



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna
we wskazaniu:
neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy

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

Opracowanie nr: WS.422.15.2024
(Aktualizacja do opracowania nr OT.4221.23.2021)

Data ukończenia: 11.04.2024 r.

Zastosowane skróty:

| | |
|-------------------------|--|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BPI | skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventor</i>) |
| CBZ | karbamazepina |
| CD | cena detaliczna |
| CEI | Composite Efficacy Index |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DHS | Dansk Hæmatologisk Selskab |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EMG | elektromiografia |
| ENG | elektroneurografia |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| GABA | kwas gammaaminomasłowy |
| GECSEN | Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología |
| GPN | neuralgia nerwu językowo-gardłowego (ang. <i>glossopharyngeal neuralgia</i>) |
| LFT | testy czynnościowe wątroby (ang. <i>liver function tests</i>) |
| LTG | lamotrygina |
| M | średnia |
| MAO | monoaminooksydaza |
| MRI | rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) |
| NLPZ | niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NS | nieistotnie statystycznie |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych |
| ODV | o-demetylowenlafaksyna |
| OUN | ośrodkowym układzie nerwowym |
| PO | poziom odpłatności |
| RBC | czerwone krwinki krwi (ang. <i>red blood cells</i>) |
| RCSEng | Royal College of Surgeons of England |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| SD | odchylenie standardowe |
| SIP | Sickness Impact Profile |
| SSRI | selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>) |
| STAI | inwentarz stanu i cechy lęku (ang. <i>State Trait and Anxiety Inventory</i>) |
| TCA | trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. <i>tetracyclic antidepressant</i>) |
| TK | tomografia komputerowa |
| TN | neuralgia nerwu trójdzielnego (ang. <i>trigeminal neuralgia</i>) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| VAS | wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>) |

| | |
|--------------|---|
| VASpi | intensywność bólu w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale pain intensity</i>) |
| VASpr | złagodzenie bólu w skali VAS (ang. <i>verbal rating scale pain relief</i>) |
| VEN | wenlafaksyna |
| VRS | skala słowna (ang. <i>verbal rating scale</i>) |
| VRSpi | intensywność bólu w skali VRS (ang. <i>verbal rating scale pain intensity</i>) |
| VRSpr | złagodzenie bólu w skali VRS (ang. <i>verbal rating scale pain relief</i>) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WLF | wysokość limitu finansowania |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 6 |
| 2. Streszczenie..... | 7 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 4. Problem decyzyjny | 10 |
| 4.1. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne | 13 |
| 4.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce | 13 |
| 5. Rekomendacje kliniczne | 14 |
| 6. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa | 18 |
| 6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 18 |
| 6.2. Opis badań włączonych do analizy | 18 |
| 6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa..... | 19 |
| 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | 22 |
| 7.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | 23 |
| 8. Źródła | 26 |
| 9. Załączniki | 27 |
| 9.1. Wykaz leków zawierających lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania..... | 27 |
| 9.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 30 |
| 9.3. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla stosowania lamotryginy, kwasu walproinowego, wenlafaksyny w leczeniu neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy..... | 34 |

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

2024.02.06

i znak pisma zlecającego

PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnych: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna w zakresie wskazań innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

Oceniana technologia medyczna:

- lamotrygina,
 - kwas walproinowy,
 - wenlafaksyna
-

Zestawienie produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.04.2024 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ) zostały zamieszczone w Tabeli 11 dotyczącej leków dopuszczonych do obrotu w Polsce.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
-

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem substancji czynnej lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: leczenie neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Realizacja założonego celu obejmowała aktualizację danych w zakresie skuteczności klinicznej, zaleceń wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego stanu finansowania, technologii alternatywnych oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr OT.4221.23.2021

Problem zdrowotny

Do głównych typów neuralgii występujących w obrębie twarzy zaliczamy: neuralgię nerwu trójdzielnego (*ang. trigeminal neuralgia*, TN), oraz neuralgię nerwu językowo-gardłowego (*ang. glossopharyngeal neuralgia*, GPN). Częstość neuralgii trójdzielnej określa się na 3–6 przypadków na 100 000 osób i wzrasta z wiekiem, natomiast GPN jest bardzo rzadko występującym schorzeniem, a zapadalność w populacji ogólnej ocenia się na 0,2 na 100 000 osób w ciągu roku.

Przyczyna nerwobólu najczęściej pozostaje nieznana. Może się ujawnić po pewnym czasie, nawet po latach lub pozostać nieznana. Ból w obrębie twarzy może być jedynym objawem procesu chorobowego umiejscowionego w różnych strukturach anatomicznych głowy. Lokalizacja i czas trwania bólu, jego charakter, intensywność oraz promieniowanie i występowanie objawów towarzyszących pozostają wówczas głównymi kierunkowskazami w procesie diagnostycznym.

Ból neuropatyczny występuje najczęściej w neuropatiach lub polineuropatiach (takich jak cukrzycowa, po półpaścu, alkoholowa oraz o innym pochodzeniu - neuropatie z ucisku). Przyczyną bólu neuropatycznego jest uszkodzenie nerwu obwodowego w następstwie znanej przyczyny, dlatego zawsze stwierdza się neurologiczne objawy tego uszkodzenia. Ocenia się, że ból neuropatyczny występuje u 0,5-0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach przeciwbólowych.

Ból neuralgiczny łatwo odróżnić od bólu neuropatycznego. Cechuje się nagłym początkiem, znaczną intensywnością i krótkim, kilkusekundowym czasem trwania oraz częstymi nawrotami. Określany jest jako przeszywający, rwący, parzący, kłujący lub rozdzierający. Często wyzwała go dotyk lub skurcz mięśni twarzy. Nerwobóle czaszkowe częściej występują w wieku średnim i u osób starszych. W badaniu nie stwierdza się objawów uszkodzenia nerwu (ubytku czucia ani zaburzeń ruchowych). W neuropatii ból ma charakter ciągły lub napadowy, stwierdza się ubytek czucia w obszarze zaopatrywanym przez określony nerw, występuje zjawisko allodynii (nadmiernego, bolesnego odczuwania dotyku), hiperalgezji (wzmoczonego odczuwania bodźca bólowego) oraz sensytyzacji (uwrażliwienia).

Interwencje

Kwas walproinowy stosowany jest w napadach padaczkowych uogólnionych i ogniskowych oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji. Dobra skuteczność i szybkie działanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi (dwubiegunowymi) zostało wykazane u wielu pacjentów w czasie badań kontrolowanych z użyciem placebo.

Lamotrygina stosowana jest w padaczce i zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych. Wyniki badań farmakologicznych wskazują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutamianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy. Z kolei mechanizm działania leczniczego lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych nie został ustalony, chociaż prawdopodobnie istotne znaczenie ma tu interakcja z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem.

Wenlafaksyna stosowana jest w zaburzeniach depresyjnych. Mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze zwiększeniem aktywności neurotransmiterów w ośrodkowym układzie

nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów β -adrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV są bardzo do siebie podobne pod względem całkowitego wpływu, jaki wywierają na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie z receptorami.

Alternatywne technologie

Spośród leków przeciwpadaczkowych do stosowania doustnego, do których należą oceniane lamotrygina i kwas walproinowy, obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach jako we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, finansowana jest karbamazepina (we wskazaniach: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL), walproinian sodu (we wskazaniu: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy), a spośród leków przeciwdepresyjnych, do których należy oceniana wenlafaksyna, nie jest finansowany żaden produkt leczniczy.

We wcześniejszym opracowaniu analitycznym nr OT.4320.10.2018 Ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, jako technologie opcjonalne wskazała następujące substancje czynne w leczeniu:

- neuralgii w obrębie twarzy: karbamazepina, pregabalina, gamapentyna, tramadol i opioidy.
- neuropatii twarzy: karbamazepina, pregabalina, gamapentyna, tramadol i opioidy. oraz leki przeciwdepresyjne i lignokainę.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych, w tym 5 dotyczących leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego oraz 1 dotyczące bólu neuropatycznego bez wskazania jego lokalizacji.

Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, że lekami pierwszego rzutu w przypadku leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego jest karbamazepina oraz okskarbazepina (Borowski 2023, GECSSEN 2023, Chong 2023, RCSEng 2021, DHS 2020). W hiszpańskich wytycznych GECSSEN 2023 w pierwszej linii leczenia wymieniany jest również octan eslikarbazepiny. Natomiast lamotrygina wymieniana jest jako jeden z leków drugiego rzutu (Borowski 2023, GECSSEN 2023, Chong 2023). Wytyczne DHS 2020 oraz RCSEng 2021 wymieniają lamotryginę jako uzupełnienie terapii podstawowej lub w monoterapii, jeśli leki z pierwszej linii leczenia nie są tolerowane. W wytycznych GECSSEN 2023 walproinian wymieniany jest w grupie innych leków potencjalnie skutecznych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego po dwóch liniach leczenia ze wskazaniem na jego korzystne działanie w przypadku krótkich cyklach leczenia.

Według wytycznych DGN 2020 karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina i wenlafaksyna nie są zalecane w przypadku leczenia bólu neuropatycznego, ale w indywidualnych przypadkach można rozważyć ich zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi. Pierwszym wyborem w przypadku leczenia farmakologicznego są: leki przeciwdrgawkowe (gapapentyna/pregabalina) oraz tri- i tetracykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny-/norepinefryny – duloksetyna (DGN 2020).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań RCT oceniających skuteczność lamotryginy, kwasu walproinowego i/lub wenlafaksyny w analizowanych wskazaniach. Odnaleziono natomiast dwa opracowanie wtórne: Do 2021 i Rana 2023.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Do 2021, którego celem była ocena skuteczności środków neuromodulujących w leczeniu atypowego bólu w obrębie twarzy i neuralgii nerwu trójdzielnego, oceniono 24 interwencje, przy czym najczęściej stosowaną była karbamazepina, a następnie toksyna botulinowa. Do przeglądu włączono 1 badanie obserwacyjne dotyczące kwasu walproinowego (Peiris 1980), 3 badania RCT (Zakrzewska 1997, Shaikh 2011, Scrivani 2010) i 1 badanie obserwacyjne (Tentolouris-Piperas 2018) dotyczące lamotryginy oraz 1 badanie RCT dla wenlafaksyny (Forssell 2004). W 3 badaniach RCT (Zakrzewska 1997, Shaikh 2011, Scrivani 2010) odnotowano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych

na korzyść lamotryginy. Raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zawroty głowy, zaparcia, nudności, senność, podwójne widzenie, wymioty (Zakrzewska 1997) oraz obniżony poziom RBC i podwyższone parametry LFT (Shaikh 2011). W badaniu RCT Forssell 2004 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść wenlafaksyny jedynie dla wyniku dotyczącego złagodzenia bólu mierzonego w skali VRSpi ($p < 0,05$). Należy zaznaczyć, że wszystkie badania włączone do ww. opracowania wtórnego zostały opisane w opracowaniu Agencji z 2018 r. nr OT.4320.10.2018 (Zakrzewska 1997 i Forssell 2004), bądź nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy Agencji (Shaikh 2011, Scrivani 2010).

Do przeglądu parasolowego Rana 2023, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków stosowanych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (TN), włączono 2 publikacje dotyczące lamotryginy: Yang 2018 i Di Stefano 2018. Lamotryginę uznano za lek drugiego rzutu w leczeniu TN. Zgłaszane przez pacjentów działania niepożądane związane z przyjmowaniem lamotryginy (zawroty głowy, nudności, zaburzenia widzenia i zmniejszona kontrola nerwowo-mięśniowa) są podobne do obserwowanych podczas stosowania karbamazepiny i okskarbazepiny. Ponadto, przyjmowanie lamotryginy wiąże się z dużą częstością występowania reakcji skórnych, które można ograniczyć regulując dawkowanie. Lamotryginę można stosować w leczeniu wtórnej TN, ale w niektórych przypadkach może ona zaostrzyć objawy stwardnienia rozsianego. Należy zaznaczyć, że przegląd Yang 2018 został opisany w opracowaniu Agencji z 2021 roku (OT.4221.23.2021), natomiast publikacja Di Stefano 2018 nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy Agencji.

W badaniu Yang 2018 (w oparciu o opracowanie nr OT.4221.23.2021) porównanie pośrednie LTG z CBZ wykazało istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej LTG względem CBZ (OR=0,19; 95% CI: 0,03; 0,93). Dla pozostałych porównań z LTG nie odnotowano IS różnic. Wykazano większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej LTG względem PBO, PIM oraz PPC, natomiast mniejszą szansę względem OXC, BTX-A, LDC oraz TIZ. W opracowaniu przeprowadzono także ranking interwencji za pomocą SUCRA, zgodnie z którym prawdopodobieństwo, że LTG będzie technologią najbardziej skuteczną spośród ocenianych wynosi 39%.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) w przypadku lamotryginy to: ból głowy, ataksja, zawroty głowy, podwójne lub niewyraźne widzenie, wysypka skórna; przy stosowaniu kwasu walproinowego: drżenie oraz nudności, natomiast w przypadku wenlafaksyny: nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową oraz koszty refundacji oszacowano na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych SWIAD-NFZ.

