm 5,92$.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami przed leczeniem ($p > 0,05$). Wyniki otrzymane w skali QOL w grupie oksykodonu + gabapentyny i grupie oksykodonu były istotnie wyższe niż przed leczeniem ($p < 0,001$). Średni wynik skali QOL w grupie oksykodonu + gabapentyny był istotnie wyższy niż w grupie oksykodonu ($p < 0,001$).

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 4. Porównanie jakości życia (kwestionariusz QOL) między badanymi grupami przed i po leczeniu - badanie Jiang 2021.

¹ Skala NRS – skala przy pomocy której oceniano ból, punktowana od 0 do 10, gdzie: 1-3 pkt to łagodny ból z kaszlem, rotacją lub bólem podczas głębokich oddechów; 4-6 pkt to umiarkowany ból z bólem spoczynkowym wpływającym na sen; 7-10 pkt to silny ból z zaburzeniami, częste zmiany, bezsenność, pocenie się lub niezdolność do bóle.

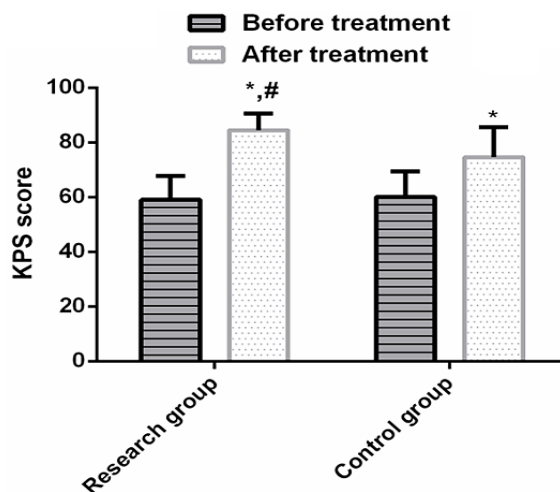
² Skala QOL – skala jakości życia składająca się z 12 wskaźników do oceny wpływu bólu nowotworowego na emocje, poruszanie się, sen aktywność społeczną i regularne czynności życia codziennego. Najwyższy możliwy wynik to 60 punktów, gdzie: <20 pkt jakość życia skrajnie słaba; 21-30 pkt jakość życia słaba; 31-40 pkt jakość życia ogólnie dobra; 41-50 pkt jakość życia poprawiona; 51-60 pkt jakość życia doskonała.

Stan sprawności Karnofsky'ego (skala KPS³)

Pacjenci z grupy oksykodonu+gabapentyny uzyskali odpowiednio wyniki przed i po leczeniu w skali KPS 59,08±8,63 i 84,43±6,16, a w grupie oksykodonu uzyskali odpowiednio wyniki 60,01±9,48 i 74,63±10,93 przed i po leczeniu.

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między badanymi grupami przed leczeniem ($p>0,05$). Wyniki skali KPS w grupie oksykodonu + gabapentyny były istotnie niższe niż przed leczeniem ($p<0,001$). Ponadto, w grupie oksykodonu + gabapentyny wynik w skali KPS był istotnie wyższy niż w grupie oksykodonu po leczeniu ($p<0,001$).

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 5. Porównanie wyników stanu sprawności Karnofsky'ego (skala KPS) między badanymi grupami przed i po leczeniu - badanie Jiang 2021.

Wskaźnik remisji klinicznej⁴

Po leczeniu w grupie oksykodonu + gabapentyny było:

- 13 pacjentów (52%) z całkowitą remisją (CR),
- 8 pacjentów (32%) z częściową remisją (PR),
- 2 pacjentów (8%) z łagodną remisją (MR),
- 2 pacjentów (8%) z brakiem remisji (NR).

Natomiast w grupie oksykodonu było:

- 8 pacjentów (32%) z całkowitą remisją (CR),
- 5 pacjentów (32%) z częściową remisją (PR),
- 6 pacjentów (24%) z łagodną remisją (MR),
- 5 pacjentów (20%) z brakiem remisji (NR).

Po leczeniu całkowity wskaźnik remisji pacjentów w grupie oksykodonu + gabapentyny był istotnie wyższy niż w grupie oksykodonu ($p=0,015$).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

³ **Skala KPS** – skala wykorzystana do oceny kondycji fizycznej, maksymalny wynik to 100 punktów, gdzie: 100 pkt to brak dyskomfortu i objawów; 90 pkt to łagodne objawy, ale nie zaburzające codziennych czynności; 80 pkt to umiarkowane objawy, które mogą wpływać na codzienne czynności; 70 pkt to brak możliwości utrzymania regularnych zajęć, ale dalej jest możliwość samoopieki; 60 pkt to potrzeba okazjonalnej opieki; 40 pkt to pacjent wymagający szczególnej opieki; 30 pkt to pacjent wymagający opieki medycznej, bez możliwości samodzielnego dbania o czynności życia codziennego; 20 pkt to pacjent wymagający leczenia ciężkiego stanu; 10 pkt to choroba krytyczna; 0 pkt to zgon.

⁴ **Wskaźnik remisji klinicznej w odniesieniu do bólu nowotworowego u pacjentów** oceniano według następujących kryteriów: całkowita remisja (CR) u pacjentów bez bólu; częściowa remisja (PR) u pacjentów ze znaczną poprawą bólu po leczeniu, QOL i śnie; łagodna remisja (MR) dla pacjentów z niewielkim złagodzeniem bólu, ale nadal z ostrym bólem wpływającym na sen; brak remisji (NR) dla pacjentów bez żadnego złagodzenia po leczeniu. Całkowity wskaźnik remisji (TRR) obliczono według następującego wzoru: $TRR = (CR + PR) / \text{całkowite} \times 100\%$.

Tabela 3. Porównanie wskaźników remisji klinicznej między badanymi grupami [n(%)] – badanie Jiang 2021.

Group	n	CR	PR	MR	NR	TRR
Research group	25	13 (52.00)	8 (32.00)	2 (8.00)	2 (8.00)	21 (84.00)
Control group	25	8 (32.00)	5 (20.00)	6 (24.00)	5 (20.00)	13 (52.00)
χ^2	-	-	-	-	-	5.882
<i>P</i>	-	-	-	-	-	0.015

Research group – grupa oksykodonu + gabapentyny, Control group – grupa oksykodonu.

Działania niepożądane

Po leczeniu w grupie oksykodonu + gabapentyny wystąpiły 2 przypadki wymiotów (8,00%), 3 przypadki zaparc (12,0%) i 3 przypadki zawrotów głowy lub bezsenności (32,0%). W grupie oksykodonu stwierdzono 8 przypadków wymiotów (32,00%), 9 przypadków zaparc (36,0%) i 5 przypadków zawrotów głowy lub bezsenności (20,00%). Tak więc częstość nudności, wymiotów i zaparc u pacjentów w grupie oksykodonu + gabapentyny była istotnie wyższa niż w grupie oksykodonu (odpowiednio $p=0,034$ – nudności i wymioty; $p=0,047$ - zaparcia).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Działania niepożądane, które wystąpiły w badanych grupach [n(%)] - badanie Jiang 2021.

Group	n	Feel sick and vomit	Constipation	Dizziness, lethargy
Research group	25	2 (8.00)	3 (12.00)	3 (12.00)
Control group	25	8 (32.00)	9 (36.00)	5 (20.00)
χ^2	-	4.500	3.947	0.595
<i>P</i>	-	0.034	0.047	0.440

Research group – grupa oksykodonu + gabapentyny, Control group – grupa oksykodonu.

❖ **Badanie Teng 2021**

W badaniu Teng 2021 nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami pod względem płci, wieku i rodzaju nowotworu.

Skala NRS

Terapia skojarzona (morfina + gabapentyna) dawała podobną ulgę w bólu w porównaniu z monoterapią morfina. Średnia tygodniowa intensywność bólu na początku badania wynosiła $8,53 \pm 0,96$ w grupie morfina+gabapentyny i $8,70 \pm 1,09$ w grupie morfina. Po 3 miesiącach średni wynik w skali NRS obniżył się do $2,79 \pm 0,91$ w grupie morfina+gabapentyny i do $2,38 \pm 0,87$ w grupie morfina.

Nie zaobserwowano różnicy w spadku wyniku w skali NRS od wartości wyjściowej do 3 miesięcy po implantacji IDDS między dwiema badanymi grupami ($p=0,096$).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Wyniki dla skali NRS - badanie Teng 2021.

