



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Karbamazepina  
gabapentyna,  
ketoprofen,  
we wskazaniach:  
innych niż określone w ChPL**

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

Nr: OT.422.1.41.2024  
(aneks do opracowania nr OT.4321.8.2021)

Data ukończenia: 18.09.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>JSPM</b>	ang. <i>Japanese Society of Palliative Medicine</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność populacji generalnej
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i>
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>P</b>	prawdopodobieństwo testowe, ang. <i>p-value, probability value</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. <i>randomized controlled trial</i>
<b>RD</b>	różnica ryzyka, ang. <i>Risk Difference</i>
<b>VAS</b>	Wzrokowo-analogowa skala bólu, ang. <i>Visual Analogue Scale</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	10
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	11
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	14
<b>5. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
6.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań .....	16
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	17
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	20

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

06.02.2024  
PLR2.4506.13.2023.2.JW

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

carbamazepinum – ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające;

gabapentinum – ból inny niż określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory;

ketoprofenum – ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

---

*Typ zlecenia:* art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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:*

- Carbamazepinum
  - Gabapentinum
  - Ketoprofenum
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.8.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 156/2021 (z dnia 25 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, gabapentinum, ketoprofenum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W powyższej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków carbamazepinum, gabapentinum oraz ketoprofenum we wskazaniach:

- carbamazepinum – ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające;
- gabapentinum – ból inny niż określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory;
- ketoprofenum – ból w przebiegu chorób nowotworowych – w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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

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

### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP ([https://www.tripdatabase.com](https://www.tripdatabase.com/));
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Congres of Neurological Surgeons, American Society of Clinical Oncology, European Association of Neuro-Oncology).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: leczenie bólu nowotworowego (*cancer-related pain treatment*), leki przeciwpadaczkowe w leczeniu bólu (*anticonvulsant/antiepileptic drugs for pain*), niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ w leczeniu bólu nowotworowego (*NSAID for cancer pain*).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji międzynarodowych i lokalnych przedstawionych w poniższych tabelach.