Oszacowana liczebność populacji z rozpoznaniami ICD10: G.50.0, G50.1, G52.1 oraz G53.0 (prawdopodobny zakres wskazań pozarejestacyjnych)

- bez rozpoznań ICD10: G40, F31 lub F00-F99 (wskazania rejestracyjne objęte refundacją), u których został zrefundowany zakup produktów leczniczych zawierających analizowane substancje czynne wynosiła:
 - dla kwasu walproinowego: średnio 252 osoby rocznie,
 - dla lamotryginy: średnio 270 osób rocznie,
 - dla wenlafaksyny: średnio 153 osoby rocznie.

Łączny koszt refundacji (w oszacowanej populacji) kwasu walproinowego, lamotryginy i wenlafaksyny w analizowanym okresie wynosił średnio **130,6 tys. zł rocznie**.

- bez wykluczenia rozpoznań ICD10: G40, F31 lub F00-F99 (wskazania rejestracyjne objęte refundacją), u których został zrefundowany zakup produktów leczniczych zawierających analizowane substancje czynne wynosiła:
 - dla kwasu walproinowego: średnio 376 osób rocznie,
 - dla lamotryginy: średnio 373 osoby rocznie,
 - dla wenlafaksyny: średnio 756 osób rocznie.

Łączny koszt refundacji (w oszacowanej populacji) kwasu walproinowego, lamotryginy i wenlafaksyny w analizowanym okresie wynosił średnio **157,8 tys. zł rocznie**.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia, pismem z dnia 05.02.2024 r., znak PLR2.4506.13.2023.2.JW, zlecił Agencji wydanie ponownych opinii dla leków we wskazaniach pozarejestacyjnych przez Radę Przejrzystości. Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: leczenie neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu nr OT.4221.23.2021 w zakresie:

- wytycznych praktyki klinicznej;
- dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- analiza wpływu na budżet.

Datę ponowienia opinii wskazano na 17.04.2024 r.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Analizowany problem zdrowotny określa się następującymi kodami wg ICD-10:

- G.50 - Zaburzenia nerwu trójdzielnego,
- G52.1 - Zaburzenia nerwu językowo-gardłowego,
- G53.0 - Nerwoból po przebytych pólpaściu.

Przyczyna nerwobólu najczęściej pozostaje nieznana. Może się ujawnić po pewnym czasie, nawet po latach lub pozostać nieznana. Ból w obrębie twarzy może być jedynym objawem procesu chorobowego umiejscowionego w różnych strukturach anatomicznych głowy. Lokalizacja i czas trwania bólu, jego charakter, intensywność oraz promieniowanie i występowanie objawów towarzyszących pozostają wówczas głównymi kierunkowskazami w procesie diagnostycznym.

Ból neuropatyczny występuje najczęściej w neuropatiach lub polineuropatiach (takich jak cukrzycowa, po pólpaściu, alkoholowa oraz o innym pochodzeniu - neuropatie z ucisku). Przyczyną bólu neuropatycznego jest uszkodzenie nerwu obwodowego w następstwie znanej przyczyny, dlatego zawsze stwierdza się neurologiczne objawy tego uszkodzenia. Ocenia się, że ból neuropatyczny występuje u 0,5-0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach przeciwbólowych.

Ból neuralgiczny łatwo odróżnić od bólu neuropatycznego. Cechuje się nagłym początkiem, znaczną intensywnością i krótkim, kilkusekundowym czasem trwania oraz częstymi nawrotami. Określany jest jako przeszywający, rwący, parzący, kłujący lub rozdzierający. Często wyzwała go dotyk lub skurcz mięśni twarzy. Nerwobóle czaszkowe częściej występują w wieku średnim i u osób starszych. W badaniu nie stwierdza się objawów uszkodzenia nerwu (ubytku czucia ani zaburzeń ruchowych). W neuropatii ból ma charakter ciągły lub napadowy, stwierdza się ubytek czucia w obszarze zaopatrywanym przez określony nerw, występuje zjawisko allodynii (nadmiernego, bolesnego odczuwania dotyku), hiperalgezji (wzmoczonego odczuwania bodźca bólowego) oraz sensytyzacji (uwrażliwienia).

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

Epidemiologia

Do głównych typów neuralgii występujących w obrębie twarzy zaliczamy: neuralgię nerwu trójdzielnego (ang. *trigeminal neuralgia*, TN), oraz neuralgię nerwu językowo-gardłowego (ang. *glossopharyngeal neuralgia*, GPN). Częstość neuralgii trójdzielnej określa się na 3–6 przypadków na 100 000 osób i wzrasta z wiekiem, natomiast GPN jest bardzo rzadko występującym schorzeniem, a zapadalność w populacji ogólnej ocenia się na 0,2 na 100 000 osób w ciągu roku.

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

Diagnostyka

Ból w obrębie twarzy może być jedynym objawem procesu chorobowego umiejscowionego w różnych strukturach anatomicznych głowy. Lokalizacja i czas trwania bólu, jego charakter, intensywność oraz promieniowanie i występowanie objawów towarzyszących pozostają wówczas głównymi kierunkowskazami w procesie diagnostycznym. U chorych, zwłaszcza z długo trwającym bólem, ważne jest ustalenie obecności objawów dodatkowych, takich jak: bezsenność, nerwica, depresja, zmniejszenie masy ciała, obniżenie aktywności ruchowej. W rozpoznaniu pomagają ocena napięcia mięśni, czucia dotyku, bólu, wibracji, odruchów skórnych oraz badania pomocnicze: elektromiograficzne (EMG) i elektroneurograficzne (ENG). Oceniając chorego z bólem, analizuje się wszystkie reakcje organizmu: psychiczną, ruchową, wegetatywną i humoralną.

Tomografia komputerowa (TK) lub obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI) mogą wykazać uszkodzenia, jak również konflikt naczyniowo-nerwowy.

Badania obrazowe z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MRI) są najbardziej przydatną metodą pozwalającą stwierdzić obecność patologii, takich jak cysty, guzy, malformacje naczyniowe, ogniska demielinizacji w przypadku stwardnienia rozsianego, a także ucisku wywieranego przez naczynie na korzeń nerwu trójdzielnego.

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

Leczenie

Farmakologiczne leczenie TN opiera się na stosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Lekiem pierwszej linii powinna być karbamazepina (200-1200 mg/dobę) i okskarbazepina (500-1800 mg/dobę), zgodnie z aktualnie obowiązującymi, opartymi na dowodach naukowych wytycznymi. Postępowanie drugiej linii, które ma nieznaczące poparcie w badaniach klinicznych, może być uzupełnienie leczenia o lamotryginę (400 mg/dobę), lub zamiana leku na lamotryginę lub baklofen (40-80 mg/dobę). Leczenie z zastosowaniem fenytoiny, gabapentyny, pregabaliny czy kwasu walproinowego także może być skuteczne. W nagłych przypadkach może przynieść ulgę dożylny wlew fenytoiny, podobnie jak miejscowe iniekcje lidokainy w okolicę punktów spustowych (miejsca, gdzie rozpoczyna się ból). Jeśli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub ogranicza normalną codzienną aktywność pacjenta, należy rozważyć leczenie przy pomocy metod chirurgicznych. Nie prowadzono badań u pacjentów z GPN, tak więc leczenie jest takie samo jak w TN. Lekiem pierwszego wyboru powinna być karbamazepina (200–1200 mg/d) lub okskarbazepina (600– 1800 mg/d).

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

Rokowanie

Leczenie bólu neurogennego jest trudne mimo wprowadzania do terapii wielu nowych leków. Ulega on osłabieniu lub ustąpieniu po zastosowaniu różnych preparatów, o odmiennych mechanizmach działania. Za pomocą dostępnych środków farmakologicznych jedynie u połowy chorych udaje się zmniejszyć jego natężenie o połowę. Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, w tym najpowszechniej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jest stosunkowo niewielka. Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wynika, że aż 52,9% pacjentów otrzymuje z tego powodu opioidy, 39,7% — niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), 21,1% — benzodiazepiny, 14,3% — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 11,1% — leki przeciwpadaczkowe, a 11,3% — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *tetracyclic antidepressant*, TCA).

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Kwas walproinowy i pochodne kwasu walproinowego (*acidum valproicum/ natrii valproas/ acidum valproicum + natrii valproas*; kod ATC: N03A G01), lek stosowany w napadach padaczkowych uogólnionych i ogniskowych oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej. Produkty lecznicze: Convulex, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, ValproLEK, Absenor, Convival Chrono, Convulex, Depakine.

Mechanizm działania

Kwas walproinowy jest substancją przeciwdrgawkową. Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelinie międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieżnik hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji. Dobra skuteczność i szybkie działanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi (dwubiegunowymi) zostało wykazane u wielu pacjentów w czasie badań kontrolowanych z użyciem placebo.

Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazania leków zawierających ocenianą substancję czynną na podstawie ChPL obejmują: napady padaczkowe uogólnione w postaci napadów mioklonicznych, toniczno-klonicznych, atonicznych, nieświadomości oraz napadów ogniskowych z prostymi i złożonymi objawami; zespół Lennox i Gastauta; chorobę afektywną dwubiegunową (profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny).

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

Lamotrygina (*lamotriginum*; kod ATC: N03 AX09). Lek stosowany w padaczce i zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych. Produkty lecznicze: Lamotrix, Lamilept, Lamotrigine Farmax, Verpin, Symla, Lamitrin.

Mechanizm działania

Wyniki badań farmakologicznych wskazują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzebieżnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy. Z kolei mechanizm działania leczniczego lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych nie został ustalony, chociaż prawdopodobnie istotne znaczenie ma tu interakcja z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem.

Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazania leków zawierających ocenianą substancję czynną na podstawie ChPL obejmują:

Padaczkę

- Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej
 - Leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.
 - Napady związane z zespołem Lennox-Gastaut. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastaut.
- Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat
 - Leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut.
 - Monoterapia w typowych napadach nieświadomości.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

- Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:
 - zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne

Lamotrygina nie jest wskazana w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji.

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

Wenlafaksyna (*venlafaxinum*; kod ATC: N06A X16). Lek stosowany w zaburzeniach depresyjnych. Produkty lecznicze: Alventa, Olwexya, Axyven, Efectin ER, Efevelon SR, Faxigen XL, Faxolet ER, Lafactin, Oriven, Prefaxine, Symfaxin ER, Velafax, Velaxin ER, Venlafaxine Bluefish XL, Venlectine.

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze zwiększeniem aktywności neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów β -adrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV są bardzo do siebie podobne pod względem całkowitego wpływu, jaki wywierają na wychwyt zwrotny neuroprzekaźników i wiązanie z receptorami. W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa *in vitro* w stosunku do mózgowych receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H1-histaminergicznym i α 1-adrenergicznym. Aktywność farmakologiczna wobec tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w 14 przypadkach innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie na układ sercowo-naczyniowy czy działanie antycholinergiczne i uspokajające. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności monoaminooksydazy (MAO). W badaniach *in vitro* stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla opioidów i benzodiazepiny.

Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazania leków zawierających ocenianą substancję czynną na podstawie ChPL obejmują: leczenie epizodów dużej depresji, zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji, leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych (w tym fobii społecznej) oraz lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

(Opracowanie nr OT.4320.10.2018)

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Spośród leków przeciwpadaczkowych do stosowania doustnego, do których należą oceniane lamotrygina i kwas walproinowy, obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach jako we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, finansowana jest karbamazepina (we wskazaniach: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL), walproinian sodu (we wskazaniu: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy), a spośród leków przeciwdepresyjnych, do których należy oceniana wenlafaksyna, nie jest finansowany żaden produkt leczniczy.³

W opracowaniu analitycznym nr OT.4320.10.2018 Ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, jako technologie opcjonalne wskazała następujące substancje czynne w leczeniu:

- neuralgii w obrębie twarzy: karbamazepina, pregabalina, gamapentyna, tramadol i opioidy,
- neuropatii twarzy: karbamazepina, pregabalina, gamapentyna, tramadol i opioidy oraz leki przeciwdepresyjne i lignokainę.

4.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Produkty lecznicze zawierające lamotryginę, kwas walproinowy, wenlafaksynę otrzymały w przeszłości pozytywną Opinię Rady Przejrzystości w przedmiotowych wskazaniach (patrz tabela poniżej).

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

Tabela 1. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych technologii

| Rok | Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie | Opinia |
|------|---|-----------|
| 2021 | Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2021 z dnia 17 maja 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego <i>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniach pozarejestrycyjnych: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.</i> | Pozytywna |
| 2018 | Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie substancji czynnych: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna, we wskazaniu pozarejestrycyjnym leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy <i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.</i> | Pozytywna |

5. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych klinicznych uwzględnionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu: <https://ptbb.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>,
- European Academy of Neurology: <https://www.ean.org/>,
- European Federation of Neurological Associations <https://www.efna.net/>,
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/> ,
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>,
- International Association for the Study of Pain: <https://www.iasp-pain.org/index.aspx>,
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>,
- World Federation of Neurology: <https://wfneurology.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *neuralgia, neuropatia, neuropathy, wytyczne, rekomendacje, recommendations, guidelines*.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych, w tym 5 dotyczących leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego oraz 1 dotyczące bólu neuropatycznego bez wskazania jego lokalizacji.

Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, że lekami pierwszego rzutu w przypadku leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego jest karbamazepina oraz okskarbazepina (Borowski 2023, GECSSEN 2023, Chong 2023, RCSEng 2021, DHS 2020). W hiszpańskich wytycznych GECSSEN 2023 w pierwszej linii leczenia wymieniany jest również octan eslikarbazepiny. Natomiast lamotrygina wymieniana jest jako jeden z leków drugiego rzutu (Borowski 2023, GECSSEN 2023, Chong 2023). Wytyczne DHS 2020 oraz RCSEng 2021 wymieniają lamotryginę jako uzupełnienie terapii podstawowej lub w monoterapii, jeśli leki z pierwszej linii leczenia nie są tolerowane. W wytycznych GECSSEN 2023 walproinian wymieniany jest w grupie innych leków potencjalnie skutecznych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego po dwóch liniach leczenia ze wskazaniem na jego korzystne działanie w przypadku krótkich cyklach leczenia.

Według wytycznych DGN 2020 karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina i wenlafaksyna nie są zalecane w przypadku leczenia bólu neuropatycznego, ale w indywidualnych przypadkach można rozważyć ich zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi. Pierwszym wyborem w przypadku leczenia farmakologicznego są: leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna/pregabalina) oraz tri- i tetracykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-/norepinefryny – duloksetyna (DGN 2020).

Szczegółowy zestawienie wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd wytycznych dotyczących leczenia neuralgii i neuropatii

| Organizacja, rok | Rekomendacje dotyczące leczenia DME | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---|--|---|---|--------------------------|---|--|---|-----------|---|----------------------|------------------|--|---------------------|--------------------------|---|----------------|--------------------|---|---|---------|--|
| Borowski 2023 | <p>Charakterystyka kliniczna oraz przegląd aktualnych metod leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego w opiece paliatywnej</p> <p><u>Leczenie nieinwazyjne – Farmakoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu TN jest karbamazepina stosowana w dawce 200–1200 mg na dobę, a jej skuteczność jest oceniana w zakresie 68–100%. Z uwagi na działania niepożądane towarzyszące terapii karbamazepiną u 40% pacjentów zostaje ona przerwana. Przeciwwskazaniem do jej stosowania są zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego oraz reakcje alergiczne, • okskarbazepina w porównaniu z karbamazepiną wykazuje podobną skuteczność i mniejsze ryzyko interakcji lekowych, powoduje mniej działań niepożądanych. Pomimo preferowanej monoterapii, blisko 27% pacjentów wymaga stosowania politerapii lub nie toleruje leczenia karbamazepiną i okskarbazepiną. Alternatywnie można zastosować lamotryginę, baklofen, gabapentynę lub pregabalinę, • baklofen, jako lek spazmolityczny, ma zastosowanie w leczeniu spastyczności, w przebiegu nerwobólów nerwu trójdzielnego, szczególnie u chorych z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, • U pacjentów z bólem opornym na leczenie farmakologiczne powodującym niesprawność zalecane jest postępowanie chirurgiczne. <p>Farmakoterapia neuralgii nerwu trójdzielnego</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa leku</th> <th>Dawka początkowa [mg]</th> <th>Schemat dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>karbamazepina*</td> <td>2 × 100</td> <td>Po 3 dniach 2 × 200 mg; zwiększaj 100–200 mg co 3 dni; następnie 4 × 200 mg, do dawki 800–1200 mg/24 godziny</td> </tr> <tr> <td>okskarbazepina*</td> <td>2 × 150</td> <td>Po 3 dniach 2 × 300 mg; zwiększaj 150–300 mg co 3 dni; następnie 4 × 300 mg do dawki 1200–1800 mg/24 godziny</td> </tr> <tr> <td>lamotrygina**</td> <td>1 × 25</td> <td>Po 7 dniach 2 × 25 mg; następnie po 7 dniach 2 × 50 mg przez 7 dni; kolejne dawki zwiększaj o 50 mg co 7 dni do uzyskania dawki 2 × 200 mg</td> </tr> <tr> <td>baklofen**</td> <td>3 × 5</td> <td>Po 3 dniach 3 × 10 mg; następnie po 3 dniach zwiększ o 3 × 10 mg co 3 dni do uzyskania dawki maksymalnej 100 mg na dobę</td> </tr> <tr> <td>gabapentyna**</td> <td>3 × 100</td> <td>Drugiego dnia zwiększ do 3 × 200 mg; trzeciego dnia 3 × 300 mg; następnie zwiększaj o 3 × 300 mg co 3 dni do uzyskania dawki maksymalnej 3600 mg/24 godziny</td> </tr> <tr> <td>pregabalina**</td> <td>2 × 25</td> <td>Zwiększaj o 2 × 25–50 mg co 3 dni do uzyskania dawki Maksymalnej 600 mg/24 godziny</td> </tr> </tbody> </table> <p>* lek pierwszego rzutu ** lek drugiego rzutu</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p> | Nazwa leku | Dawka początkowa [mg] | Schemat dawkowania | karbamazepina* | 2 × 100 | Po 3 dniach 2 × 200 mg; zwiększaj 100–200 mg co 3 dni; następnie 4 × 200 mg, do dawki 800–1200 mg/24 godziny | okskarbazepina* | 2 × 150 | Po 3 dniach 2 × 300 mg; zwiększaj 150–300 mg co 3 dni; następnie 4 × 300 mg do dawki 1200–1800 mg/24 godziny | lamotrygina** | 1 × 25 | Po 7 dniach 2 × 25 mg; następnie po 7 dniach 2 × 50 mg przez 7 dni; kolejne dawki zwiększaj o 50 mg co 7 dni do uzyskania dawki 2 × 200 mg | baklofen** | 3 × 5 | Po 3 dniach 3 × 10 mg; następnie po 3 dniach zwiększ o 3 × 10 mg co 3 dni do uzyskania dawki maksymalnej 100 mg na dobę | gabapentyna** | 3 × 100 | Drugiego dnia zwiększ do 3 × 200 mg; trzeciego dnia 3 × 300 mg; następnie zwiększaj o 3 × 300 mg co 3 dni do uzyskania dawki maksymalnej 3600 mg/24 godziny | pregabalina** | 2 × 25 | Zwiększaj o 2 × 25–50 mg co 3 dni do uzyskania dawki Maksymalnej 600 mg/24 godziny |
| | Nazwa leku | Dawka początkowa [mg] | Schemat dawkowania | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | karbamazepina* | 2 × 100 | Po 3 dniach 2 × 200 mg; zwiększaj 100–200 mg co 3 dni; następnie 4 × 200 mg, do dawki 800–1200 mg/24 godziny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | okskarbazepina* | 2 × 150 | Po 3 dniach 2 × 300 mg; zwiększaj 150–300 mg co 3 dni; następnie 4 × 300 mg do dawki 1200–1800 mg/24 godziny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | lamotrygina** | 1 × 25 | Po 7 dniach 2 × 25 mg; następnie po 7 dniach 2 × 50 mg przez 7 dni; kolejne dawki zwiększaj o 50 mg co 7 dni do uzyskania dawki 2 × 200 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | baklofen** | 3 × 5 | Po 3 dniach 3 × 10 mg; następnie po 3 dniach zwiększ o 3 × 10 mg co 3 dni do uzyskania dawki maksymalnej 100 mg na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | gabapentyna** | 3 × 100 | Drugiego dnia zwiększ do 3 × 200 mg; trzeciego dnia 3 × 300 mg; następnie zwiększaj o 3 × 300 mg co 3 dni do uzyskania dawki maksymalnej 3600 mg/24 godziny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | pregabalina** | 2 × 25 | Zwiększaj o 2 × 25–50 mg co 3 dni do uzyskania dawki Maksymalnej 600 mg/24 godziny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | GECSN 2023 (Hiszpania) | <p>Diagnoza i leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego</p> <p><u>Farmakologiczne leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego</u></p> <p>Karbamazepina jest jedynym lekiem o wiarygodności klasy I (stopień rekomendacji A) dlatego jest to nadal leczenie pierwszego wyboru a także jedyne zatwierdzone leczenie w tym wskazaniu. Mimo stosunkowo niskiego stopniem pewności ustalono 2 główne linie leczenia.</p> <p>Farmakologiczne leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego z poziomami dowodów.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Linia leczenia</th> <th>Leki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pierwsza</td> <td>karbamazepina (I, A) okskarbazepina (IV, C) octan eslikarbazepiny (IV, C)</td> </tr> <tr> <td>Druga</td> <td>lamotrygina (II, B) baklofen (II, B) gabapentyna (IV, C) pregabalina (IV, C)</td> </tr> <tr> <td>Inne leki</td> <td>Fenytoina, lidokaina, pimozyd, tokainid, klonazepam, topiramát, kwas walproinowy, lewetyracetam, lakoamid (IV, C)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Leczenie pierwszego rzutu: monoterapia blokerami kanałów sodowych</u></p> <p>Do tej grupy leków zalicza się karbamazepinę i okskarbazepinę. Pierwszy lek osiąga odpowiedź u ponad 60% pacjentów, chociaż u 30% z nich występują działania niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane u jednego na 24 leczonych pacjentów. W przypadku okskarbazepiny, otwarte badania porównujące lek z karbamazepiną wykazały podobną skuteczność, lepszą tolerancję i mniejsze ryzyko interakcji lekowych (klasa IV, stopień rekomendacji C).</p> <p><u>Leczenie drugiego rzutu</u></p> <p>Lamotrygina i baklofen są lekami drugiego rzutu w leczeniu TN (klasa II, stopień rekomendacji B). Monoterapię lamotryginą zaleca się, jeśli leki pierwszego rzutu są przeciwwskazane lub nie są dobrze tolerowane przez pacjenta. Baklofen jest zwykle podawany w połączeniu z innymi lekami, chociaż może być również stosowany w monoterapii.</p> <p>Leki pierwszego i drugiego rzutu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Zwiększanie dawki</th> <th>Dawka podtrzymująca</th> <th>Maksymalna dzienna dawka</th> <th>Skuteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>karbamazepina*</td> <td>100–200 mg co 12 h</td> <td>100 mg co 24–72 h</td> <td>100–400 mg co 8 h 100–600 mg co 12 h</td> <td>1600 mg</td> <td>Redukcja natężenia bólu</td> </tr> </tbody> </table> | Linia leczenia | Leki | Pierwsza | karbamazepina (I, A) okskarbazepina (IV, C) octan eslikarbazepiny (IV, C) | Druga | lamotrygina (II, B) baklofen (II, B) gabapentyna (IV, C) pregabalina (IV, C) | Inne leki | Fenytoina, lidokaina, pimozyd, tokainid, klonazepam, topiramát, kwas walproinowy , lewetyracetam, lakoamid (IV, C) | Lek | Dawka początkowa | Zwiększanie dawki | Dawka podtrzymująca | Maksymalna dzienna dawka | Skuteczność | karbamazepina* | 100–200 mg co 12 h | 100 mg co 24–72 h | 100–400 mg co 8 h 100–600 mg co 12 h | 1600 mg | Redukcja natężenia bólu |
| | | Linia leczenia | Leki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pierwsza | | karbamazepina (I, A) okskarbazepina (IV, C) octan eslikarbazepiny (IV, C) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Druga | | lamotrygina (II, B) baklofen (II, B) gabapentyna (IV, C) pregabalina (IV, C) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inne leki | | Fenytoina, lidokaina, pimozyd, tokainid, klonazepam, topiramát, kwas walproinowy , lewetyracetam, lakoamid (IV, C) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lek | | Dawka początkowa | Zwiększanie dawki | Dawka podtrzymująca | Maksymalna dzienna dawka | Skuteczność | | | | | | | | | | | | | | | | |
| karbamazepina* | | 100–200 mg co 12 h | 100 mg co 24–72 h | 100–400 mg co 8 h 100–600 mg co 12 h | 1600 mg | Redukcja natężenia bólu | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok | Rekomendacje dotyczące leczenia DME | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|---------------------------------|-------------------------------|---------------|--|----------|---|-----------|--|------------|---|-----------|---|----------------------|--|----------|--|----------|---|----------|---|
| | | | | | | o 50% u 60–70% pacjentów | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | okskarbazepina* | 150 mg co 12 h | 150 mg co 24–72 h | 150–900 mg co 12 h | 1 800–2 400 mg | Porównywalny do karbamazepiny | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | lamotrygina** | 25 mg co 24 h | 25 mg co 7 dni; 50 mg co 7 dni od 3. tygodnia | 100–200 mg co 12 h | 600 mg | IV/C | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | baklofen** | 5–10 mg co 8 h | 5–10 mg co 24–72 h | 25–35 mg co 8 h | 105 mg | IV/C | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | gabapentyna** | 100 mg co 8 h | 100 mg co 24 h 375 mg co 72 h | 600–1200 mg co 8 h 900–3600 mg dziennie | 3 600 mg | IV/C | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | pregabalina** | 75 mg co 12 h | 375 mg co 48–72 h 150 mg co 7 dni | 75–300 mg co 12 h | 600 mg | IV/C | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* lek pierwszego rzutu ** lek drugiego rzutu</p> <p>Inne leki potencjalnie wskazane w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego. walproinian (600–2400 mg/dzień). Korzystne działanie w przypadku krótkich cykli leczenia.</p> <p>Klasa dowodów i stopień rekomendacji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Klasa dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Kontrolowane prospektywne badania kliniczne z zaślepieniem oceny punktów końcowych oraz przeglądy systematyczne kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych na reprezentatywnej próbie Oba typy wymagają następujących cech: a) Losowy dobór próby b) Jasno określone cele c) Jasno określone kryteria wykluczenia/włączenia d) Akceptowalne uwzględnienie rezygnacji z udziału w badaniu e) Charakterystyka wyjściowa pacjentów jest wyraźnie opisana w tekście i podobna pomiędzy grupami, lub wszelkie różnice zostały skorygowane statystycznie</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Prospektywne badania kohortowe w reprezentatywnej populacji z zaślepieniem oceny punktów końcowych i spełniające wszystkie kryteria od (a) do (e) Prospektywne kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem oceny punktów końcowych w reprezentatywnej próbie, ale niespełniające jednego z kryteriów z (a) do (e)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Wszystkie inne kontrolowane badania na reprezentatywnej próbie, w których ocena wyników była niezależna od zastosowanego leczenia</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków, opisy przypadków lub opinie ekspertów</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Stopień rekomendacji</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Zalecenie zdecydowanie skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej jednego rozstrzygającego badania na poziomie I lub 2 spójnych badań na poziomie II.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Zalecenie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej jednego rozstrzygającego badania na poziomie II lub kilku badań na poziomie III.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Zalecenie, które może być skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej 2 rozstrzygających badań na poziomie III.</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | Klasa dowodów | | I | Kontrolowane prospektywne badania kliniczne z zaślepieniem oceny punktów końcowych oraz przeglądy systematyczne kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych na reprezentatywnej próbie Oba typy wymagają następujących cech: a) Losowy dobór próby b) Jasno określone cele c) Jasno określone kryteria wykluczenia/włączenia d) Akceptowalne uwzględnienie rezygnacji z udziału w badaniu e) Charakterystyka wyjściowa pacjentów jest wyraźnie opisana w tekście i podobna pomiędzy grupami, lub wszelkie różnice zostały skorygowane statystycznie | II | Prospektywne badania kohortowe w reprezentatywnej populacji z zaślepieniem oceny punktów końcowych i spełniające wszystkie kryteria od (a) do (e) Prospektywne kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem oceny punktów końcowych w reprezentatywnej próbie, ale niespełniające jednego z kryteriów z (a) do (e) | III | Wszystkie inne kontrolowane badania na reprezentatywnej próbie, w których ocena wyników była niezależna od zastosowanego leczenia | IV | Badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków, opisy przypadków lub opinie ekspertów | Stopień rekomendacji | | A | Zalecenie zdecydowanie skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej jednego rozstrzygającego badania na poziomie I lub 2 spójnych badań na poziomie II. | B | Zalecenie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej jednego rozstrzygającego badania na poziomie II lub kilku badań na poziomie III. | C | Zalecenie, które może być skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej 2 rozstrzygających badań na poziomie III. |
| Klasa dowodów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I | Kontrolowane prospektywne badania kliniczne z zaślepieniem oceny punktów końcowych oraz przeglądy systematyczne kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych na reprezentatywnej próbie Oba typy wymagają następujących cech: a) Losowy dobór próby b) Jasno określone cele c) Jasno określone kryteria wykluczenia/włączenia d) Akceptowalne uwzględnienie rezygnacji z udziału w badaniu e) Charakterystyka wyjściowa pacjentów jest wyraźnie opisana w tekście i podobna pomiędzy grupami, lub wszelkie różnice zostały skorygowane statystycznie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| II | Prospektywne badania kohortowe w reprezentatywnej populacji z zaślepieniem oceny punktów końcowych i spełniające wszystkie kryteria od (a) do (e) Prospektywne kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem oceny punktów końcowych w reprezentatywnej próbie, ale niespełniające jednego z kryteriów z (a) do (e) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III | Wszystkie inne kontrolowane badania na reprezentatywnej próbie, w których ocena wyników była niezależna od zastosowanego leczenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV | Badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków, opisy przypadków lub opinie ekspertów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stopień rekomendacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | Zalecenie zdecydowanie skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej jednego rozstrzygającego badania na poziomie I lub 2 spójnych badań na poziomie II. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | Zalecenie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej jednego rozstrzygającego badania na poziomie II lub kilku badań na poziomie III. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | Zalecenie, które może być skuteczne, nieskuteczne lub niebezpieczne. Wymaga co najmniej 2 rozstrzygających badań na poziomie III. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chong 2023⁴ (Wielka Brytania) | Wytyczne dotyczące leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <u>Leczenie farmakologiczne</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wytyczne podsumowują zalecenia dotyczące farmakoterapii w TN wskazując na karbamazepinę jako lek z najlepszymi dowodami naukowymi, ale zalecenia obejmują również stosowanie okskarbazepiny, lamotryginy, baklofenu, gabapentyny i toksyny botulinowej. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zaleca się, aby lekarze podstawowej opieki zdrowotnej rozpoczynali leczenie pacjentów z TN od leków pierwszego rzutu przed skierowaniem do specjalisty. Takie podejście jest pragmatyczne i pozwala uniknąć opóźnień w leczeniu. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane leki oraz ich dawkowanie. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Lek | Dawkowanie | | | Maksymalna dzienna dawka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Leczenie pierwszego rzutu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | karbamazepina ^a | 2 x 100 mg; po 3 dniach 2 x 200 mg; zwiększaj 100–200 mg 2 razy dziennie co 3 dni, następnie 200 mg 4 razy dziennie | | | 800–1200 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | okskarbazepina ^a | 2 x 150 mg; po 3 dniach 2 x 300 mg; zwiększaj 150–300 mg 2 razy dziennie co 3 dni, następnie 300 mg 4 razy dziennie | | | 1200–1800 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