Outcome	Combination (n=34)			Monotherapy (n=40)			Net difference between groups in change (95% CI)	<i>P</i>
	Baseline	3 Months	Change from baseline	Baseline	3 Months	Change from baseline		
NRS	8.53 (0.97)	2.79 (0.91)	-5.74 (1.44)	8.70 (1.09)	2.38 (0.87)	-6.33(1.54)	0.3 (-0.1 to 0.7)	0.096

NRS, numeric rating scale; CI, confidence interval. Data given as mean (SD). NRS Score range: 0–10. Higher scores indicate worse pain. Net difference between groups was calculated as change in combination group minus change in monotherapy group. Analysis of covariance and a repeated measures model were used to analyze NRS

Combination – grupa morfina+gabapentyna; Monotherapy – grupa morfina.

Ogólne wrażenie zmiany przez pacjenta (PGIC)

Obie porównywane grupy osiągnęły podobną poprawę w PGIC. Po 3 miesiącach 88,23% pacjentów w grupie morfina+gabapentyny i 90% pacjentów w grupie morfina zgłosiło poprawę w PGIC ($p=0,96$). Brak istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Ogólne wrażenie zmiany przez pacjenta (PGIC) - badanie Teng 2021.

Feature	Combination (n = 34)		Monotherapy (n = 40)		χ^2	P
	No of pts	Percentage %	No of pts	Percentage %		
PGIC					0.519	1.000
Very much improved	9	26.47	11	27.50	0.010	0.921
Much	15	44.12	17	42.50	0.020	0.889
Minimal improved	6	17.65	8	20.00	0.066	0.797
No change	3	8.82	3	7.50	0.043	0.836
Minimally worse	1	2.94	1	2.50	0.014	0.907
Much worse	0	0.00	0	0.00	-	-
Very much worse	0	0.00	0	0.00	-	-

pts, patients

Combination – grupa morfina+gabapentyna; Monotherapy – grupa morfina.

Odsetek odpowiedzi

76,47% pacjentów w grupie morfina+gabapentyny i 70% pacjentów w grupie morfina zgłosiło 30% zmniejszenie bólu. Brak istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami ($p=0,53$).

52,94% pacjentów w grupie morfina+gabapentyny i 47,50% pacjentów w grupie morfina zgłosiło 50% zmniejszenie bólu. Brak istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami ($p=0,64$).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Odsetek odpowiedzi - badanie Teng 2021.

Feature	Combination (n = 34)		Monotherapy (n = 40)		χ^2	P
	No of pts	Percentage %	No of pts	Percentage %		
30% response	26	76.47	28	70.00	0.390	0.532
50% response	18	52.94	19	47.50	0.218	0.641

pts, patients

Combination – grupa morfina+gabapentyna; Monotherapy – grupa morfina.

Dawka morfina

3 miesiące po implantacji IDDS dawka morfina ($4,64 \pm 1,28$ mg) zastosowana w grupie morfina była istotnie wyższa niż ($3,54 \pm 1,29$ mg) w grupie morfina+gabapentyny, z kowariancją wyjściową dawki morfina. Różnica istotna statystycznie ($p = 0,007$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Porównanie dawek morfina w obu grupach - badanie Teng 2021.

Time	Baseline	Month 1	Month 2	Month 3	F	P
Group						
Combination	1.34 ± 0.66	2.13 ± 0.88	2.83 ± 1.07	3.54 ± 1.29	7.760	0.007
Monotherapy	1.36 ± 0.60	2.55 ± 0.78	3.52 ± 0.88	4.64 ± 1.28		

Data given as mean (SD)

Combination – grupa morfina+gabapentyna; Monotherapy – grupa morfina.

Ból przebijający

Brak istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w liczbie ($p=0,22$), nasileniu ($p=0,21$) i czasie ($p=0,55$) bólu przebijającego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Ból przebijający - badanie Teng 2021.

Feature	Combination(n=34)		Monotherapy(n=40)		χ^2	P
	No. of pts	Percentage %	No. of pts	Percentage %		
No. of episodes					3.113	0.221
0-3	22	65	18	45		
4-6	6	18	13	33		
over 7	6	18	9	23		
Severity					3.172	0.205
0-3	26	76	23	58		
4-6	5	15	12	30		
over 7	3	09	5	13		
Time					2.122	0.548
0-10	6	18	11	28		
10-30	16	47	13	33		
30-60	8	24	12	30		
60	4	12	4	10		

pts, patients

Combination – grupa morfina+gabapentyna; Monotherapy – grupa morfina.

Zdarzenia niepożądane (AE)

W obu grupach nie zgłoszono żadnych poważnych AE. Dwudziestu siedmiu pacjentów (79,41%) w grupie morfina+gabapentyny i dwudziestu dziewięciu pacjentów (72,50%) w grupie morfina doświadczyło co najmniej jednego AE ($p=0,49$). Pacjenci otrzymujący terapię skojarzoną częściej doświadczali zawrotów głowy, senności i dysfunkcji poznawczych, chociaż nie zaobserwowano istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Częste zdarzenia niepożądane (AE) występujące w obu grupach - badanie Teng 2021.

Feature	Combination(n=34)		Monotherapy(n=40)		χ^2	P
	No of pts	Percentage %	No of pts	Percentage %		
Pts with AEs	27	79.41	29	72.50	0.477	0.490
Dizziness	9	26.47	5	12.50	2.338	0.126
Somnolence	12	35.29	7	17.50	3.049	0.081
Headache	1	2.94	1	2.50	0.014	0.907
Vomiting	13	38.24	15	37.50	0.004	0.948
Cognitive dysfunction	3	8.82	2	5.00	0.426	0.514
Nausea	15	44.12	17	42.50	0.020	0.889
Total					2.858	0.778

AEs, adverse events; pts, patients

Combination – grupa morfina+gabapentyna; Monotherapy – grupa morfina.

3.3. Ketoprofen

3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających ketoprofen w wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto listopad 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.7.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z bólem z rozpoznaniem nowotworu innym niż określony w ChPL (komentarz analityków poniżej).

Interwencja: ketoprofen.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończonych trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i/lub polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania, rozdział 5.2.3.

Komentarz analityków Agencji

Z aktualnego Obwieszczenia MZ (podobnie jak w opracowaniu OT.4321.7.2018) wynika, że refundowane w ocenianym wskazaniu pozarejestrycyjnym produkty lecznicze zawierające ketoprofen są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następujących wskazaniach: „bóle po zabiegach chirurgicznych (podanie dożylnie)”, „bóle o umiarkowanym nasileniu (podanie domięśniowe)”, „bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego”. Zakres wskazań zarejestrowanych dla produktów leczniczych zawierających ketoprofen różni się pomiędzy poszczególnymi produktami, co oznacza, że dane wskazanie on-label dla jednego preparatu, jest jednocześnie wskazaniem off-label dla innego preparatu.

Ponadto, szeroki zakres wskazań do leczenia przeciwbólowego ketoprofenu nie wyklucza jego użycia w „bólu w przebiegu chorób nowotworowych” (przynajmniej dla niektórych preparatów jest to wskazanie on-label wg analityków Agencji), zaś określenie „w przypadkach innych niż określone w ChPL” jest nieprecyzyjne. Należy zatem podkreślić, iż przedmiotem oceny będzie populacja z nieprecyzyjnym określeniem stanu, w której ma być stosowany ketoprofen.

Żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ketoprofenu przedstawione w poprzednich opracowaniach.

3.4. Lamotrygina

3.4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lamotryginę w we wskazaniu: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto listopad 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.8.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego”. Komentarz analityków Agencji poniżej.

Interwencja: lamotrygina.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i/lub polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania, rozdział 5.2.4 (razem z karbamazepiną).

Komentarz analityków Agencji

Z aktualnego Obwieszczenia MZ (podobnie jak w opracowaniu OT.4321.8.2018) wynika, że refundowane w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych produkty lecznicze zawierające *lamotriginum* są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następujących wskazaniach: padaczka - leczenie skojarzone/uzupełniające lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.

1. Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji, oceniane wskazanie: „stan po epizodzie padaczkowym” nie jest w pełni wskazaniem off-label dla ocenianych produktów leczniczych zawierających lamotryginę. Nie każdy epizod drgawek lub napadu drgawek można zakwalifikować jako epilepsję albo stan po epizodzie padaczkowym. Stąd oceniane wskazanie off-label, aby mogło być za takie uważane, powinno w opinii analityków Agencji, dotyczyć drgawek / napadów drgawkowych itp. a nie „napadu padaczkowego”, gdyż taki, bez względu na etiologię, można uznać za wskazanie zarejestrowane (pod warunkiem, że występują określone w ChPL rodzaje napadów).
2. Występujący u chorego z przerzutami nowotworowymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego epizod drgawek / „napad padaczkowy” powinien być scharakteryzowany pod względem rodzaju napadu, gdyż zgodnie z kartami ChPL produktów leczniczych zawierających *lamotriginum* tylko określone napady w padaczkę są wskazaniami on-label.
3. Ponadto, nie jest jasne, czy ma znaczenie kliniczne to, że u ocenianej populacji „epizod padaczkowy” ma wystąpić w wyniku przerzutów w obrębie OUN, a nie może być np. efektem nieprzerzutowego pierwotnego guza mózgu.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, pomimo trudności w precyzyjnym określeniu zakresu ocenianych wskazań off-label, postanowiono, że **ocenianą populacją będą: chorzy, u których wystąpiły drgawki / napad drgawek / „napad padaczkowy” spowodowane przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pomimo przedstawionych wątpliwości wyłączano chorych, u których ww. objawy były spowodowane pierwotnym, nieprzerzutowym guzem mózgu.**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie van Opijnen 2021, w którym porównano stosowanie lamotryginy i lakozamidu u pacjentów z rozpoznaniem glejakiem, u których obserwowane są napady padaczkowe spowodowane guzem mózgu.

3.4.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badanie Van Opijnen 2021, w którym porównano stosowanie lamotryginy i lakozamidu u pacjentów z rozpoznaniem glejakiem, u których obserwowane są napady padaczkowe spowodowane guzem mózgu. Charakterystykę oraz wyniki badania przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
van Opijnen 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak	<u>Typ badania</u> Wieloośrodkowe (3), kohortowe, obserwacyjne badanie retrospektywne <u>Cel badania</u> Porównanie efektywności klinicznej leczenia padaczki związanej z nowotworem mózgu	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci dorośli; • rozpoznanie glejaka nadnamiotowego stopnia od 2 do 4 zgodnie z wytycznymi WHO 2016*; • wykonana biopsja lub ponowna resekcja nowotworu w okresie 01.01.2004 r. - 01.01.2018 r. w ośrodkach Haaglanden Medical Center, Erasmus 	<u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none"> • współczynnik niepowodzenia terapii przeciwpadaczkowej (opisany w części wynikowej) <u>Drugorzędowe:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	(BTRE) z zastosowaniem lamotryginy lub lakozamidu <u>Interwencja</u> Lamotrygina lub lakozamid w dawkach dostosowanych do optymalnej kontroli drgawek, w monoterapii lub terapii skojarzonej <u>Czas obserwacji</u> Maksymalnie 36 miesięcy od rozpoczęcia terapii	MC Cancer Institute lub Amsterdam University Medical Centers; <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym BTRE, u których w pierwszej linii stosowano monoterapię z zastosowaniem lewetyracetamu lub kwasu walproinowego <u>Kryteria wyłączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z glejakiem bez padaczki, stosujący profilaktyczne leczenie przeciwdrgawkowe; pacjenci z nieznaną datą rozpoczęcia terapii lekami przeciwpadaczkowymi (AED) <u>Liczba pacjentów:</u> 139, w tym: <ul style="list-style-type: none"> lamotrygina: 61, lakozamid: 78. 	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie niekontrolowanych napadów drgawkowych – wskaźnik efektywności; stopień toksyczności – wskaźnik tolerancji leczenia.
<p>* Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. <i>Acta Neuropathol.</i> 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1</p> <p><u>Skróty:</u> AED – leki przeciwpadaczkowe, BTRE – padaczka związana z nowotworem mózgu (<i>ang. brain tumor-related epilepsy</i>),</p>			

3.4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach retrospektywnego badania van Opijnen 2021 przeanalizowano wyniki 139 pacjentów zgodnych z kryteriami włączenia do analizy. Jako główny punkt końcowy przyjęto współczynnik niepowodzenia terapii przeciwpadaczkowej, który odzwierciedla wskaźnik efektywności oraz tolerancji stosowanego leczenia.

Jako główny powód niepowodzenia terapii określono niemożność kontrolowania napadów drgawkowych lub zdarzenia niepożądane (AEs) niemożliwe do tolerowania przez pacjenta. Niemożność kontrolowania napadów drgawkowych w ramach badania zdefiniowano jako wszelka zmiana (np. z powodu przerwania leczenia lamotryginą lub lakozamidem, a także konieczność stosowania dodatkowego AED) w schemacie leczenia przeciwpadaczkowego. Nietolerowalne AEs określono jako zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych, które prowadziły do przerwania leczenia z zastosowaniem lamotryginy lub lakozamidu. Wymienione niżej powody nie stanowiły o niepowodzeniu terapii:

- dostosowanie dawki ocenianego AED;
- stosowanie dodatkowego AED jako leku o charakterze ratunkowym;
- stosowanie dodatkowego AED z powodu innego niż napady padaczkowe;
- tymczasowa profilaktyka AED stosowana w trakcie operacji;
- zastąpienie terapii przez AED stosowanym niedoustnie ze względu na problemy z połykaniem w ostatniej fazie życia;
- niska adherencja terapeutyczna, trwająca mniej niż 1 tydzień.

Charakterystyka populacji

Spośród analizowanych pacjentów 61 (44%) osób stosowało lamotryginę, natomiast 78 (56%) lakozamid. W porównaniu do lamotryginy, w ramieniu lakozamidu:

- stwierdzono większą liczbę mężczyzn stosujących leczenie (69% vs 44%, $p=0,0031$);
- częściej stosowano radioterapię (74% vs 49%, $p=0,002$);
- częściej stosowano terapię systemową (65% vs 38%, $p=0,001$);
- stwierdzono obecność guza w płacie skroniowym (63% vs 46%, $p=0,046$).

W maksymalnym okresie obserwacji (36 mies.) zmarło 35% (49/139) pacjentów, w tym w grupie stosującej lamotryginę zmarło 25% (15/61) osób, natomiast w grupie stosującej lakozamid – 44% (34/78) pacjentów (różnica nieistotna statystycznie, $p=0,067$). Mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia lamotryginą lub lakozamidem wyniosła odpowiednio 16 (IQR=35) i 21 (IQR=47) miesięcy ($p=0,268$). Wśród pacjentów stosujących lamotryginę, u 41% (25/61) wystąpiła progresja choroby przed rozpoczęciem terapii, natomiast w grupie lakozamidu progresja przed rozpoczęciem terapii wystąpiła u 58% (45/78) osób ($p=0,051$). W ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia progresja choroby występowała odpowiednio u 16% (10/61) i 35% (27/78) pacjentów ($p=0,016$).

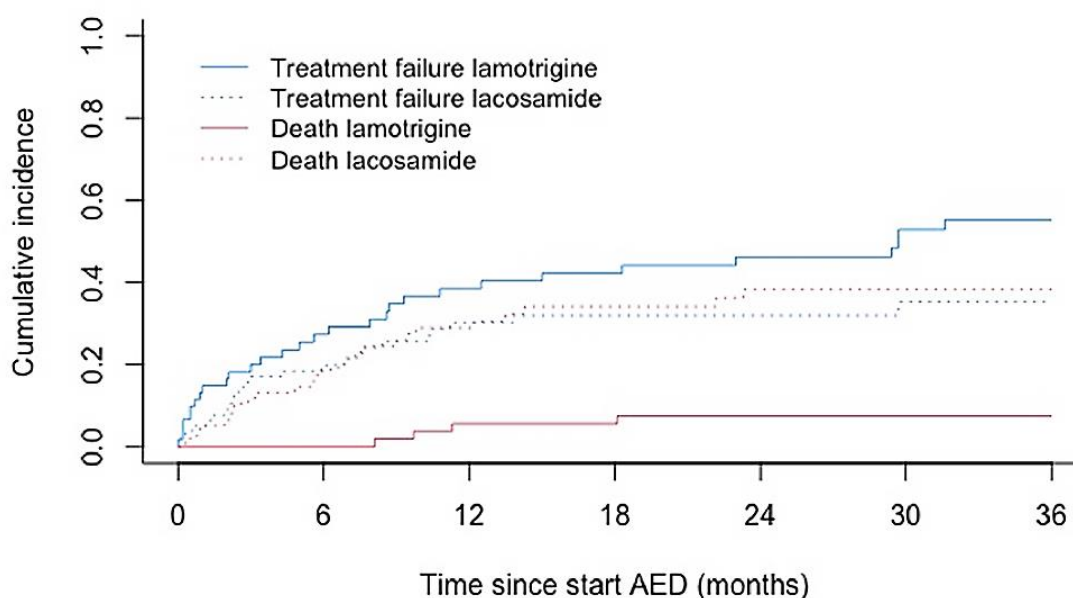
Grupa pacjentów włączonych do badania, w porównaniu do grupy referencyjnej niestosującej ocenianych leków ($n=1296$), była istotnie statystycznie młodsza, miała wyższą ocenę w skali Karnofsky'ego, niższy stopień zaawansowania nowotworu.