**Tabela 1. Przegląd wytycznych dot. leczenia bólu w przebiegu chorób nowotworowych.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;"><b>NCCN 2024 (USA)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Wszystkie poniższe rekomendacje zostały oparte na dowodach niskiego poziomu, ale jest jednoznaczna zgoda ekspertów NCCN, co do zasadności zastosowania danej interwencji.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe są zalecane jako pierwsza linia leczenia wspomagającego w bólu neuropatycznym związanym z nowotworem.</li> <li>• Leki te mogą być stosowane razem z opioidami u pacjentów, u których leczenie bólu w inny sposób jest niewystarczające.</li> <li>• Stosowanie leków wspomagających leczenie bólu w populacji osób z nowotworem jest często oparte o rekomendacje i doświadczenie wynikające z ich zastosowania w leczeniu bólu niespowodowanego nowotworem (ból niezłośliwy ang. <i>non-malignant pain</i>).</li> <li>• Efektywne użycie leków przeciwbólowych jest oparte na ocenie natury bólu, jako że większość wspomagających leków przeciwbólowych z większym prawdopodobieństwem będzie efektywne w leczeniu bólu neuropatycznego.</li> <li>• Tak jak w przypadku opioidów, efektywność wspomagających leków przeciwbólowych może być różna ze względu na pochodzenie bólu neuropatycznego i pacjenta. Nieskuteczność jednego leku z danej kategorii nie oznacza, że wszystkie leki z tej kategorii nie będą skuteczne.</li> <li>• Dawki powinny być zwiększane do momentu aż efekt przeciwbólowy zostanie osiągnięty, wystąpią działania niepożądane niemożliwe do opanowania lub konwencjonalna maksymalna dawka zostanie osiągnięta.</li> <li>• Wśród często stosowanych leków przeciwdrgawkowych jako lek wspomagający w połączeniu z opioidami została wymieniona <b>gabapentyna</b>. Dawka początkowa wynosi 100-300 mg na noc, zwiększając do 900-3600 mg dziennie podzielone na 2-3 dawki w ciągu dnia. Podnoszenie dawki może odbywać się o 50-100% nawet co 3 dni. Wolniejsze zwiększanie dawki jest konieczne u starszych pacjentów lub u osób o złym stanie zdrowotnym. Dostosowanie dawki jest konieczne u osób z niewydolnością nerek.</li> <li>• Inne leki przeciwdrgawkowe mogą być zastosowane, z których wiele ma udowodnioną skuteczność w bólu neuropatycznym pochodzenia nie-nowotworowego.</li> <li>• Towarzystwo wymienia także leczenie bólu w specyficznych stanach związanych z nowotworem w tym ból w zapaleniu błony śluzowej. Jako jedna z rekomendowanych opcji znajduje się leczenie <b>gabapentyną</b> doustnie lub w formie płynnej.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Karbamazepina</b> jest wymieniana jako jeden z leków silnie indukujących CYP 3A4, tym samym wpływająca na metabolizm kilku leków opioidowych jak kodeina, fentanyl czy buprenorfina.</li> <li>• Organizacja opisuje stosowanie NLPZ w leczeniu bólu u pacjentów z nowotworem, jednakże nie ma konkretnych wskazań do zastosowania <b>ketoprofenu</b> lecz do całej grupy ogółem lub poszczególnych innych leków.</li> </ul>								
NCI 2024 (USA)	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p><u>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NLPZ są przydatne w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu jako środki wspomagające leczenie opioidami.</li> <li>• Należy zaznaczyć, że żaden pojedynczy lek z grupy NLPZ nie wykazuje wyższości nad innymi lekami przeciwbólowymi stosowanymi w chorobie nowotworowej, natomiast jest lepszy od placebo w zakresie analgezji.</li> <li>• Jako środek wspomagający opioidy, NLPZ wykazały korzyści zarówno w zakresie poprawy analgezji, jak i zmniejszenia stosowania samych opioidów.</li> <li>• Dawkowanie <b>ketoprofenu</b> obejmuje 100-300 mg/dobę. Towarzystwo zaznacza, że w niektórych krajach, <b>ketoprofen</b> dostępny w formie pozajelitowej jest optymalną drogą podania leku.</li> </ul> <p><u>Gabapentyna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gabapentyna</b> stosowana jest w zespole bólu neuropatycznego oraz jako środek wspomagający leczenie opioidami.</li> <li>• <b>Gabapentynę</b> można stosować w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu bólu neuropatycznego lub w terapii skojarzonej, jeśli opioidy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne bądź inne środki nie przynoszą odpowiedniej ulgi.</li> <li>• Stopniowe zwiększanie dawki <b>gabapentyny</b> do maksymalnie 3 600 mg/dobę może pomóc w przypadku zależnej od dawki „sedacji” i zawrotów głowy. Początkowe dawki <b>gabapentyny</b> można podawać przed snem, aby pomóc w tolerowaniu jakiegokolwiek sedacji. Dawki gabapentyny należy dostosować u pacjentów z dysfunkcją nerek.</li> </ul>								
JSPM 2022 (Japonia)	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z łagodnym bólem nowotworowym zaleca się stosowanie NLPZ na etapie rozpoczynania leczenia bólu [1B]. W uzasadnieniu eksperci odwołują się do badań, w których większość wykazuje podobne działanie przeciwbólowe w grupie NLPZ.</li> <li>• U pacjentów, u których ból nowotworowy utrzymuje się pomimo stosowania opioidów, warunkowo zaleca się stosowanie połączenia NLPZ i opioidów [2C]. Wskazane jest rozważenie takiego połączenia, gdy leczenie opioidami nie jest wystarczające w leczeniu bólu lub gdy nie można zwiększyć ich dawki ze względu na działania niepożądane.</li> <li>• Towarzystwo warunkowo rekomenduje stosowanie leków przeciwdrgawkowych lub <b>gabapentynoidów</b> jako leków wspomagających w leczeniu bólu u pacjentów z bólem przerzutowym do kości lub bólem neuropatycznym związanym z nowotworem, utrzymującym się pomimo podawania opioidów [2C]. Połączenie takie jest wskazane do rozważenia gdy leczenie samymi opioidami nie daje wystarczających efektów lub nie można zwiększyć ich dawki ze względu na działania niepożądane. W uzasadnieniu eksperci wskazują, że wszystkie dostępne badania tej grupy leków w leczeniu bólu związanego z nowotworem były prowadzone w połączeniu z opioidami.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="411 1608 1449 1944"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1608 715 1653">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="715 1608 1449 1653">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1653 715 1776">1: Silna rekomendacja</td> <td data-bbox="715 1653 1449 1776">Korzyści z zalecanego leczenia z pewnością są większe niż działania niepożądane. Członkowie komisji zgadzają się co do tego, że dane leczenie jest odpowiednie. Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób leczenia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1776 715 1910">2: Słaba rekomendacja (warunkowa)</td> <td data-bbox="715 1776 1449 1910">Korzyści i wynikające szkody z zalecanego leczenia są zrównoważone. Lekarze powinni wiedzieć, że różne opcje będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Warunki, w których korzyści mogą przewyższać szkody są opisane.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1910 715 1944">Poziom dowodów</td> <td data-bbox="715 1910 1449 1944">Opis</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Opis	1: Silna rekomendacja	Korzyści z zalecanego leczenia z pewnością są większe niż działania niepożądane. Członkowie komisji zgadzają się co do tego, że dane leczenie jest odpowiednie. Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób leczenia.	2: Słaba rekomendacja (warunkowa)	Korzyści i wynikające szkody z zalecanego leczenia są zrównoważone. Lekarze powinni wiedzieć, że różne opcje będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Warunki, w których korzyści mogą przewyższać szkody są opisane.	Poziom dowodów	Opis
Siła rekomendacji	Opis								
1: Silna rekomendacja	Korzyści z zalecanego leczenia z pewnością są większe niż działania niepożądane. Członkowie komisji zgadzają się co do tego, że dane leczenie jest odpowiednie. Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób leczenia.								
2: Słaba rekomendacja (warunkowa)	Korzyści i wynikające szkody z zalecanego leczenia są zrównoważone. Lekarze powinni wiedzieć, że różne opcje będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Warunki, w których korzyści mogą przewyższać szkody są opisane.								
Poziom dowodów	Opis								