⁴ Wytyczne zostały opracowane przez multidyscyplinarny zespół reprezentujący następujące organizacje: Association of British Academic Oral and Maxillofacial Surgeons, British & Irish Society for Oral Medicine, British Association for the Study of Headache, British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists, Royal College of General Practitioners, Society of British Neurological Surgeons, The Faculty of General Dental Practice UK, The Trigeminal Neuralgia Association UK.

| Organizacja, rok | Rekomendacje dotyczące leczenia DME | | |
|--------------------------------------|---|--|--------------------------|
| | Leczenie drugiego rzutu | | |
| | lamotrygina | Rozpocząć od 25 mg dziennie przez 7 dni, następnie 2 x 25 mg przez 7 dni, następnie 2 x 50 mg przez kolejny tydzień; kolejne dawki zwiększane o 50 mg co 7 dni, aż do 10 tygodni | 200 mg dwa razy dziennie |
| | baklofen | 3 x 5 mg przez 3 dni, następnie zwiększyć 3 x 10 mg 3 przez 3 dni; zwiększać o 10 mg 3 razy na dobę co 3 dni aż do dawki maksymalnej | 40–80 mg |
| | gabapentyna | dzień 1 – 3 x 100 mg, dzień 2 – 3 x 200 mg i dzień 3 – 3 x 300 mg. Zwiększać o 1-300 mg 3 razy dziennie co 3 dni do dawki maksymalnej; rozpocząć od 100 mg 3 razy dziennie lub 300 mg przed snem; można zwiększyć dawkę do 300 do 600 mg 3 na dobę | 900–3600 mg |
| | pregabalina | 2 x 25 mg; zwiększać o 25–50 mg dwa razy na dobę co 3 dni | 600 mg |
| | <i>a Karbamazepina i okskarbazepina są dostępne w postaci płynnej. Zakresy dawek różnią się ze względu na brak wysokiej jakości badań potwierdzających skuteczność</i> | | |
| | Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano. | | |
| RCSEng 2021 (Wielka Brytania) | <p>Wytyczne dotyczące leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego Leki pierwszego rzutu (możliwość przepisania leków przez lekarza rodzinnego lub lekarza specjalistę)</p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina stosowana w dawce od 800 mg do 1200 mg na dobę (podzielona na 4 dawki). [silne zalecenie] • okskarbazepina – alternatywa w przypadku problemów z interakcji lekowej z karbamazepiną. Zakres terapeutyczny wynosi od 1 200 mg do 1 800 mg całkowitej dawki dobowej podzielonej na 4 dawki. Należy monitorować stężenia sodu w osoczu u pacjentów z ryzykiem hiponatremii (hiponatremia jest zwykle zależna od dawki). [silne zalecenie] <p>Leki alternatywne lub wspomagające (możliwość przepisania leków wyłącznie przez specjalistę, lekarz rodzinny może przepisać receptę ponownie po konsultacji specjalistycznej)</p> <p>Jeżeli lek pierwszego rzutu okaże się nieskuteczny, można dodać inny lek jako uzupełnienie leczenia lub w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lamotrygina – można stosować w połączeniu z karbamazepiną/okskarbazepiną lub w monoterapii. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki aż do maksymalnie 200 mg dwa razy na dobę [słabe zalecenie]. • baklofen – można stosować w połączeniu z karbamazepiną/okskarbazepiną. Największe korzyści z leczenia mogą wystąpić u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy już stosują go w leczeniu spastyczności. Zakres terapeutyczny wynosi zwykle od 40 do 80 mg całkowitej dawki dobowej podzielonej na 4 oddzielne dawki [słabe zalecenie]. • gabapentyna – można stosować w połączeniu z karbamazepiną/okskarbazepiną lub w monoterapii. Zakres terapeutyczny wynosi zwykle od 900 do 3600 mg całkowitej dawki dobowej podzielonej na 3 oddzielne dawki. [słabe zalecenie]. • pregabalina – może być stosowana w połączeniu z karbamazepiną/okskarbazepiną lub w monoterapii. Zalecane jest zwiększanie dawki maksymalnie do 300 mg dwa razy na dobę. [słabe zalecenie]. <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: wg GRADE</p> | | |
| DGN 2020 (Niemcy) | <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia bólu neuropatycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszym wyborem do leczenia farmakologicznego są: leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna/pregabalina) oraz tri- i tetracykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-/norepinefryny – duloksetyna (jednak duloksetyna w Niemczech jest dopuszczona do leczenia tylko neuropatii cukrzycowej). • W przypadku zmian ogniskowych nerwów miejscowo lidokaina (5%) i plastry kapsaicyny (8%) są skuteczne i powinny być preferowane ze względu na mniejsze skutki uboczne. • opioidy są skuteczne, ale należy zwrócić uwagę na ich skutki uboczne i potencjalne uzależnienie. Opioidy o wysokiej sile działania, a także o niskiej sile działania (tramadol), które dodatkowo działają na endogenne hamowanie bólu zstępującego, mogą być zalecane jako leki trzeciego wyboru. • karbamazepina i okskarbazepina nie mogą być ogólnie zalecane w przypadku bólu neuropatycznego z powodu ograniczonych dowodów i częstych skutków ubocznych, ale mogą być rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku. Należy wziąć pod uwagę działania niepożądane, zwłaszcza hiponatremię i interakcję z innymi lekami (karmazepina). • lamotrygina nie może być ogólnie zalecana w leczeniu bólu neuropatycznego o dowolnej etiologii, ale w indywidualnych przypadkach można rozważyć jej zastosowanie poza wskazaniami, zwłaszcza w neuropatii w przebiegu zakażenia HIV i poudarowym bólu ośrodkowym (w Niemczech lamotrygina jest zatwierdzona wyłącznie do leczenia padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych). • wenlafaksyna nie może być zalecana w leczeniu bólu neuropatycznego z powodu niewystarczających dowodów naukowych, ale może być rozważana do stosowania poza wskazaniami w indywidualnych przypadkach (w Niemczech wenlafaksyna jest zatwierdzona wyłącznie do leczenia ciężkiej depresji, zaburzeń lękowych uogólnionych oraz zaburzeń lękowych z napadami paniki). • Przydatne może być połączenie leków, ze względu na potencjalne zmniejszenie indywidualnych dawek i efekty synergiczne. <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</p> | | |

| Organizacja, rok | Rekomendacje dotyczące leczenia DME |
|------------------|--|
| DHS 2020 (Dania) | <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dolegliwości bólowych głowy i twarzy</p> <p><u>Leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina lub okskarbazepina – leczenie pierwszego wyboru. • można stosować gabapentynę, pregabalinę i lamotryginę jako uzupełnienie terapii podstawowej lub w monoterapii, jeśli leki w pierwszej linii leczenia nie są tolerowane. • toksyna botulinowa A – może być skuteczna i należy do leczenia specjalistycznego. <p>Ze względu na nieprzewidywaną częstotliwość i intensywność bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego dawkowanie powinno być uzależnione od poziomu bólu.</p> <p>Przy całkowitym braku bólu trwającym dłużej niż 1 miesiąc, zaleca się odstawianie leków poprzez zmniejszenie: karbamazepiny o 100 mg lub gabapentyny o 300 mg co 7-14 dni (lub porównywalne dawki innych leków).</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</p> |

Skróty: **DGN** – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, **DHS** – Dansk Hæmatologisk Selskab, **GECSEN** – Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología, **RCSEng** – Royal College of Surgeons of England, **TN** – neuralgia nerwu trójdzielnego (ang. *trigeminal neuralgia*).