W pierwszej linii leczenia pacjenci stosowali lewetyracetam lub kwas walproinowy. W grupie stosującej lamotryginę, w pierwszej linii pacjenci częściej stosowali kwas walproinowy (56%, 34/61), natomiast w grupie leczonej lakozamidem odsetek ten był istotnie niższy (33%, 26/78; $p=0,008$). Liczba niepowodzenia innych AED przed zmianą na oceniane substancje była porównywalna (mediana = 2, IQR=1 i 2, odpowiednio). Większość pacjentów stosowała leczenie skojarzone – 66% w grupie lamotryginy i 71% w grupie lakozamidu ($p=0,534$). Najczęściej stosowanym AED w skojarzeniu był lewetyracetam – odpowiednio 33% i 49% pacjentów w grupie lamotryginy i lakozamidu.

Mediana całkowitej dawki lamotryginy, w porównaniu do lakozamidu, w momencie stwierdzenia nieskuteczności terapii rozumianej jako niemożność kontrolowania napadów wyniosła 200 mg (IQR = 200) vs 250 mg (IQR=250), $p=0,548$. W przypadku niepowodzenia związanej z niemożnością tolerowania zdarzeń niepożądanych mediana dawki dla lamotryginy wyniosła 100 mg (IQR=81), natomiast dawka lakozamidu wyniosła 200 mg (IQR=100), $p=0,131$.

Główny punkt końcowy

Skumulowana częstość niepowodzenia leczenia z jakiegokolwiek powodu nie była w sposób istotny statystycznie różna pomiędzy ocenianymi grupami – 38% (95%CI: 26%;51%) w grupie stosującej lamotryginę oraz 30% (95%CI: 26%;51%) w grupie leczonej lakozamidem. Wyniki przedstawiono na rys. 6.



Rysunek 6. Skumulowany współczynnik niepowodzenia terapii ze względu na niepowodzenie terapii (linie niebieskie) oraz ze względu na śmierć (linie czerwone) (van Opijnen 2021).

W ramach analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że typ stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego nie miał istotnego wpływu na główny PK ($aHR=0,84$; 95%CI: 0,46;1,56). Podobnie, pomimo częstszego występowania zgonów w grupie lakozamidu, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi terapiami na liczbę zgonów podczas okresu obserwacji ($aHR=1,63$; 95%CI: 0,51;5,26). Wybrane wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Specyficzny dla czynnika hazard ryzyka (HR) wraz z 95% przedziałem ufności (95%CI) dla czasu do niepowodzenia leczenia z jakiegokolwiek powodu.

Parametr		Niepowodzenie leczenia z jakiegokolwiek powodu			
		uHR (95%CI)	p-value	aHR (95%CI)	p-value
Rodzaj AED	lamotrygina (ref.)				
	lakozamid	0.79 (0.46–1.35)	0.384	0.84 (0.46–1.56)	0.587
Wiek	≤ 40 (ref.)				
	> 40	1.34 (0.75–2.40)	0.318	1.50 (0.79–2.88)	0.219
Płeć	mężczyzna (ref.)				
	kobieta	1.48 (0.87–2.53)	0.151	1.38 (0.78–2.41)	0.266
Stopień zaawansowania nowotworu	niski (poniżej 2) (ref.)				
	wysoki (3-4)	1.53 (0.89–2.63)	0.126	1.45 (0.75–2.78)	0.268
Resekcja chirurgiczna guza	nie (włączając biopsję) (ref.)				

	tak	0.99 (0.54–1.79)	0.968	1.08 (0.56–2.10)	0.812
Radioterapia	nie (ref.)				
	tak	0.95 (0.55–1.63)	0.838	0.91 (0.41–2.02)	0.817
Chemioterapia	nie (ref.)				
	tak	0.94 (0.54–1.61)	0.808	0.89 (0.41–1.96)	0.776
Progresja choroby	nie (ref.)				
	tak, >3 miesiące	1.94 (1.06–3.53)	0.031	0.88 (0.42–1.86)	0.745
	tak, <3 miesiące	1.03 (0.50–2.12)	0.930	0.79 (0.38–1.65)	0.793

AED – leki przeciwpadaczkowe, aHR – skorygowany hazard ryzyka (*ang. adjusted hazard ratio*), CI – przedział ufności, uHR – nieskorygowany hazard ryzyka (*ang. unadjusted hazard ratio*)

Tabela 13. Specyficzny dla czynnika hazard ryzyka (HR) wraz z 95% przedziałem ufności (95%CI) dla zgonu podczas okresu obserwacji.

Parametr		Śmierć podczas okresu obserwacji			
		uHR (95%CI)	p-value	aHR (95%CI)	p-value
Rodzaj AED	lamotrygina (ref.)				
	lakoamid	1.76 (0.60–5.11)	0.301	1.63 (0.51–5.26)	0.410
Wiek	≤ 40 (ref)				
	> 40	0.97 (0.29–3.27)	0.956	0.98 (0.21–4.68)	0.982
Stopień zaawansowania nowotworu	niski (poniżej 2) (ref.)				
	wysoki (3-4)	1.22 (0.49–3.03)	0.676	1.15 (0.33–3.99)	0.824
Progresja choroby	nie (ref.)				
	tak, >3 miesiące	1.26 (0.44–3.64)	0.669	1.19 (0.38–3.71)	0.770
	tak, <3 miesiące	1.62 (0.56–4.69)	0.373	1.30 (0.37–4.58)	0.687

AED – leki przeciwpadaczkowe, aHR – skorygowany hazard ryzyka (*ang. adjusted hazard ratio*), CI – przedział ufności, uHR – nieskorygowany hazard ryzyka (*ang. unadjusted hazard ratio*)

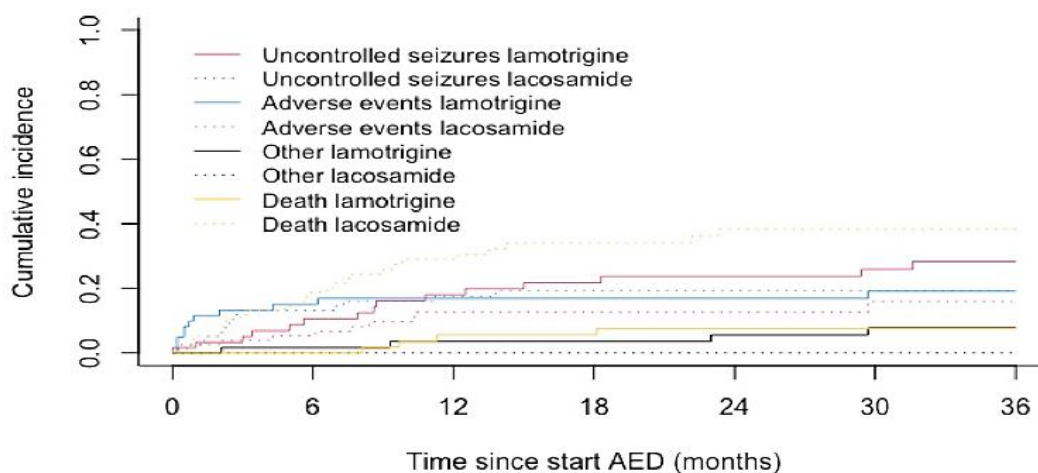
Wskaźnik efektywności terapii

Najczęstszym zdarzeniem skutkującym stwierdzeniem niepowodzenia leczenia z zastosowaniem AED były niekontrolowane napady: 25% (15/61) w grupie lamotryginy vs 13% (10/78) pacjentów stosujących lakoamid, w horyzoncie obserwacji. Wskaźnik skumulowanej częstości niepowodzenia ze względu na niekontrolowane napady po 12 miesiącach wyniósł 18% (95%CI: 9%;29%) dla lamotryginy i 11% (95%CI: 5%;20%) dla lakoamidu. Wyniki przedstawiono na rys. 7.