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych	
	A: Wysokie	Eksperti są pewni, że prawdziwy efekt jest bliski temu opisanemu. Dalsze badania najprawdopodobniej nie zmienią ich przekonania do opisanego efektu.
	B: Umiarkowane	Eksperti są umiarkowanie pewni do opisanego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do opisanego, ale jest szansa, że może się znacząco różnić. Dalsze badania mogą mieć znaczący wpływ na ich ocenę efektu.
	C: Niskie	Przekonanie ekspertów do opisanego efektu jest ograniczone, prawdziwy efekt może być znacząco różny. Bardzo prawdopodobne jest to, że dalsze badania wpłyną na ich ocenę.
	D: Bardzo niskie	Eksperti mają bardzo niską pewność do opisanego efektu. Prawdziwe działanie z dużym prawdopodobieństwem znacząco różni się od opisanego.

Odnalezione wytyczne (NCCN 2024, NCI 2024 oraz JSPM 2022) odnoszą się do leczenia bólu u pacjentów z nowotworami. NCCN 2024 wskazuje, że stosowanie leków wspomagających leczenie bólu w populacji osób z nowotworem jest często oparte o rekomendacje i doświadczenie wynikające z ich zastosowania w leczeniu bólu niespowodowanego nowotworem. Ponadto efektywne użycie leków przeciwbólowych jest oparte na ocenie natury bólu, jako że większość wspomagających leków przeciwbólowych z większym prawdopodobieństwem będzie efektywne w leczeniu bólu neuropatycznego.