^ potencjalna interakcja – lamotrygina może zwiększać stężenie karbamazepiny, a karbamazepina zmniejszać stężenie lamotryginy

6. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia najnowszych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających: lamotryginę, kwas walproinowy, wenlafaksynę we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy, przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.04.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 23.04.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4221.23.2021.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 9.2. *Strategia wyszukiwania publikacji*. W tabeli poniżej przedstawiono natomiast kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

| PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|---|---|
| Populacja | Chorzy z neuropatią lub neuralgią w obrębie twarzy | Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Interwencja | Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna | Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Komparator | Bez ograniczeń | - |
| Punkty końcowe | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem | Inne niż w kryterium włączenia |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne badań RCT • badania RCT w formie pełnotekstowej; liczba pacjentów ≥ 10 | Dowody naukowe o niższej jakości niż uwzględniane w opracowaniach nr OT.4221.23.2021 i OT.4320.10.2018. Publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania. |
| Inne | Publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Data odcięcia wg OT.4221.23.2021. (23.04.2021 r.) | Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu. Publikacje w języku innym niż polski lub angielski. |

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań RCT oceniających skuteczność lamotryginy, kwasu walproinowego i/lub wenlafaksyny w analizowanych wskazaniach. Odnaleziono natomiast dwa opracowanie wtórne:

- **Do 2021** przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności środków neuromodulujących w leczeniu atypowego bólu w obrębie twarzy i neuralgii nerwu trójdzielnego. Ostatecznie włączono 73 badania z czego 45 obserwacyjnych i 29 badań RCT. Włączono 1 badanie

obserwacyjne dotyczące kwasu walproinowego (Peiris 1980)⁵, 3 badania RCT (Zakrzewska 1997, Shaikh 2011, Scrivani 2010)⁶ i 1 badanie obserwacyjne (Tentolouris-Piperas 2018)⁷ dotyczące lamotryginy oraz 1 badanie RCT dla wenlafaksyny (Forsell 2004)⁸.

- **Rana 2023** - przegląd parasolowy (ang. *umbrella review*), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków stosowanych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (TN). Ostatecznie do przeglądu włączono 11 artykułów z czego 2 dotyczyły lamotryginy: Yang 2018 i Di Stefano 2018⁹.

Należy zaznaczyć, że wszystkie badania włączone do ww. opracowań wtórnych zostały opisane w poprzednich opracowaniach Agencji (nr OT.4221.23.2021 i OT.4320.10.2018), bądź nie spełniają predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy Agencji.

Ograniczenia badań włączonych do analizy:

- nie wszystkie publikacje włączone do badań wtórnych spełniają kryteria włączenia do przeglądu Agencji,
- badania RCT włączone do przeglądów systematycznych dotyczyły tylko lamotryginy (Do 2021, Rana 2023) oraz wenlafaksyny (Do 2021),
- brak porównania różnych interwencji farmakologicznych, przeprowadzone metaanalizy dotyczyły jedynie toksyny botulinowej oraz karbamazepiny (Do 2021),
- badania dotyczą głównie neuralgii nerwu trójdzielnego.

6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Do 2021

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badań RCT dotyczących lamotryginy i wenlafaksyny włączonych do przeglądu Do 2021. Należy zaznaczyć, że badanie Shaikh 2011 zostało zakwalifikowane przez autorów badania wtórnego jako badanie RCT, natomiast analitycy Agencji określili ww. badanie pierwotne jako non-RCT. Badanie Shaikh 2011 zostało ocenione przez autorów opracowania wtórnego jako badanie z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

⁵ Badanie Peiris 1980 nie zostało włączone do opracowania z 2018 r. (nr OT.4320.10.2018) ponieważ nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia w zakresie typu badań (badanie obserwacyjne).

⁶ Badanie Zakrzewska 1997 zostało szczegółowo opisane w opracowaniu z 2018 r. (nr OT.4320.10.2018), natomiast publikacje Shaikh 2011 i Scrivani 2010 nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia odpowiednio w zakresie typu badań (badanie non-RCT) oraz liczby pacjentów włączonych do badania.

⁷ Badanie Tentolouris-Piperas 2018 nie zostało włączone do opracowania z 2018 r. (nr OT.4320.10.2018) i z 2021 r. (OT.4221.23.2021), ponieważ nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia w zakresie typu badań (badanie obserwacyjne)

⁸ Badanie Forsell 2004 zostało szczegółowo opisane w opracowaniu z 2018 r. (nr OT.4320.10.2018)

⁹ Przegląd systematyczny Yang 2018 został szczegółowo opisany w opracowaniu z 2021 r. (nr OT.4221.23.2021), natomiast publikacja Di Stefano 2018 nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia.

Tabela 4. Charakterystyka oraz wyniki badań RCT dotyczących lamotryginy i wenlafaksyny włączonych do przeglądu Do 2021 (w oparciu o przegląd systematyczny Do 2021).

| Badanie | Interwencja | Diagnoza | N | Okres obserwacji | Punkty końcowe | Wyniki | Działania niepożądane |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|----|------------------|---|---|---|
| lamotrygina (LTG) | | | | | | | |
| Zakrzewska 1997 | LTG 50-400mg | NT | 14 | 31 dni | Zmniejszenie średniego dziennego całkowitego bólu ocenianego w skali MPQ, Ocena ogólna, CEI w 31 dniu | Średni dzienny całkowity ból oceniany w skali MPQ, ocena ogólna i CEI, p<0,05 | Zawroty głowy (5/13), zaparcia (3/13), nudności (3/13), senność (3/13), podwójne widzenie (2/13), wymioty (2/13) |
| Shaikh 2011 | LTG 50-200mg vs CBZ 300-1200mg | NT | 21 | 83 dni | Zmniejszenie bólu w skali VAS i VRS w 40 dniu | CBZ – 19/21 LTG-13/21 p<0,05 | LTG: obniżony poziom RBC (2/21), podwyższone parametry LFT (1/21) CBZ: obniżony poziom RBC (5/21), obniżony poziom globulin (1/21) |
| Scrivani 2010 | LTG 300mg | NT | 6 | 9 tyg. | Zmniejszenie dolegliwości bólowych wg skali VAS w 9 tyg. | Przed i po leczeniu (M±SD): 5,6 ±0,67 vs 3,5±0,83 p<0,05 | Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych |
| wenlafaksyna (VEN) | | | | | | | |
| Forssell 2004 | Wenlafaksyna 37,5 mg | Atypowy ból w obrębie twarzy | 18 | 3 miesiące | Zmniejszenie wyników VASpi, VRSp, STAI i BDI oraz poprawa wyników VASpr i VRSpr w 4 tyg. | <u>Kontrola:</u> VASpi: M 47 (zakres od 13 do 81) VRSp: M 3,9 (zakres od 1 do 5) VASpr: M 12 (zakres od 0 do 66) VRSpr: M 0,3 (zakres od 0 do 1) STAI: M 43 (zakres od 27 do 62) BDI: M 11 (zakres od 0 do 25) <u>Wenlafaksyna:</u> VASpi: M 34 (zakres od 0 do 71) (NS) VRSp: M 3,3 (zakres od 0 do 5) (NS) VASpr: M 25 (zakres od 0 do 80) (NS) VRSpr: M 0,9 (zakres od 0 do 3), p<0,05 STAI: M 40 (zakres od 26 do 64) (NS) BDI: M 9 (zakres od 1 do 32) (NS) | Potliwość, suchość w jamie ustnej |

Skróty: **BPI** – skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventor*), **CBZ** – karbamazepina, **CEI** - ang. *composite efficacy index*, **LFT** – testy czynnościowe wątroby (ang. *liver function tests*), **LTG** – lamotrygina, **M** – średnia, **NS** – nieistotne statystycznie, **RBC** – czerwone krwinki krwi (ang. *red blood cells*), **SD** – odchylenie standardowe, **SIP** - *Sickness Impact Profile*; **STAI** – inwentarz stanu i cechy lęku (ang. *State Trait and Anxiety Inventory*); **TN** - neuralgia nerwu trójdzielnego (ang. *trigeminal neuralgia*), **VAS** - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); **VASpi** - intensywność bólu w skali **VAS** (ang. *visual analogue scale pain intensity*); **VASpr** - złagodzenie bólu w skali VAS (ang. *verbal rating scale pain relief*); **VRS** - skala słowna (ang. *verbal rating scale*); **VRSp** - intensywność bólu w skali **VRS** (ang. *verbal rating scale pain intensity*); **VRSpr** - złagodzenie bólu w skali VRS (ang. *verbal rating scale pain relief*).

W przeglądzie oceniono 24 interwencje, najczęściej stosowaną była karbamazepina, a następnie toksyna botulinowa. Inne oceniane interwencje obejmują leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, duloksetyna, wenlafaksyna), leki przeciwpadaczkowe (klonazepam, eslikarbazepina, okskarbazepina, pregabalina, kwas walproinowy, gabapentyna, lamotrygina), miejscowe środki znieczulające (lidokaina i tokainid), selektywnych agonistów receptora serotoninowego (sumatryptan), leki zwiotczające mięśnie (baclofen, tizanidyna), morfinany (dekstrometorfan), leki antycholinergiczne (atropina) i leki przeciwpyschotyczne (pimozyd).

W 3 badaniach RCT (Zakrzewska 1997, Shaikh 2011, Scrivani 2010) odnotowano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych na korzyść lamotryginy. Raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zawroty głowy, zaparcia, nudności, senność, podwójne widzenie, wymioty (Zakrzewska 1997) oraz obniżony poziom RBC i podwyższone parametry LFT (Shaikh 2011). W badaniu RCT Forssell 2004 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść wenlafaksyny jedynie dla wyniku dotyczącego złagodzenia bólu mierzonego w skali VRSpi ($p < 0,05$). Należy zaznaczyć, że wszystkie badania włączone do ww. opracowania wtórnego zostały opisane w opracowaniu Agencji z 2018 r. nr OT.4320.10.2018 (Zakrzewska 1997 i Forssell 2004), bądź nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy Agencji (Shaikh 2011, Scrivani 2010).

Rana 2023

W przeglądzie Rana 2023 którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków stosowanych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (TN), lamotryginę uznano za lek drugiego rzutu w leczeniu TN. Zgłaszane przez pacjentów działania niepożądane związane z przyjmowaniem lamotryginy (zawroty głowy, nudności, zaburzenia widzenia i zmniejszona kontrola nerwowo-mięśniowa) są podobne do obserwowanych podczas stosowania karbamazepiny i okskarbazepiny. Ponadto, przyjmowanie lamotryginy wiąże się z dużą częstością występowania reakcji skórnych, które można ograniczyć regulując dawkowanie. Lamotryginę można stosować w leczeniu wtórnej TN, ale w niektórych przypadkach może ona zaostrzyć objawy stwardnienia rozsianego. Należy zwrócić uwagę, że poziom dowodów włączonych do przeglądu jest ogólnie niski.

Przegląd Yang 2018 został opisany w opracowaniu Agencji z 2021 roku (OT.4221.23.2021), natomiast publikacja Di Stefano 2018 nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy Agencji.

W badaniu Yang 2018 porównanie pośrednie LTG z CBZ wykazało istotnie statycznie mniejszą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej LTG względem CBZ (OR=0,19; 95% CI: 0,03; 0,93). Dla pozostałych porównań z LTG nie odnotowano IS różnic. Wykazano większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej LTG względem PBO, PIM oraz PPC, natomiast mniejszą szansę względem OXC, BTX-A, LDC oraz TIZ. W opracowaniu przeprowadzono także ranking interwencji za pomocą SUCRA, zgodnie z którym prawdopodobieństwo, że LTG będzie technologią najbardziej skuteczną spośród wszystkich ocenianych wynosi 39%. (Opracowanie nr OT.4221.23.2021)

Bezpieczeństwo ocenianych interwencji zestawiono na podstawie ChPL.

Działania niepożądane, które występują bardzo często i często u pacjentów przyjmujących:

- lamotrygine
 - Bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy, ataksja, zawroty głowy, podwójne lub niewyraźne widzenie, wysypka skórna.
 - Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): agresja, drażliwość, senność, zawroty głowy, drżenie, bezsenność, oczopląs, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, bóle stawów, ból pleców.
(ChPL Lamilept)
- kwas walproinowy
 - Bardzo często ($\geq 1/10$): drżenie oraz nudności.
 - Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): niedokrwistość, trombocytopenia, hiponatremia, zwiększenie masy ciała, stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie, senność, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy, osłabienie słuchu, krwotok, wymioty, nieprawidłowości dotyczące dziąseł, zapalenie jamy ustnej, bóle żołądka, biegunka, uszkodzenie wątroby, nadwrażliwość, przemijające

i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, nietrzymanie moczu, nieregularne cykle miesięczkowe.