Wskaźnik toksyczności

Podczas analizowanego okresu obserwacji stwierdzono niepowodzenie terapii związane z toksycznością u 25 pacjentów, u których zarejestrowano łącznie 37 zdarzeń niepożądanych. W grupie stosującej lamotryginę zaobserwowano 18 AEs u 11 pacjentów, natomiast wśród leczonych lakoamidem wystąpiło 19 AEs u 14 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi AEs były: podniecenie (5/37), depresja (4/37), ból głowy (3/37), z czego w grupie stosującej lamotryginę odpowiednio 3 z 5, 1 z 4 oraz 1 z 3 osób. Wskaźnik skumulowanej częstości niepowodzenia ze względu na toksyczność po 12 miesiącach wyniósł 17% (95%CI: 9%;28%) oraz 19% (95%CI: 11%;29%) odpowiednio dla lamotryginy i lakoamidu. Wyniki przedstawiono na rys. 7.

Spośród wszystkich zgłoszonych AEs, zdarzenia stopnia 3 lub 4 stanowiły 15% (3/18) zdarzeń w grupie stosującej lamotryginę, natomiast nie zaobserwowano tego typu AEs u pacjentów stosujących lakoamid ($p=0,264$). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, poprawę po przerwaniu leczenia zaobserwowano dla 72% (13/18) wszelkich AEs w grupie lamotryginy, a także dla 53% (10/19) zdarzeń z grupy stosującej lakoamid ($p=0,083$).



Rysunek 7. Skumulowany wskaźnik częstości zdarzeń skutkujących przerwaniem leczenia z zastosowaniem lamotryginy (linia ciągła) oraz lakozamid (linia przerywana). (van Opijnen 2021 – suplement)

Podsumowanie autorów

W ramach przedstawionego badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności pomiędzy lamotryginą oraz lakozamidem stosowanych po niepowodzeniu AED wykorzystywanych w pierwszej linii leczenia. Współczynniki niepowodzenia terapii ze względu na niekontrolowane napady oraz ze względu na toksyczność były zbliżone dla obu porównywanych grup. Stwierdzono, że analizowane leki mogą wykazywać podobną skuteczność w leczeniu pacjentów cierpiących z powodu napadów padaczkowych wywołanych glejakiem, u których stwierdzono niepowodzenie pierwszej linii leczenia. Wskazano na konieczność przeprowadzenia prospektywnych badań z randomizacją w celu określenia właściwej strategii leczenia przeciwpadaczkowego u osób z BTRE.

3.5. Podsumowanie

Karbamazepina

W ramach przeglądu nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących stosowania karbamazepiny jako terapii wspomagającej w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych.

Odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący stosowania analizowanej substancji w profilaktyce napadów drgawkowych u pacjentów narażonych na duże ryzyko wstrząsów epileptycznych. Przedmiotowy przegląd, ze względu na niską jakość oraz brak metaanalizy (pojedyncze badanie dotyczące karbamazepiny z 1992 roku), nie zostało włączone do analizy.

W związku z powyższym nie odnaleziono nowych publikacji spełniających kryteria jakościowe, które pozwoliłyby na zmianę wnioskowania zawartego we wcześniejszych raportach dot. ocenianej technologii w wybranych wskazaniach off-label.

Gabapentyna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 3 publikacje:

- Bao 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność stosowania gabapentyny w kombinacji z opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową i bólem neuropatycznym;
- Jiang 2021 - retrospektywne badanie oceniające skuteczność kliniczną oksykodonu w skojarzeniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego raka (NCP) i jego wpływu na funkcje odporności organizmu;
- Teng 2021 – badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przeciwbólowego łączenia gabapentyny z morfiną po implantacji IDDS.

Bao 2021

Zgodnie z wynikami metaanalizy kombinacja gabapentyny i opioidów znacząco łagodzi ból neuropatyczny u pacjentów nowotworowych, w porównaniu do stosowania opioidów w monoterapii. Ograniczeniem publikacji

Bao 2021 jest uwzględnienie w niej jedynie skuteczności omawianej terapii, nie została przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania gabapentyny. Badania włączone do metaanalizy cechowała także duża heterogeniczność.

Jeden z przeglądów włączony do poprzedniego opracowania Agencji z 2018 roku także wskazywał na skuteczność gabapentyny. Przy czym kryteria selekcji były znacząco odmienne. Gabapentyna podawana była w monoterapii, komparatorem było placebo, natomiast populacje stanowiły tylko kobiety operowane z powodu raka piersi. Kolejny przegląd, uwzględniony w poprzednim opracowaniu Agencji z 2018 roku wskazał na brak dodatkowej korzyści wynikającej z terapii adjuwantowej w postaci leków antydepresyjnych lub antyepileptycznych (w tym gabapentyny) dodanej do opioidów, przy jednoczesnym wyższym odsetku występowania zdarzeń niepożądanych. Kryteria selekcji także były znacząco odmienne, niż w przeglądzie Bao 2021. Interwencje stanowiły opioidy w połączeniu z lekami antydepresyjnymi lub antyepileptycznymi, populacje stanowili pacjenci z bólem nowotworowym związanym z guzem.

Jiang 2021

Celem tego retrospektywnego badania było zbadanie skuteczności klinicznej oksykodonu w skojarzeniu z gabapentyną w leczeniu bólu neuropatycznego raka (NCP) i jego wpływu na funkcje odporności organizmu. Nie odniesiono się do rodzaju bólu neuropatycznego co stanowi główne ograniczenie analizy klinicznej.

Do badania włączono 50 pacjentów podzielonych na 2 grupy (grupę badawczą i grupę kontrolną) po 25 pacjentów każda. W grupie badawczej (RG) pacjenci otrzymywali oksykodon doustnie plus gabapentynę, a w grupie kontrolnej (CG) jedynie oksykodon.

W badaniu oceniano zmiany w bólu nowotworowym i jakości życia, działania niepożądane oraz wskaźniki funkcji immunologicznej przed i po leczeniu.

W badaniu Jiang 2021 nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami pod względem płci, wieku, wagi, długości trwania bólu, rodzaju nowotworu, miejsca zamieszkania, historii palenia i alkoholu, poziomu glukozy we krwi ($p>0,05$).

Wyniki badania sugerują, że stosowanie oksykodonu w skojarzeniu z gabapentyną istotnie zmniejsza dawkę oksykodonu z większą skutecznością w łagodzeniu bólu niż stosowanie samego oksykodonu. Ponadto, terapia skojarzona zmniejszyła również częstość występowania działań niepożądanych i poprawiła jakość życia oraz funkcjonowanie układu odpornościowego względem stosowania oksykodonu w monoterapii.

Teng 2021

Celem tego prospektywnego badania RCT było określenie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwbólowego łączenia gabapentyny z morfiną po implantacji DDS (dooonowy system dostarczania leków, ang. *Intrathecal Drug Delivery System*).

Do badania włączono 74 pacjentów, w tym 34 do grupy morfiny+gabapentyny i 40 pacjentów do grupy morfiny.

W badaniu oceniano zmianę średniej oceny bólu, dawkę morfiny stosowanej u pacjentów, odsetek pacjentów z 30% i 50% redukcją średniego wyniku bólu, ogólnego wrażenia zmian przez pacjenta, cech bólu przebijającego i zdarzenia niepożądane.

Wyniki badania sugerują, że stosowanie morfiny w skojarzeniu z gabapentyną osiągnęło podobną skuteczność przy niższej dawce morfiny względem morfiny w monoterapii, której towarzyszyło występowanie zawrotów głowy i senności.

Ketoprofen

W ramach przeglądu nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących stosowania ketoprofenu u pacjentów onkologicznych w leczeniu bólu innego niż określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Lamotrygina

W ramach retrospektywnego badania van Opijnen 2021 przeanalizowano wyniki 139 pacjentów stosujących lamotryginę i lakoamid w ramach leczenia przeciwpadaczkowego u chorych ze stwierdzonym glejakiem. Jako główny punkt końcowy przyjęto współczynnik niepowodzenia terapii przeciwpadaczkowej, który odzwierciedla wskaźnik efektywności oraz tolerancji stosowanego leczenia.

Skumulowana częstość niepowodzenia leczenia z jakiegokolwiek powodu nie była w sposób istotny statystycznie różna pomiędzy ocenianymi grupami – 38% (95%CI: 26%;51%) w grupie stosującej lamotryginę oraz 30% (95%CI: 26%;51%) w grupie leczonej lakoamidem. W ramach analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że typ stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego nie miał istotnego wpływu na główny PK (aHR=0,84; 95%CI: 0,46;1,56). Podobnie, pomimo częstszego występowania zgonów w grupie lakoamidem, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi terapiami na liczbę zgonów podczas okresu obserwacji (aHR=1,63; 95%CI: 0,51;5,26).