Najczęściej wskazywanym przez odnalezione rekomendacje lekiem przeciwdrgawkowym zalecanym w leczeniu wspomagającym leczenie bólu opioidami była **gabapentyna**. Lek ten jest zalecany do stosowania w zespole bólu neuropatycznego, w leczeniu bólu u pacjentów z bólem przerzutowym do kości oraz w specyficznych stanach związanych z nowotworem, w tym bólu w zapaleniu błony śluzowej. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2024 dawka początkowa **gabapentyny** wynosi 100-300 mg na noc, następnie stosuje się ją zwiększając dawkę do 900-3600 mg dziennie podzielone na 2-3 dawki w ciągu dnia.

W przypadku stosowania **karbamazepiny** w ocenianym wskazaniu jedynie rekomendacja NCCN 2024 wskazała **karbamazepinę** jako jeden z leków silnie indukujących CYP 3A4, tym samym wpływająca na metabolizm kilku leków opioidowych jak kodeina, fentanyl czy buprenorfina.

Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują na zasadność stosowania NLPZ w celu leczenia bólu, jednakże rekomendacje odnosiły się do stosowania całej grupy NLPZ bez wskazań do szczególnego zastosowania **ketoprofenu**. NCI 2024 wskazało zalecane dawkowanie **ketoprofenu** (100-300 mg/dobę) oraz informację, że w niektórych krajach, **ketoprofen** dostępny w formie pozajelitowej jest optymalną drogą podania leku podczas leczenia bólu. W przypadku silnego bólu NLPZ są przydatne w leczeniu bólu jako środki wspomagające leczenie opioidami.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji.

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających carbamazepinum, gabapentinum, ketoprofenum w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.08.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2021, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.14.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci u których występuje ból w przebiegu chorób nowotworowych.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamazepinum,</li> <li>• gabapentinum,</li> <li>• ketoprofenum</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