(ChPL Convulex)

• wenlafaksynę

- Bardzo często (>1/10): nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).
- Często (≥1/100 do <1/10): zmniejszenie apetytu, stan splątania, nerwowość, pobudzenie, akatyzyja, drżenie, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, tachykardia, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, biegunka, wymioty, wysypka, świąd, hipertonia, zmęczenie, astenia, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

(ChPL Alventa)

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W tabeli poniżej zestawiono aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Tabela 5. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.03.2024 r. dla leków zawierających lamotryginę, kwas walproinowy i wenlafaksynę.

| Substancja czynna | lamotriginum | acidum valproicum, natrii valporas | venlafaxinum |
|---|---|---|---|
| Nazwy handlowe | <u>Grupa limitowa 163.1:</u> Epitrigine, Lamilept, Lamitrin, Lamotrix, Symla <u>Grupa limitowa 163.2:</u> Lamitrin S | <u>Grupa limitowa 161.1:</u> Convulex kaps., Convulex syrop, Depakine syrop <u>Grupa limitowa 161.2:</u> Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, Absenor, Convival Chrono | Alventa, Axyven, Efectin ER, Efevelon SR, Faxigen XL, Faxolet ER, Lafactin, Oriven, Prefaxine, Symfaxin ER, Velaxin ER, Venlafaxine Bluefish XL, Venlectine |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym | | |
| Poziom odpłatności | ryczałt | | 30% |
| Grupa limitowa | 163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne 163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina – płynne postacie farmaceutyczne | 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu | 187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne |
| Zakres wskazań objętych refundacją | Padaczka / padaczka oporna na leczenie Choroba afektywna dwubiegunowa | Padaczka | Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe |
| Zakres wskazań poza rejestracyjnych objętych refundacją | Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające | Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy | Bólowa polineuropatia cukrzycowa Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy | | |
|--|---|--|--|

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leki zawierające lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli (szczegółowe informacje dotyczące kosztów produktów leczniczych zostały przedstawione w rozdz. 9.1).

7.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Według danych NFZ na podstawie bazy SWIAD, przedstawiono liczbę unikalnych pacjentów (niepowtarzający się numer PESEL) z rozpoznaniem G.50.0 - *nerwoból nerwu trójdzielnego*, G50.1 - *Nietypowy ból twarzy*, G52.1 - *Zaburzenia nerwu językowo-gardłowego*, G53.0 - *Nerwoból po przebytych półpaścu*, a więc rozpoznaniem w jakich mogą się mieścić oceniane wskazania - *Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy*, w poszczególnych latach. Suma końcowa dotyczy unikalnej liczby pacjentów z ww. rozpoznaniem w latach 2018-2023 (I półrocze). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg danych NFZ na podstawie bazy SWIAD.

| ICD-10 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 półrocze I | Suma końcowa |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| G50.0 | 10 801 | 11 597 | 10 538 | 11 078 | 11 987 | 8 362 | 42 868 |
| G50.1 | 2 293 | 2 461 | 2 097 | 2 483 | 2 668 | 1 694 | 11 623 |
| G52.1 | 206 | 223 | 216 | 248 | 229 | 154 | 988 |
| G53.0 | 1 990 | 2 238 | 2 337 | 2 747 | 3 278 | 2 532 | 11 943 |
| Suma końcowa | 14 959 | 16 168 | 14 878 | 16 205 | 17 794 | 12 534 | 65 003 |

Spośród pacjentów z ww. rozpoznaniem zidentyfikowano pacjentów, u których zrefundowano co najmniej 1 produkt leczniczy zawierający lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę, ale po wykluczeniu pacjentów, u których ww. produkty lecznicze mogły zostać zrefundowane we wskazaniach rejestracyjnych objętych refundacją, tj.

- w przypadku lamotryginy wykluczono pacjentów z rozpoznaniem G40 – *Padaczka*, F31 - *Zaburzenia afektywne dwubiegunowe*,
- w przypadku kwasu walproinowego wykluczono pacjentów z rozpoznaniem G40 – *Padaczka*,
- w przypadku wenlafaksyny wykluczono pacjentów z rozpoznaniem F00-F99 – *Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania*.

Wielkość populacji oszacowanej w opisany powyżej sposób przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7). Wartości procentowe wskazują minimalny odsetek pacjentów, u których dany produkt leczniczy został zrefundowany we wskazaniach pozarejestracyjnych. Istnieje bowiem możliwość, że wśród pacjentów wykluczonych z powodu wskazań objętych refundacją (ICD10 G40, F31 lub F00-F99) znajdują się pacjenci, u których refundacja kwasu walproinowego/ lamotryginy/ wenlafaksyny związane były także ze wskazaniami pozarejestracyjnymi (ICD10 G.50.0, G50.1, G52.1, G53.0).

Tabela 7. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg danych NFZ na podstawie bazy SWIAD u których zrefundowano produkty zawierające kwas walproinowy, lamotryginę oraz wenlafaksynę po wykluczeniu pacjentów, u których ww. produkty lecznicze mogły zostać zrefundowane we wskazaniach rejestracyjnych objętych refundacją.

| 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | | 2023 półrocze I | | Razem: | | Średnia za lata 2019-2022 |
|-------------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-----------------|-------|------------|--------------|---------------------------|
| n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| kwas walproinowy | | | | | | | | | | | | | | |
| 215 | 1,53% | 256 | 1,68% | 240 | 1,71% | 231 | 1,50% | 279 | 1,65% | 192 | 1,61% | 900 | 1,45% | 252 |
| lamotrygina | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|------------|-------------|------------|
| 218 | 1,56 | 279 | 1,84 | 264 | 1,89 | 265 | 1,73 | 272 | 1,62 | 206 | 1,73 | 653 | 1,06 | 270 |
| wenlafaksyna | | | | | | | | | | | | | | |
| 135 | 1,64 | 154 | 1,71 | 149 | 1,79 | 139 | 1,52 | 168 | 1,63 | 100 | 1,35 | 493 | 1,32 | 153 |

Koszty refundacji kwasu walproinowego/lamotryginy/wenlafaksyny w populacji oszacowanej ww. sposób przedstawiono poniżej (Tabela 8). Należy zaznaczyć, że pojawienie się pacjenta z określonym rozpoznaniem w danym roku kalendarzowym nie jest równoznaczne z refundacją analizowanych substancji czynnych w danym roku. Istnieje bowiem możliwość, iż dany pacjent przyjmował leki w latach następujących po roku rozpoznania.

Tabela 8. Roczny koszt refundacji walproinowego/lamotryginy/wenlafaksyny we wskazanej populacji

| 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 półrocze I | Razem | Średnia za lata 2019-2022 |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|------------------|------------------------------|
| kwas walproinowy | | | | | | | |
| 52 945,84 | 56 295,45 | 60 242,69 | 58 531,63 | 64 034,04 | 31 672,32 | 323 721,97 | 59 775,95 |
| lamotrygina | | | | | | | |
| 18 055,06 | 36 692,72 | 51 427,82 | 54 117,64 | 54 140,80 | 24 783,72 | 239 217,76 | 49 094,75 |
| wenlafaksyna | | | | | | | |
| 13 449,92 | 17 380,69 | 21 158,88 | 23 340,85 | 24 970,62 | 12 915,21 | 113 216,17 | 21 712,76 |
| ogółem | | | | | | | |
| 84 450,82 | 110 368,86 | 132 829,39 | 135 990,12 | 143 145,46 | 69 371,25 | 676 155,9 | 130 583,46 |

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ICD10 G.50.0, G50.1, G52.1, G53.0 (prawdopodobny zakres wskazań pozarejestacyjnych), u których zrefundowano co najmniej 1 produkt leczniczy zawierający lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę, nie wykluczając pacjentów z rozpoznaniem ICD10 G40, F31 lub F00-F99 (wskazania rejestracyjne objęte refundacją). Wielkość populacji oszacowanej w opisany powyżej sposób przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg danych NFZ na podstawie bazy SWIAD, u których zrefundowano produkty zawierające kwas walproinowy, lamotryginę oraz wenlafaksynę.

| 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | | 2023 półrocze I | | Razem | | Średnia za lata 2019-2022 |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------------|------|--------------|-------------|------------------------------|
| n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| kwas walproinowy | | | | | | | | | | | | | | |
| 349 | 2,33 | 390 | 2,41 | 354 | 2,38 | 351 | 2,17 | 407 | 2,29 | 279 | 2,23 | 1 377 | 2,12 | 376 |
| lamotrygina | | | | | | | | | | | | | | |
| 307 | 2,05 | 360 | 2,23 | 377 | 2,53 | 373 | 2,30 | 381 | 2,14 | 275 | 2,19 | 1 004 | 1,54 | 373 |
| wenlafaksyna | | | | | | | | | | | | | | |
| 686 | 4,59 | 759 | 4,69 | 709 | 4,77 | 752 | 4,64 | 802 | 4,51 | 521 | 4,16 | 2 689 | 4,14 | 756 |

Koszty refundacji kwasu walproinowego/lamotryginy/wenlafaksyny w populacji oszacowanej ww. sposób przedstawiono poniżej (Tabela 10). Należy zaznaczyć, że pojawienie się pacjenta z określonym rozpoznaniem w danym roku kalendarzowym nie jest równoznaczne z refundacją analizowanych substancji czynnych w danym roku. Istnieje bowiem możliwość, iż dany pacjent przyjmował leki w latach następujących po roku rozpoznania.

Tabela 10. Roczny koszt refundacji walproinowego/lamotryginy/wenlafaksyny we wskazanej populacji

| 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 półrocze I | Razem | Średnia za lata 2019-2022 |
|-------------------------|------------|-----------|------------|------------|--------------------|-------------------|------------------------------|
| kwas walproinowy | | | | | | | |
| 53 340,49 | 56 542,95 | 60 775,95 | 59 073,79 | 64 498,24 | 32 069,56 | 326 300,98 | 60 222,73 |
| lamotrygina | | | | | | | |
| 20 583,00 | 41 688,14 | 57 209,76 | 60 650,83 | 61 134,06 | 27 715,48 | 268 981,27 | 55 170,70 |
| wenlafaksyna | | | | | | | |
| 25 964,16 | 33 796,70 | 43 848,89 | 46 147,16 | 45 963,91 | 21 365,82 | 217 086,64 | 42 439,17 |
| ogółem | | | | | | | |
| 99 887,65 | 132 027,79 | 161 834,6 | 165 871,78 | 171 596,21 | 81 150,86 | 812 368,89 | 157 832,60 |

Podsumowanie:

Oszacowana liczebność populacji z rozpoznaniami ICD10: G.50.0, G50.1, G52.1 oraz G53.0 (prawdopodobny zakres wskazań pozarejestacyjnych)

- bez rozpoznań ICD10: G40, F31 lub F00-F99 (wskazania rejestracyjne objęte refundacją), u których został zrefundowany zakup produktów leczniczych zawierających analizowane substancje czynne w okresie od 2018 do 2023 r. (półrocze I) wynosiła:
 - **dla kwasu walproinowego:** 900 osób (średnio 252 osoby rocznie¹⁰), co wiązało się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi ok. 323,7 tys. zł (średnio **59,8 tys. zł rocznie¹⁰**),
 - **dla lamotryginy:** 653 osoby (średnio 270 osób rocznie¹⁰), co wiązało się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi ok. 239,2 tys. zł (średnio **49,1 tys. zł rocznie¹⁰**)
 - **dla wenlafaksyny:** 493 osoby (średnio 153 osoby rocznie¹⁰), co wiązało się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi ok. 113,2 tys. zł (średnio **21,7 tys. zł rocznie¹⁰**).

Łączny koszt refundacji (w oszacowanej populacji) kwasu walproinowego, lamotryginy i wenlafaksyny w analizowanym okresie wynosił średnio **130,6 tys. zł rocznie¹⁰**.
- bez wykluczenia rozpoznań ICD10: G40, F31 lub F00-F99 (wskazania rejestracyjne objęte refundacją), u których został zrefundowany zakup produktów leczniczych zawierających analizowane substancje czynne w okresie od 2018 do 2023 r. (półrocze I) wynosiła:
 - **dla kwasu walproinowego:** 1377 osób (średnio 376 osób rocznie¹⁰), co wiązało się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi ok. 326,3 tys. zł (średnio **60,2 tys. zł rocznie¹⁰**),
 - **dla lamotryginy:** 1004 osoby (średnio 373 osoby rocznie¹⁰), co wiązało się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi ok. 269 tys. zł (średnio **55,2 tys. zł rocznie¹⁰**),
 - **dla wenlafaksyny:** 2689 osób (średnio 756 osób rocznie¹⁰), co wiązało się z kosztami dla płatnika publicznego wynoszącymi ok. 217,1 tys. zł (średnio **42,4 tys. zł rocznie¹⁰**).

Łączny koszt refundacji (w oszacowanej populacji) kwasu walproinowego, lamotryginy i wenlafaksyny w analizowanym okresie wynosił średnio **157,8 tys. zł rocznie¹⁰**.

Analizując dane za 2018 r. należy wziąć pod uwagę, że refundacja kwasu walproinowego, lamotryginy i wenlafaksyny we wskazaniach pozarejestacyjnych obowiązywała od 1 września 2018 r. Natomiast dane dla roku 2023 dotyczą pierwszego półrocza.