Najczęstszym zdarzeniem skutkującym stwierdzenie niepowodzenia leczenia z zastosowaniem AED były niekontrolowane napady: 25% (15/61) w grupie lamotryginy vs 13% (10/78) pacjentów stosujących lakozamid, w horyzoncie obserwacji. Wskaźnik skumulowanej częstości niepowodzenia ze względu na niekontrolowane napady po 12 miesiącach wyniósł 18% (95%CI: 9%;29%) dla lamotryginy i 11% (95%CI: 5%;20%) dla lakozamidu. Podczas analizowanego okresu obserwacji stwierdzono niepowodzenie terapii związane z toksycznością u 25 pacjentów, u których zarejestrowano łącznie 37 zdarzeń niepożądanych. W grupie stosującej lamotryginę zaobserwowano 18 AEs u 11 pacjentów, natomiast wśród leczonych lakozamidem wystąpiło 19 AEs u 14 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi AEs były: podniecenie (5/37), depresja (4/37), ból głowy (3/37), z czego w grupie stosującej lamotryginę odpowiednio 3 z 5, 1 z 4 oraz 1 z 3 osób. Wskaźnik skumulowanej częstości niepowodzenia ze względu na toksyczność po 12 miesiącach wyniósł 17% (95%CI: 9%;28%) oraz 19% (95%CI: 11%;29%) odpowiednio dla lamotryginy i lakozamidu.

Wyniki przedstawionej analizy należy traktować z ostrożnością ze względu m.in. na: brak porównania z placebo, retrospektywnym charakterem analizy, małą próbą, heterogenicznością pacjentów, leczeniem onkologicznym prowadzonym równolegle do ocenianego w raporcie.

Komentarz analityków Agencji

Przeprowadzona aktualizacja dowodów naukowych miała na celu uzupełnienie informacji pozyskanych w ramach opracowania OT.4321.7.2018 i OT.4321.8.2018. Dla części analizowanych wskazań odnaleziono przeglądy systematyczne oraz inne dowody spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania **karbamazepiny, gabapentyny, ketoprofenu i lamotryginy** w leczeniu odpowiadających im stanów chorobowych. Wyniki przedstawione w publikacjach są zbieżne z wynikami badań przedstawionymi w opracowaniu z 2018 roku dla tożsamyh wskazań.

Odnalezione dowody, nowe względem opracowań OT.4321.7.2018 i OT.4321.8.2018, nie wpływają na zmianę wnioskowania.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bao 2021	Bao H. et al. The efficacy of gabapentin combined with opioids for neuropathic cancer pain: a meta-analysis, <i>Transl Cancer Res</i> 2021;10(2):637-644, https://tcr.amegroupp.com/article/view/48772/html (dostęp na dzień 19.10.2021)
Foy 1992	Foy P, Chadwick D, Rajgopalan N, Johnson A, Shaw M. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy?. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> . 1992;55(9):753-757.
Greenhalgh 2020	Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt S, Marson A. Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2020.
Jiang 2021	Wei Jiang, Lei Wang, Tao Wu, Xuemei Xiu, Xiaoling Yang, Shujuan Zhang. Original Article Clinical efficacy of oxycontin combined with gabapentin on neuropathic cancer pain and its effect on immune function. <i>Int J Clin Exp Med</i> 2021;14(1):246-254. www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0105923.
Teng 2021	Teng L, Dai J, Shao H, Zhao L, Lin S, Zhang W, Zou H. Gabapentin enhances the antinociceptive effect of intrathecal morphine in refractory cancer pain patients. <i>Support Care Cancer</i> . 2021 Jun 15. doi: 10.1007/s00520-021-06350-2. Epub ahead of print. PMID: 34131845.
van Opijnen 2021	van Opijnen M, van der Meer P, Dirven L, Fiocco M, Kouwenhoven M, van den Bent M et al. The effectiveness of antiepileptic drug treatment in glioma patients: lamotrigine versus lacosamide. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> . 2021;154(1):73-81.
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain V.2.2021 – June 3,2021, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (dostęp na dzień 14.10.2021)
EFIC 2019	Benett M. et al. Standards for the management of cancer-related pain cross Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain, <i>Eur J Pain</i> 2019 Apr;23(4):660-668.
WHO 2019	WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents, WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents (dostęp na dzień 14.10.2021)
Inne	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
OT.4321.7.2018	Carbamazepinum, gabapentinum, ketoprofenum we wskazaniach: 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. OT.4321.7.2018, Warszawa, 06.12.2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/013/RPT/OT.4321.7.2018_Cykl_Off_label_bole_n_owotworowe.pdf (data dostępu: 20.10.2021 r.)
OT.4321.8.2018	Carbamazepinum, lamotriginum we wskazaniach: 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. OT.4321.8.2018, Warszawa 06.12.2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/012/RPT/OT.4321.8.2018_Cykl_Off_label_padaczka_przerzuty_do_OUN.pdf (data dostępu: 20.10.2021 r.)
ChPL Karbamazepina	
Amizepin	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/511/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Finlepsin	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11667/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)

Finlepsin 200 retard	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12037/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Finlepsin 400 retard	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11668/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Neurotop retard 300	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4711/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Neurotop retard 600	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24814/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Tergetol	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6594/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Tegretol CR 200	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19515/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Tegretol CR 400	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6595/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)

ChPL Gabapentyna

Gabagamma 100	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/21250/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Gabapentin Aurovitas	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35402/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Gabapentin Teva	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/14567/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Neuran 100/300/400	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19552/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Neurotin 100/300/400	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8127/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Neurotin 600/800	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11873/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Symleptic	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/18632/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)

ChPL Ketoprofen

Bi-Profenid	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8601/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Febrofen	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8626/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Ketonal Duo	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17882/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Ketonal Forte	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3330/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Ketoprofen-SF	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23038/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Profenid (czopki)	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5529/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Profenid (tabletki)	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8046/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Refastin	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/18144/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)

ChPL Lamotrygina

Epitrigine 50/100 mg tabletki	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/14072/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamilept 25	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17446/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamilept 50	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17445/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamilept 100	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/16165/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamitrin 25/50/100	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23220/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamitrin S 25/100	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11062/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamotrigine Farmax	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33724/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Lamotrix 25/50/100	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11492/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)
Symla 25/50/100	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11147/characteristic (data dostępu: 20.10.2021 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających karbamazepinę, gabapentynę, ketoprofen, lamotryginę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.08.21 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Carbamazepinum								
159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne								
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	10,26	10,77	13,75	10,34	ryczałt	6,61
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	10,26	10,77	13,75	10,34	ryczałt	6,61
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. (5 blist.po 10 szt.)	05909990244515	11,82	12,41	16,39	15,52	ryczałt	4,07
Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990244614	23,63	24,81	31,03	31,03	ryczałt	3,20
Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990120215	11,88	12,47	15,45	10,34	ryczałt	8,31
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990120116	12,10	12,71	16,19	12,41	ryczałt	6,98
159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne								
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
Gabapentinum								
165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna								
Gabagama 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990714322	12,96	13,61	17,83	16,47	ryczałt	4,56
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909991331108	11,88	12,47	16,69	16,47	ryczałt	3,42
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991331153	35,64	37,42	46,00	46,00	ryczałt	3,20
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909991331207	47,52	49,90	59,84	59,84	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990339495	17,82	18,71	22,93	16,47	ryczałt	9,66
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991425340	35,10	36,86	45,44	45,44	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990339709	38,88	40,82	49,40	49,40	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990339600	53,24	55,90	65,84	65,84	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990338542	82,08	86,18	98,76	98,76	ryczałt	3,56
Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990338658	112,75	118,39	132,33	131,73	ryczałt	5,34
Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	1 but.po 100 szt.	05909990651535	17,77	18,66	22,88	16,47	ryczałt	9,61
Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	1 but.po 100 szt.	05909990651566	38,23	40,14	48,72	48,72	ryczałt	3,20
Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	1 but.po 100 szt.	05909990651603	50,98	53,53	63,46	63,46	ryczałt	3,20
Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990769216	17,71	18,60	22,82	16,47	ryczałt	9,55
Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990769315	53,46	56,13	64,71	49,40	ryczałt	18,51
Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990769414	69,98	73,48	83,42	65,87	ryczałt	20,75
Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909991017422	102,60	107,73	120,31	98,80	ryczałt	25,07
Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909991017521	119,02	124,97	138,91	131,73	ryczałt	11,92
Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990685554	12,85	13,49	17,71	16,47	ryczałt	4,44
Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990685561	37,80	39,69	48,27	48,27	ryczałt	3,20
Ketoprofenum								
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne								
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990412112	9,49	9,96	12,59	9,01	50%	8,09
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990413317	13,92	14,62	17,96	12,01	50%	11,96
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990064694	16,85	17,69	21,32	13,51	50%	14,57
Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909990046485	11,34	11,91	14,54	9,01	50%	10,04
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 szt.	05909990794553	5,75	6,04	7,94	6,00	50%	4,94
Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990760718	8,64	9,07	11,70	9,01	50%	7,20
Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990675593	10,99	11,54	14,18	9,01	50%	9,68
141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego								
Profenid, czopki, 100 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	05909990098514	7,94	8,34	10,88	9,17	50%	6,30
Lamotryginum								
163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne								
Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990334766	18,36	19,28	24,81	24,81	ryczałt	3,20
Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990334759	9,18	9,64	13,16	13,16	ryczałt	3,20
Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990038480	19,25	20,21	25,74	25,74	ryczałt	3,20
Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990038701	4,81	5,05	7,07	6,81	ryczałt	3,46
Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990038565	9,62	10,10	13,62	13,62	ryczałt	3,20
Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990346318	24,02	25,22	30,75	27,24	ryczałt	6,71