Ograniczenia:

- Brak informacji na recepcie na temat rozpoznania z jakiego powodu pacjent otrzymał i wykupił dany produkt leczniczy.
- Do oszacowania wielkości populacji włączono pacjentów z rozpoznaniami G.50.0, G50.1, G52.1, G53.0, natomiast wielkość populacji może być większa.
- Istnieje możliwość, że ci sami pacjenci przyjmowali w danym roku więcej niż jedną substancję czynną we wskazaniach rejestracyjnych i pozarejestacyjnych w związku z powyższym nie przedstawiono kosztów płatnika publicznego w przeliczeniu na 1 pacjenta.
- Ujęcie finansowe zostało przypisane do danego roku kalendarzowego, w którym dokonano zakupu danego produktu leczniczego.
- Refundacja kwasu walproinowego, lamotryginy i wenlafaksyny we wskazaniach pozarejestacyjnych obowiązywała od 1 września 2018 r., natomiast dane dla roku 2023 dotyczą pierwszego półrocza.

¹⁰ Średni roczny koszt za lata 2019-2022. Nie uwzględniono 2018 r. (refundacja we wskazaniach pozarejestacyjnych obowiązywała od 1 września 2018 r.) oraz 2023 r. (dostępne dane dotyczą I półrocza).

8. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- Borowski 2023** Borowski G., Zasadzińska M., Mróz A., Załęcka J., Kluczna A., Dzierżanowski T., Charakterystyka kliniczna oraz przegląd aktualnych metod leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego w opiece paliatywnej, *Medycyna Paliatywna* 2023; 15(4): 167–176 DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2023.135030>
- GECSN 2023** G.Latorre, N.González-García, J.García-Ulletal., Diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia: Consensus statement from the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group, *Neurología*, <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.04.005>
- Chong 2023** Chong MS, Bahra A, Zakrzewska JM et al, Guidelines for the management of trigeminal neuralgia, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* June 2023, 90 (6) 355-362; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22052>
- RCSEng 2021** Royal College of Surgeons of England, Guidelines for the management of trigeminal neuralgia 2021, *Advancing Surgical Care*.
- DGN 2020** Guideline "diagnosis and non-interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie), *Schlereth Neurological Research and Practice* (2020) 2:16, <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00063-3>
- DHS 2020** Schytz et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020, *The Journal of Headache and Pain* (2021) <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01228-4>

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

- Rana 2023** Rana MH, Khan AAG, Khalid I, Ishfaq M, Javali MA, Baig FAH, Kota MZ, Khader MA, Hameed MS, Shaik S, Das G. Therapeutic Approach for Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2023 Sep 22;11(10):2606. doi: 10.3390/biomedicines11102606. PMID: 37892981; PMCID: PMC10604820.
- Do 2021** Do TM, Unis GD, Kattar N, Ananth A, McCoul ED. Neuromodulators for Atypical Facial Pain and Neuralgias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2021 Jun;131(6):1235-1253. doi: 10.1002/lary.29162. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33037835.

Pozostałe publikacje

- OT.4221.23.2021 Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- OT.4320.10.2018 Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- ChPL Convulex Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex (acidum valproicum) 150, 300, 500 mg
- ChPL Lamilept Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamilept (lamotriginum) 50 mg
- ChPL Alventa Charakterystyka Produktu Leczniczego Alventa (venlafaxinum) 37,5, 75, 150 mg

9. Załączniki

9.1. Wykaz leków zawierających lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 marca 2024 r.

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|--------------------|----------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 163.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne | | | | | | | | |
| Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909990334766 | 18,36 | 19,46 | 24,57 | 18,98 | ryczałt | 8,79 |
| Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990334759 | 9,18 | 9,73 | 12,71 | 9,49 | ryczałt | 6,42 |
| Lamilept, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909991496296 | 19,12 | 20,26 | 25,37 | 18,98 | ryczałt | 9,59 |
| Lamilept, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909990038480 | 19,23 | 20,39 | 25,50 | 18,98 | ryczałt | 9,72 |
| Lamitrin, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909990346318 | 14,19 | 15,04 | 20,15 | 18,98 | ryczałt | 4,37 |
| Lamitrin, tabl., 100 mg | 60 szt. | 05909990346325 | 28,38 | 30,09 | 37,95 | 37,95 | ryczałt | 3,20 |
| Lamotrix, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909991006617 | 21,06 | 22,32 | 27,43 | 18,98 | ryczałt | 11,65 |
| Lamotrix, tabl., 100 mg | 90 szt. | 05909990961092 | 57,69 | 61,16 | 71,02 | 56,93 | ryczałt | 17,29 |
| Lamotrix, tabl., 25 mg | 30 szt. | 05909991006419 | 5,27 | 5,81 | 7,48 | 4,74 | ryczałt | 5,94 |
| Lamotrix, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909991006518 | 10,53 | 11,17 | 14,15 | 9,49 | ryczałt | 7,86 |
| Symla, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909990972616 | 19,13 | 20,27 | 25,38 | 18,98 | ryczałt | 9,60 |
| Symla, tabl., 25 mg | 30 szt. | 05909990972418 | 4,77 | 5,31 | 6,98 | 4,74 | ryczałt | 5,44 |
| Symla, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990972517 | 9,56 | 10,13 | 13,11 | 9,49 | ryczałt | 6,82 |
| 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 | 53,98 | 64,73 | 64,73 | ryczałt | 3,20 |
| Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg | 30 szt. | 05909990787210 | 12,97 | 13,75 | 18,47 | 16,18 | ryczałt | 5,49 |
| 161.1. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu | | | | | | | | |
| Convulex, kaps. miękkie, 500 mg | 100 szt. | 05909990023813 | 34,78 | 36,86 | 45,74 | 45,74 | ryczałt | 3,56 |
| Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg | 100 szt. | 05909990244317 | 10,43 | 11,06 | 15,17 | 13,72 | ryczałt | 4,65 |
| Convulex 300, kaps. miękkie, 300 | 100 szt. | 05909990244416 | 20,94 | 22,19 | 28,86 | 27,44 | ryczałt | 4,62 |
| Convulex, syrop, 50 mg/ml | 1 but.po 100 ml | 05909990023912 | 8,38 | 8,92 | 10,56 | 4,57 | ryczałt | 9,19 |
| Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml | 150 ml | 05909990307418 | 12,84 | 13,61 | 16,19 | 7,91 | ryczałt | ryczałt |
| 161.2. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu | | | | | | | | |
| Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg | 30 szt. (blis.) | 05909990694327 | 12,26 | 12,99 | 17,01 | 14,16 | ryczałt | 6,05 |
| Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg | 30 szt. | 05909991210328 | 15,61 | 16,55 | 22,35 | 22,35 | ryczałt | 3,20 |

| | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|
| Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg | 30 szt. (blist.) | 05909990694426 | 16,79 | 17,80 | 23,60 | 23,60 | ryczałt | 3,20 |
| Depakine Chronosphere 100, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg | 30 sasz.po 303 mg | 05909990425693 | 6,03 | 6,57 | 8,17 | 4,72 | ryczałt | 6,65 |
| Depakine Chronosphere 1000, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg | 30 sasz.po 3030 mg | 05909990425754 | 46,45 | 49,24 | 57,93 | 47,20 | ryczałt | 13,93 |
| Depakine Chronosphere 250, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg | 30 sasz.po 758 mg | 05909990425709 | 13,81 | 14,64 | 18,11 | 11,80 | ryczałt | 9,51 |
| Depakine Chronosphere 500, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg | 30 sasz.po 1515 mg | 05909990425730 | 23,22 | 24,61 | 30,41 | 23,60 | ryczałt | 10,01 |
| Depakine Chronosphere 750, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg | 30 sasz.po 2273 mg | 05909990425747 | 34,75 | 36,84 | 44,20 | 35,40 | ryczałt | 12,00 |
| Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg | 100 szt. | 05909990042371 | 32,40 | 34,34 | 43,03 | 43,03 | ryczałt | 3,20 |
| Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 100 szt. | 05909990042364 | 56,16 | 59,53 | 70,81 | 70,81 | ryczałt | 3,56 |
| Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg | 50 szt. | 05909990930166 | 25,49 | 27,02 | 34,82 | 34,82 | ryczałt | 3,20 |
| 187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne | | | | | | | | |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990047956 | 32,40 | 34,34 | 43,10 | 43,10 | 30% | 12,93 |
| Alventa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg | 30 szt. | 05909991453879 | 17,57 | 18,63 | 27,78 | 27,78 | 30% | 8,33 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 30 szt. | 05909991383886 | 21,79 | 23,10 | 32,25 | 32,25 | 30% | 9,68 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 30 szt. | 05909991394400 | 21,82 | 23,12 | 32,27 | 32,27 | 30% | 9,68 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990047901 | 8,72 | 9,26 | 12,77 | 10,92 | 30% | 5,13 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990047895 | 16,20 | 17,17 | 23,03 | 21,84 | 30% | 7,74 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 30 szt. | 05909991383978 | 10,86 | 11,51 | 17,69 | 17,69 | 30% | 5,31 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 30 szt. | 05909991394318 | 10,91 | 11,57 | 17,75 | 17,75 | 30% | 5,33 |
| Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg | 60 szt. | 05909991197728 | 34,20 | 36,26 | 45,41 | 45,41 | 30% | 13,62 |
| Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909990660650 | 35,37 | 37,50 | 46,26 | 43,68 | 30% | 15,68 |
| Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909990660636 | 9,30 | 9,86 | 13,37 | 10,92 | 30% | 5,73 |
| Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909990660643 | 18,09 | 19,18 | 25,04 | 21,84 | 30% | 9,75 |
| Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990494019 | 34,02 | 36,06 | 44,82 | 43,68 | 30% | 14,24 |
| Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990493913 | 18,58 | 19,69 | 25,55 | 21,84 | 30% | 10,26 |

| | | | | | | | | |
|--|---------|----------------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|
| Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990715374 | 33,48 | 35,49 | 44,25 | 43,68 | 30% | 13,67 |
| Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990715299 | 7,34 | 7,88 | 11,39 | 10,92 | 30% | 3,75 |
| Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990715350 | 16,74 | 17,74 | 23,60 | 21,84 | 30% | 8,31 |
| Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990721528 | 27,86 | 29,54 | 38,30 | 38,30 | 30% | 11,49 |
| Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990721498 | 6,97 | 7,51 | 11,02 | 10,92 | 30% | 3,38 |
| Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990721504 | 13,93 | 14,76 | 20,62 | 20,62 | 30% | 6,19 |
| Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990691883 | 36,18 | 38,35 | 47,11 | 43,68 | 30% | 16,53 |
| Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990691760 | 9,05 | 9,59 | 13,10 | 10,92 | 30% | 5,46 |
| Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990691906 | 17,70 | 18,76 | 24,62 | 21,84 | 30% | 9,33 |
| Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909991377168 | 31,92 | 33,84 | 42,60 | 42,60 | 30% | 12,78 |
| Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909991377502 | 7,98 | 8,52 | 12,03 | 10,92 | 30% | 4,39 |
| Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909991377359 | 15,96 | 16,92 | 22,78 | 21,84 | 30% | 7,49 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990795826 | 22,68 | 24,04 | 32,80 | 32,80 | 30% | 9,84 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990795833 | 77,76 | 82,43 | 98,09 | 98,09 | 30% | 29,43 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 225 mg | 28 szt. | 05909991481711 | 24,60 | 26,08 | 36,84 | 36,84 | 30% | 11,05 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990795802 | 6,48 | 7,02 | 10,53 | 10,53 | 30% | 3,16 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 98 szt. | 05909990795819 | 22,14 | 23,47 | 31,55 | 31,55 | 30% | 9,47 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990795789 | 12,96 | 13,74 | 19,60 | 19,60 | 30% | 5,88 |
| Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 98 szt. | 05909990795796 | 42,66 | 45,22 | 56,88 | 56,88 | 30% | 17,06 |
| Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990727520 | 38,97 | 41,30 | 50,06 | 43,68 | 30% | 19,48 |
| Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990727490 | 9,71 | 10,29 | 13,80 | 10,92 | 30% | 6,16 |
| Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990727506 | 19,47 | 20,64 | 26,50 | 21,84 | 30% | 11,2 |
| Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909991092030 | 22,12 | 23,45 | 32,21 | 32,21 | 30% | 9,66 |
| Symfaxin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 05909991135096 | 6,32 | 6,86 | 10,37 | 10,37 | 30% | 3,11 |

| | | | | | | | | |
|--|---------|----------------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|
| Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 5909991091996 | 12,83 | 13,60 | 19,46 | 19,46 | 30% | 5,84 |
| Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990056293 | 34,04 | 36,08 | 44,84 | 43,68 | 30% | 14,26 |
| Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg | 28 szt. | 0590999005598 | 8,51 | 9,05 | 12,56 | 10,92 | 30% | 4,92 |
| Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990056279 | 17,02 | 18,05 | 23,91 | 21,84 | 30% | 8,62 |
| Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg | 28 szt. | 05909990767625 | 21,79 | 23,10 | 31,86 | 31,86 | 30% | 9,56 |
| Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909990767601 | 10,86 | 11,51 | 17,37 | 17,37 | 30% | 5,21 |
| Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg | 28 szt. | 05909990424672 | 34,78 | 36,86 | 45,62 | 43,68 | 30% | 15,04 |
| Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg | 28 szt. | 05909990040971 | 8,64 | 9,18 | 12,69 | 10,92 | 30% | 5,05 |
| Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg | 28 szt. | 05909990040995 | 17,28 | 18,32 | 24,18 | 21,84 | 30% | 8,89 |