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt.	05909990346325	48,06	50,46	59,00	54,48	ryczałt	7,72
Lamitrin, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990354818	12,61	13,24	15,26	6,81	ryczałt	11,65
Lamitrin, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990346219	21,71	22,80	26,32	13,62	ryczałt	15,90
Lamotrigine Farmax, tabletki, 100 mg	30 tabl.	05909991311773	18,36	19,28	24,81	24,81	ryczałt	3,20
Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991006617	25,06	26,31	31,84	27,24	ryczałt	7,80
Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	05909990961092	61,02	64,07	74,63	74,63	ryczałt	3,20
Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991006419	7,78	8,17	10,18	6,81	ryczałt	6,57
Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991006518	15,88	16,67	20,20	13,62	ryczałt	9,78
Symla, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990972616	19,13	20,09	25,62	25,62	ryczałt	3,20
Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991138349	4,77	5,01	7,03	6,81	ryczałt	3,42
Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990972418	4,77	5,01	7,03	6,81	ryczałt	3,42
Symla, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990972517	9,56	10,04	13,56	13,56	ryczałt	3,20
163.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne								
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt.	05909990787319	50,92	53,47	63,32	63,32	ryczałt	3,20
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt.	05909990787210	12,97	13,62	17,79	15,83	ryczałt	5,16

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Karbamazepina

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasła	Wyniki
#1	Carbamazepinum[Mesh]	11,490
#2	Carbamazepinum[tiab] OR Carbamazepin*[tiab] OR Carbazepin[tiab] OR Epitol[tiab] OR Finlepsin[tiab] OR Neurotol[tiab] OR Tegretol[tiab] OR Amizepine[tiab]	16,053
#3	#1 OR #2	18,955
#4	Pain[Mesh]	419,374
#5	Pain[tiab]	683,635
#6	#4 OR #5	841,988
#7	Neoplasms[Mesh]	3,538,523
#8	carcinoma[mesh]	678,574
#9	neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR malignanc*[tiab] OR malignan*[tiab]	3,454,378
#10	#7 OR #8 OR #9	4,558,535
#11	#3 AND #6 AND #10	137
#12	#3 AND #6 AND #10; Filters: from 2018/11/20 - 3000/12/12	12
#13	#3 AND #6 AND #10; Filters: Humans, from 2018/11/20 - 3000/12/12	5
#14	#3 AND #6 AND #10; Filters: Humans, English, from 2018/11/20 - 3000/12/12	4
#15	#3 AND #6 AND #10; Filters: Humans, English, Polish, from 2018/11/20 - 3000/12/12	4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasła	Wyniki
1	exp carbamazepine/	66664
2	Carbamazepinum.ti,ab,kw.	3

Lp	Hasia	Wyniki
3	Carbamazepin*.ti,ab,kw.	22282
4	Eitol.ti,ab,kw.	6
5	Finlepsin.ti,ab,kw.	44
6	Neurotol.ti,ab,kw.	49
7	Tegretol.ti,ab,kw.	404
8	Amizepine.ti,ab,kw.	7
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	68510
10	exp pain/	1432817
11	pain.ti,ab,kw.	1009178
12	10 or 11	1717265
13	exp neoplasm/	4811886
14	exp carcinoma/	1245087
15	neoplasm*.ti,ab,kw.	211176
16	carcinoma*.ti,ab,kw.	922105
17	cancer*.ti,ab,kw.	2758891
18	tumor*.ti,ab,kw.	2097785
19	malignanc*.ti,ab,kw.	418570
20	malignan*.ti,ab,kw.	867659
21	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	5829831
22	9 and 12 and 21	2102
23	limit 22 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	218

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2021r.)

Lp	Hasia	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	828
2	Carbamazepinum:ti,ab,kw	0
3	Carbamazepin*.ti,ab,kw	2140
4	Carbazepin:ti,ab,kw	0
5	Eitol:ti,ab,kw	2
6	Finlepsin:ti,ab,kw	2
7	Neurotol:ti,ab,kw	4
8	Tegretol:ti,ab,kw	106
9	Amizepine:ti,ab,kw	0
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2156
11	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	52230
12	Pain:ti,ab,kw	193930
13	#11 OR #12	200280
14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	83592
15	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	14132
16	neoplasm*:ti,ab,kw	83696
17	carcinoma*:ti,ab,kw	42886
18	cancer*:ti,ab,kw	172503
19	tumor*:ti,ab,kw	68800
20	malignanc*:ti,ab,kw	12309
21	malignan*:ti,ab,kw	27748
22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	237456
23	#10 AND #13 AND #22	16
24	#10 AND #13 AND #22 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Sep 2021	2

5.2.2. Gabapentyna

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasła	Wyniki
#1	Gabapentin[Mesh]	4,005
#2	Gabapentin*[tiab] OR 1-(Aminomethyl)cyclohexaneacetic Acid[tiab] OR Neurontin[tiab] OR Convallis[tiab] OR Novo-Gabapentin[tiab]	7,156
#3	#1 OR #2	4,060
#4	Pain[Mesh]	419,374
#5	Pain[tiab]	683,635
#6	#4 OR #5	841,988
#7	Neoplasms[Mesh]	3,538,523
#8	carcinoma[mesh]	678,574
#9	neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR malignanc*[tiab] OR malignan*[tiab]	3,454,378
#10	#7 OR #8 OR #9	4,558,535
#11	#3 AND #6 AND #10	183
#12	#3 AND #6 AND #10; Filters: from 2018/11/20 - 3000/12/12	24
#13	#3 AND #6 AND #10; Filters: English, from 2018/11/20 - 3000/12/12	24
#14	#3 AND #6 AND #10; Filters: English, Polish, from 2018/11/20 - 3000/12/12	24
#15	#3 AND #6 AND #10; Filters: English, Polish, Humans, from 2018/11/20 - 3000/12/12	16

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasła	Wyniki
1	exp gabapentin/	33033
2	Gabapentin*.ti,ab,kw.	11847
3	"1-(Aminomethyl)cyclohexaneacetic Acid".ti,ab,kw.	35
4	Neurontin.ti,ab,kw.	270
5	Convallis.ti,ab,kw.	2
6	Novo-Gabapentin.ti,ab,kw.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	34347
8	exp pain/	1432817
9	Pain.ti,ab,kw.	1009178
10	8 or 9	1717265
11	exp neoplasm/	4811886
12	exp carcinoma/	1245087
13	neoplasm*.ti,ab,kw.	211176
14	carcinoma*.ti,ab,kw.	922105
15	cancer*.ti,ab,kw.	2758891
16	tumor*.ti,ab,kw.	2097785
17	malignanc*.ti,ab,kw.	418570
18	malignan*.ti,ab,kw.	867659
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	5829831
20	7 and 10 and 19	3393
21	limit 20 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	572

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2021r.)