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

9.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed, (data wyszukiwania: 04.04.2024 r., przeszukanie aktualizacyjne od 23.04.2021 r.)

| ID | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | <p>(((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms]) OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract]) OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms]) OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract]) OR facial pain[MeSH Terms]) OR facial pain[Title/Abstract]) OR facial neuralgia[MeSH Terms]) OR facial neuralgia[Title/Abstract]) OR craniofacial pain[MeSH Terms]) OR craniofacial pain[Title/Abstract]) OR orofacial pain[MeSH Terms]) OR orofacial pain[Title/Abstract]) OR cranial neuropathy[MeSH Terms]) OR cranial neuropathy[Title/Abstract]) OR facial neuropathy[MeSH Terms]) OR facial neuropathy[Title/Abstract]) OR neuralgic facial pain[MeSH Terms]) OR neuralgic facial pain[Title/Abstract]) OR ((neuropathic pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR lamotrigine) OR ((Crisomet OR Lamictal OR Lamiktal OR BW-430C OR Labileno)))) OR</p> <p>(((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms]) OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract]) OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms]) OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract]) OR facial pain[MeSH Terms]) OR facial pain[Title/Abstract]) OR facial neuralgia[MeSH Terms]) OR facial neuralgia[Title/Abstract]) OR craniofacial pain[MeSH Terms]) OR craniofacial pain[Title/Abstract]) OR orofacial pain[MeSH Terms]) OR orofacial pain[Title/Abstract]) OR cranial neuropathy[MeSH Terms]) OR cranial neuropathy[Title/Abstract]) OR facial neuropathy[MeSH Terms]) OR facial neuropathy[Title/Abstract]) OR neuralgic facial pain[MeSH Terms]) OR neuralgic facial pain[Title/Abstract]) OR ((neuropathic pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((Valproic Acid[Supplementary Concept]) OR Valproic Acid) OR Sodium Valproate) OR valproate) OR ((Divalproex OR Depakene OR Depakine OR Convulsofin OR Depakote OR Vupral OR Divalproex) OR</p> | 23 |

| | | |
|--|---|--|
| | Ergenyl)))) OR (((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms]) OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract]) OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms]) OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract]) OR facial pain[MeSH Terms]) OR facial pain[Title/Abstract]) OR facial neuralgia[MeSH Terms]) OR facial neuralgia[Title/Abstract]) OR craniofacial pain[MeSH Terms]) OR craniofacial pain[Title/Abstract]) OR orofacial pain[MeSH Terms]) OR orofacial pain[Title/Abstract]) OR cranial neuropathy[MeSH Terms]) OR cranial neuropathy[Title/Abstract]) OR facial neuropathy[MeSH Terms]) OR facial neuropathy[Title/Abstract]) OR neuralgic facial pain[MeSH Terms]) OR neuralgic facial pain[Title/Abstract]) OR ((neuropathic pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((Venlafaxine Hydrochloride[Supplementary Concept]) OR Venlafaxine) OR ((Wy-45030 OR Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Efevor OR Dobupal)))) AND (2021/4/23:3000/12/12[pdat] | |
|--|---|--|

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 04.04.2024 r., przeszukanie aktualizacyjne od 23.04.2021 r.)

| ID | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | exp trigeminus ganglion/ | 6 699 |
| 2 | exp trigeminus neuralgia/ | 12 936 |
| 3 | trigeminal ganglion.ab,kw,ti. | 4 352 |
| 4 | trigeminus neuralgia.ab,kw,ti. | 29 |
| 5 | trigeminal neuropathy.ab,kw,ti. | 760 |
| 6 | face pain.ab,kw,ti. | 423 |
| 7 | facial neuralgia.ab,kw,ti. | 234 |
| 8 | facial neuropathy.ab,kw,ti. | 163 |
| 9 | neuralgic facial pain.ab,kw,ti. | 11 |
| 10 | neuropathic pain.ab,kw,ti. | 41 191 |
| 11 | face.ab,kw,ti. | 337 357 |
| 12 | facial.ab,kw,ti. | 186 278 |
| 13 | 11 or 12 | 491 895 |
| 14 | 10 and 13 | 1 038 |
| 15 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 14 | 21 288 |
| 16 | exp lamotrigine/ | 30 599 |
| 17 | lamotrigine.ab,kw,ti. | 10 167 |
| 18 | labileno.ab,kw,ti. | 2 |
| 19 | lametil.ab,kw,ti. | 0 |
| 20 | lamictal.ab,kw,ti. | 195 |
| 21 | lamictin.ab,kw,ti. | 2 |
| 22 | lamodex.ab,kw,ti. | 0 |
| 23 | lamogine.ab,kw,ti. | 0 |
| 24 | lamotrix.ab,kw,ti. | 0 |
| 25 | BW-430C.ab,kw,ti. | 0 |
| 26 | 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 | 31 190 |
| 27 | exp valproic acid/ | 76 682 |
| 28 | valproic acid.ab,kw,ti. | 15 664 |
| 29 | valproate.ab,kw,ti. | 17 279 |
| 30 | Divalproex.ab,kw,ti. | 1 359 |

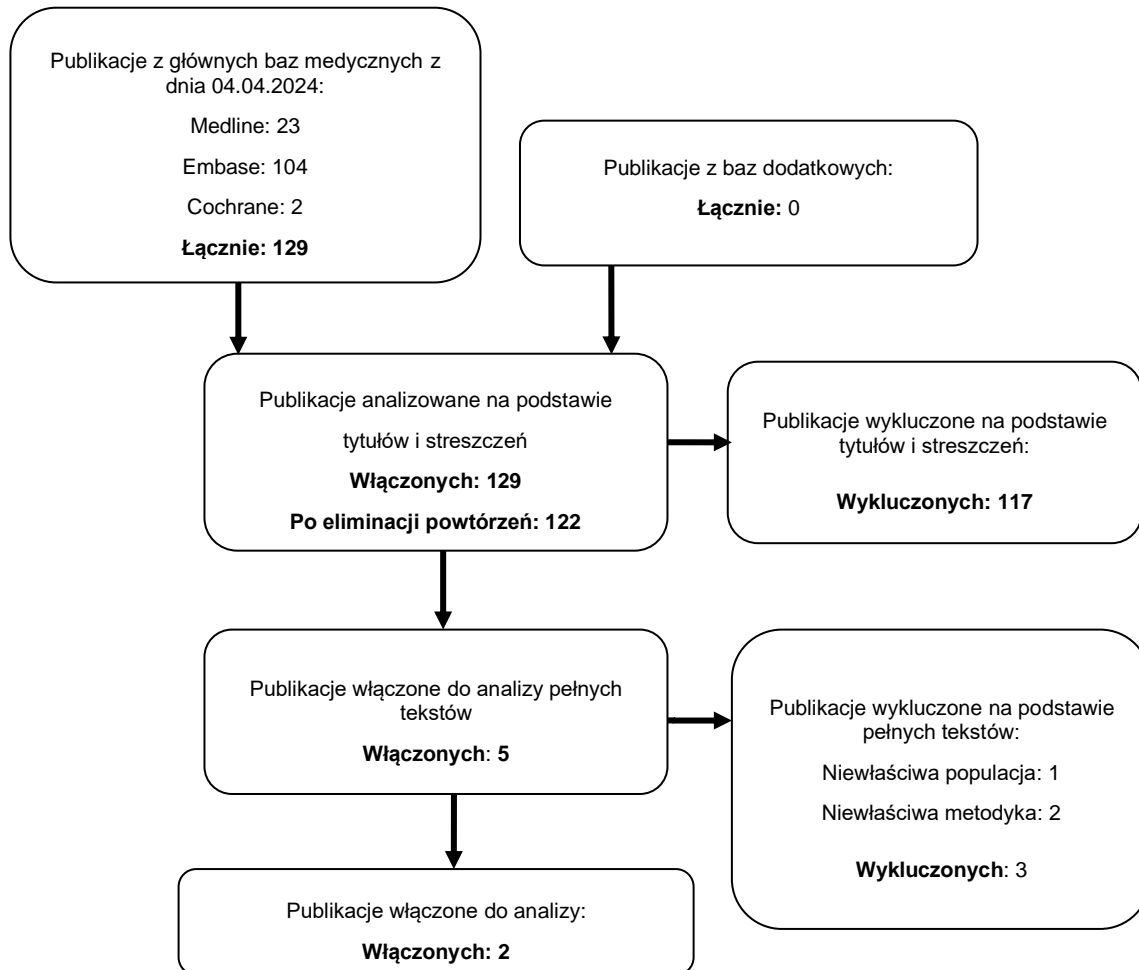
| | | |
|----|--|--------|
| 31 | Depakene.ab,kw,ti. | 59 |
| 32 | Depakine.ab,kw,ti. | 177 |
| 33 | Convulsofin.ab,kw,ti. | 12 |
| 34 | Depakote.ab,kw,ti. | 197 |
| 35 | Vupral.ab,kw,ti. | 3 |
| 36 | Divalproex.ab,kw,ti. | 1 359 |
| 37 | Ergenyl.ab,kw,ti. | 40 |
| 38 | 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 | 79 822 |
| 39 | exp venlafaxine/ | 25 421 |
| 40 | venlafaxine.ab,kw,ti. | 7 514 |
| 41 | Wy-45030.ab,kw,ti. | 1 |
| 42 | Sila-Venlafaxine.ab,kw,ti. | 4 |
| 43 | Effexor.ab,kw,ti. | 123 |
| 44 | Trevilor.ab,kw,ti. | 6 |
| 45 | Vandral.ab,kw,ti. | 2 |
| 46 | Efexor.ab,kw,ti. | 19 |
| 47 | Dobupal.ab,kw,ti. | 1 |
| 48 | 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 | 25 851 |
| 49 | 15 and 26 | 685 |
| 50 | 15 and 38 | 440 |
| 51 | 15 and 48 | 221 |
| 52 | 49 or 50 or 51 | 961 |
| 53 | limit 52 to dc=20210423-20240404 | 121 |
| 54 | 53 and "Conference Abstract".sa_pubt. | 12 |
| 55 | 53 and "Letter".sa_pubt. | 5 |
| 56 | 54 or 55 | 17 |
| 57 | 53 not 56 | 104 |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 04.04.2024 r., przeszukanie aktualizacyjne od 23.04.2021 r.)

| ID | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Trigeminal Neuralgia] explode all trees | 237 |
| #2 | MeSH descriptor: [Trigeminal Nerve Diseases] explode all trees | 333 |
| #3 | MeSH descriptor: [Facial Pain] explode all trees | 930 |
| #4 | MeSH descriptor: [Facial Neuralgia] explode all trees | 367 |
| #5 | MeSH descriptor: [Facial Nerve Diseases] explode all trees | 618 |
| #6 | (trigeminal neuralgia):ti,ab,kw OR (trigeminal neuropathy):ti,ab,kw OR (facial pain):ti,ab,kw OR (facial neuralgia):ti,ab,kw OR (craniofacial pain):ti,ab,kw | 4 049 |
| #7 | (facial neuropathy):ti,ab,kw OR (trigeminal neuropathy):ti,ab,kw OR (neuralgic facial pain):ti,ab,kw | 95 |
| #8 | (neuropathic pain):ti,ab,kw | 4 936 |
| #9 | (face):ti,ab,kw OR (facial):ti,ab,kw | 38 090 |
| #10 | #8 and #9 | 138 |
| #11 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #10 | 4 690 |
| #12 | (lamotrigine):ti,ab,kw OR (Crisomet):ti,ab,kw OR (Lamictal):ti,ab,kw OR (Lamiktal):ti,ab,kw OR (BW-430C):ti,ab,kw | 1 343 |

| ID | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|---|-----------------|
| #13 | (Valproic Acid):ti,ab,kw OR (Sodium Valproate):ti,ab,kw OR (valproate):ti,ab,kw OR (Divalproex):ti,ab,kw OR (Depakene):ti,ab,kw | 2 968 |
| #14 | (Depakine):ti,ab,kw OR (Convulsofin):ti,ab,kw OR (Depakote):ti,ab,kw OR (Vupral):ti,ab,kw OR (Divalproex):ti,ab,kw | 557 |
| #15 | (Ergenyl):ti,ab,kw | 10 |
| #16 | #13 or #14 or #15 | 2 988 |
| #17 | (Venlafaxine):ti,ab,kw OR (Wy-45030):ti,ab,kw OR (Sila-Venlafaxine):ti,ab,kw OR (Effexor):ti,ab,kw OR (Trevilor):ti,ab,kw | 1 979 |
| #18 | (Vandral):ti,ab,kw OR (Efexor):ti,ab,kw OR (Dobupal):ti,ab,kw | 18 |
| #19 | #17 or #18 | 1 981 |
| #20 | #11 and #12 | 26 |
| #21 | #11 and #16 | 20 |
| #22 | #11 and #19 | 4 |
| #23 | #20 or #21 or #22 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Apr 2024 | 2 |

9.3. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla stosowania lamotryginy, kwasu walproinowego, wenlafaksyny w leczeniu neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy.



Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla stosowania lamotryginy, kwasu walproinowego, wenlafaksyny we wskazaniu neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.