Lp	Hasła	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Gabapentin] explode all trees	880
2	Gabapentin*.ti,ab,kw	2571
3	"1-(Aminomethyl)cyclohexaneacetic Acid".ti,ab,kw	2
4	Neurontin:ti,ab,kw	97
5	Convallis:ti,ab,kw	0
6	Novo-Gabapentin:ti,ab,kw	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2573
8	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	52230
9	Pain:ti,ab,kw	193930
10	#8 OR #9	200280

Lp	Hasia	Wyniki
11	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	83592
12	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	14132
13	neoplasm*.ti,ab,kw	83696
14	carcinoma*.ti,ab,kw	42886
15	cancer*.ti,ab,kw	172503
16	tumor*.ti,ab,kw	68800
17	malignanc*.ti,ab,kw	12309
18	malignan*.ti,ab,kw	27748
19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	237456
20	#7 AND #10 AND #19	153
21	#7 AND #10 AND #19 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Sep 2021	71

5.2.3. Ketoprofen

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasia	Wyniki
#1	Ketoprofen[Mesh]	2,848
#2	ketoprofen*[tiab] OR Benzoylhydratropic Acid[tiab] OR Profenid[tiab] OR Alrheumum[tiab] OR Orudis[tiab] OR 19,583 RP[tiab] OR RP 19583[tiab] OR Alrheumat[tiab]	4,116
#3	#1 OR #2	4,569
#4	Pain[Mesh]	419,374
#5	Pain[tiab]	683,635
#6	#4 OR #5	841,988
#7	Neoplasms[Mesh]	3,538,523
#8	carcinoma[mesh]	678,574
#9	neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR malignanc*[tiab] OR malignan*[tiab]	3,454,378
#10	#7 OR #8 OR #9	4,558,535
#11	#3 AND #6 AND #10	59
#12	#3 AND #6 AND #10; Filters: from 2018/11/20 - 3000/12/12	7
#13	#3 AND #6 AND #10; Filters: Humans, from 2018/11/20 - 3000/12/12	3
#14	#3 AND #6 AND #10; Filters: Humans, English, from 2018/11/20 - 3000/12/12	3
#15	#3 AND #6 AND #10; Filters:Humans, English, Polish, from 2018/11/20 - 3000/12/12	3

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasia	Wyniki
1	exp ketoprofen/	13784
2	ketoprofen*.ti,ab,kw.	5754
3	Benzoylhydratropic Acid.ti,ab,kw.	1
4	Profenid.ti,ab,kw.	56
5	Alrheumum.ti,ab,kw.	1
6	Orudis.ti,ab,kw.	58
7	19,583 RP.ti,ab,kw.	0
8	RP 19583.ti,ab,kw.	1
9	Alrheumat.ti,ab,kw.	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	14352
11	exp pain/	1432817
12	Pain.ti,ab,kw.	1009178
13	11 or 12	1717265
14	exp neoplasm/	4811886
15	exp carcinoma/	1245087
16	neoplasm*.ti,ab,kw.	211176
17	carcinoma*.ti,ab,kw.	922105
18	cancer*.ti,ab,kw.	2758891
19	tumor*.ti,ab,kw.	2097785
20	malignanc*.ti,ab,kw.	418570

Lp	Hasia	Wyniki
21	malignan*.ti,ab,kw.	867659
22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	5829831
23	10 and 13 and 22	493
24	limit 23 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	54

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2021r.)

Lp	Hasia	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	577
2	ketoprofen*.ti,ab,kw	1294
3	Benzoylhydratropic Acid:ti,ab,kw	1
4	Profenid:ti,ab,kw	34
5	Alrheumum:ti,ab,kw	0
6	Orudis:ti,ab,kw	37
7	19,583 RP:ti,ab,kw	7
8	RP 19583:ti,ab,kw	7
9	Alrheumat:ti,ab,kw	0
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1309
11	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	52230
12	Pain:ti,ab,kw	193930
13	#11 OR #12	200280
14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	83592
15	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	14132
16	neoplasm*.ti,ab,kw	83696
17	carcinoma*.ti,ab,kw	42886
18	cancer*.ti,ab,kw	172503
19	tumor*.ti,ab,kw	68800
20	malignanc*.ti,ab,kw	12309
21	malignan*.ti,ab,kw	27748
22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	237456
23	#10 AND #13 AND #22	40
24	#10 AND #13 AND #22 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Sep 2021	8

5.2.4. **Lamotrygina u chorych w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” i karbamazepina u chorych w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” oraz „ u chorych z napadami padaczkowymi w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka”.**

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasia	Wyniki
#1	Lamotrigine[Mesh]	3,205
#2	Lamotrigine[tiab] OR "3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine"[tiab] OR "3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine"[tiab] OR Lamictal[tiab] OR Crisomet[tiab] OR Lamiktal[tiab] OR BW-430C[tiab] OR Labileno[tiab]	5,602
#3	#1 OR #2	6,000
#4	Carbamazepinum[Mesh]	11,490
#5	Carbamazepinum[tiab] OR Carbamazepin*[tiab] OR Carbazepin[tiab] OR Epitol[tiab] OR Finlepsin[tiab] OR Neurotol[tiab] OR Tegretol[tiab] OR Amizepine[tiab]	16,053
#6	#4 or #5	18,955
#7	#3 or #6	22,966
#8	Neoplasms[Mesh]	3,538,523
#9	carcinoma[mesh]	678,574
#10	neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR malignanc*[tiab] OR malignan*[tiab]	3,454,378
#11	#8 OR #9 OR #10	4,558,535

Lp	Hasia	Wyniki
#12	Epilepsy[Mesh]	117,142
#13	epilepsy[tiab] OR seizure*[tiab] OR aura*[tiab] OR epileptic[tiab]	226,288
#14	#12 or #13	247,134
#15	#7 and #11 and #14	320
#16	#7 and #11 and #14; Filters: from 2018/11/20 - 3000/12/12	23
#17	#7 and #11 and #14; Filters: Humans, from 2018/11/20 - 3000/12/12	16
#18	#7 and #11 and #14; Filters: Humans, English, from 2018/11/20 - 3000/12/12	15
#19	#7 and #11 and #14; Filters: Humans, English, Polish, from 2018/11/20 - 3000/12/12	15

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2021 r.)

Lp	Hasia	Wyniki
1	exp lamotrigine/	26386
2	lamotrigine.ti,ab,kw.	9025
3	"3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine".ti,ab,kw.	1
4	"3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine".ti,ab,kw.	14
5	Lamictal.ti,ab,kw.	183
6	Crisomet.ti,ab,kw.	0
7	Lamiktal.ti,ab,kw.	4
8	BW-430C.ti,ab,kw.	0
9	Labileno.ti,ab,kw.	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	26918
11	exp carbamazepine/	66664
12	carbamazepin*.ti,ab,kw.	22282
13	Carbazepin.ti,ab,kw.	1
14	Epitol.ti,ab,kw.	6
15	Finlepsin.ti,ab,kw.	44
16	Neurotol.ti,ab,kw.	49
17	Tegretol.ti,ab,kw.	404
18	Amizepine.ti,ab,kw.	7
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	68510
20	10 or 19	80599
21	exp neoplasm/	4811886
22	exp carcinoma/	1245087
23	neoplasm*.ti,ab,kw.	211176
24	carcinoma*.ti,ab,kw.	922105
25	cancer*.ti,ab,kw.	2758891
26	tumor*.ti,ab,kw.	2097785
27	malignanc*.ti,ab,kw.	418570
28	malignan*.ti,ab,kw.	867659
29	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	5829831
30	exp epilepsy/	247238
31	epilepsy.ti,ab,kw.	165764
32	seizure*.ti,ab,kw.	195978
33	aura*.ti,ab,kw.	31205
34	epileptic.ti,ab,kw.	62813
35	30 or 31 or 32 or 33 or 34	378545
36	20 and 29 and 35	2524
37	limit 36 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	359

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.09.2021r.)

Lp	Hasia	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Lamotrigine] explode all trees	446
2	"3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine".ti,ab,kw	0
3	"3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine".ti,ab,kw	2
4	Lamictal.ti,ab,kw	97
5	Crisomet.ti,ab,kw	0

Lp	Hasia	Wyniki
6	Lamiktal:ti,ab,kw	0
7	BW-430C:ti,ab,kw	0
8	Labileno:ti,ab,kw	0
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	500
10	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	828
11	carbamazepin*:ti,ab,kw	2140
12	Carbazepin:ti,ab,kw	0
13	Epitol:ti,ab,kw	2
14	Finlepsin:ti,ab,kw	2
15	Neurotol:ti,ab,kw	4
16	Tegretol:ti,ab,kw	106
17	Amizepine:ti,ab,kw	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2154
19	#9 OR #18	2566
20	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	83592
21	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	14132
22	neoplasm*:ti,ab,kw	83696
23	carcinoma*:ti,ab,kw	42886
24	cancer*:ti,ab,kw	172503
25	tumor*:ti,ab,kw	68801
26	malignanc*:ti,ab,kw	12309
27	malignan*:ti,ab,kw	27748
28	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	237456
29	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2460
30	epilepsy:ti,ab,kw	7309
31	seizure*:ti,ab,kw	8841
32	aura*:ti,ab,kw	2320
33	epileptic:ti,ab,kw	2051
34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	14924
35	#19 AND #28 AND #34	28
36	#19 AND #28 AND #34 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Sep 2021	8