#### 4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono 1 badanie wtórne oraz 2 badania pierwotne, odnoszące się do zastosowania gabapentyny w leczeniu bólu u chorych onkologicznie:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą Smith 2023, w którym dokonano syntezy dowodów na temat profilaktycznego stosowania gabapentyny u pacjentów onkologicznych z rakiem głowy i szyi;
- 1 jednoośrodkowe, prospektywne badanie z podwójnie ślełą próbą Ismy 2023, mające na celu ocenę skuteczności stosowania gabapentyny u pacjentów cierpiących na ból przebijający spowodowany przerzutowym gruczolakorakiem prostaty;
- 1 jednoośrodkowe randomizowane badanie kliniczne Arif 2021, oceniające wpływ gabapentyny na ostry ból pooperacyjny po zmodyfikowanej radykalnej mastektomii u kobiet w II stadium raka piersi.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Badania wtórne</b>			
<p><b>Smith 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Częściowe finansowania przez NIH</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>            Synteza dowodów na temat profilaktycznego stosowania gabapentyny u pacjentów onkologicznych z rakiem głowy i szyi.  <b>Typ badania:</b>            Przegląd systematyczny z metaanalizą 10 RCT i badań obserwacyjnych.  <b>Populacja:</b>            Dorośli pacjenci onkologiczni z rakiem głowy i szyi (N=1 296).  <b>Interwencja:</b>            Zastosowanie gabapentyny w leczeniu bólu w trakcie terapii onkologicznej (w zależności od badania, dawka gabapentyny wahała się od 900 do 3 600 mg/dzień).</p>	<p><b>Wyniki:</b>  <u>Ból podczas chemioradioterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na podstawie 1 badania obserwacyjnego wykazano, że zastosowanie gabapentyny w dawce 2 700 mg/dzień skutkowało w grupie interwencyjnej (w porównaniu do kohorty historycznej) zmniejszeniem bólu całkowitego (p=0,0003) oraz długości trwania tego bólu (p=0,038) (N=53 (I); 132 (C))</li> </ul> <p><u>Stosowanie opioidów w trakcie chemioradioterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie gabapentyny w dawce 2 700 mg/dzień wiązało się z mniejszym przewlekłym stosowaniem opioidów 3 miesiące po leczeniu onkologicznym (p=0,021).</li> </ul> <p><u>Utrata wagi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autorzy publikacji, stosując metodę Fishera wskazali, że na podstawie 3 badań zastosowanie gabapentyny wiązało się ze zmniejszoną utratą wagi podczas chemioradioterapii nowotworów głowy i szyi.</li> </ul> <p><u>Założenie sondy żywieniowej podczas chemioradioterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach metaanalizy 5 badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka założonych sond żywieniowych podczas chemioradioterapii, w przypadku zastosowania profilaktycznej gabapentyny – RD=0,64% [95%CI: (-25,8%; 27,1%)]. Analiza wrażliwości również nie wskazała na istotną statystycznie różnicę w tym zakresie (4 badania; RD=-11,1% [95%CI: (-22,3%; 0,2%)].</li> </ul> <p><b>Wniosek autorów:</b>            Wyniki sugerują, że profilaktyczne przyjmowanie gabapentyny zapobiega wystąpieniu bólu oraz zmniejsza zarówno ilość stosowanych opioidów,</p>	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		jak i ryzyko utraty wagi u pacjentów poddawanych terapii onkologicznej w obrębie głowy i szyi.	
<b>Badania pierwotne</b>			
<p><b>Ismy 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena skuteczności stosowania gabapentyny u pacjentów cierpiących na ból przebijający spowodowany przerzutowym gruczolakorakiem prostaty.  <b>Typ badania:</b>            Jednośrodkowe, prospektywne badanie z podwójnie ślepą próbą.  <b>Populacja:</b>            Pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem prostaty, u których ból przebijający w związku z chorobą został oceniony na &gt;7 pkt w skali numerycznej do oceny bólu. Występujący w populacji ból został określony jako mieszany, tj. neuropatyczny i nocycyptywny. W badaniu wzięło udział 30 pacjentów (13 w wieku &gt;65 lat, 7 w wieku 56-65 lat oraz 3 w wieku 46-55 lat).  <b>Interwencja:</b>            Leczenie bólu przebijającego z wykorzystaniem gabapentyny (N=11) lub skojarzenia gabapentyny z opioidami (N=12).</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom bólu przed podaniem gabapentyny wynosił 8,3 pkt i zmniejszył się do 6,1 pkt w ciągu 3-4 dni oraz do 4,2 w ciągu kolejnych (5-6) dni. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie bólu po podaniu gabapentyny (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>• W przypadku leczenia skojarzonego gabapentyny z opioidami, wykazano także istotną statystycznie redukcję bólu – z 7,7 pkt na 5,7 pkt w ciągu 3-4 dni oraz do 4,5 pkt w ciągu 5-6 dni.</li> <li>• Stwierdzono, że gabapentyna była skuteczniejsza w łagodzeniu bólu (o 2,2 do 4,1 pkt) niż skojarzenie gabapentyny i opioidów (o 1,9 do 3,2 pkt).</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Zastosowanie gabapentyny w leczeniu bólu przebijającego wśród pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem prostaty jest skuteczne.</p>	-
<p><b>Arif 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Department of general surgery, Dow University Hospital Karachi.</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Nie przedstawiono deklaracji konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena wpływu gabapentyny na ostry ból pooperacyjny po zmodyfikowanej radykalnej mastektomii.  <b>Typ badania:</b>            Randomizowane badanie kliniczne.  <b>Populacja:</b>            Kobiety w wieku od 20 do 80 lat, u których zdiagnozowano raka piersi w stadium II na podstawie potrójnej oceny.  <b>Interwencja:</b>            W grupie interwencyjnej pacjentki otrzymały pojedynczą dawkę 1200 mg gabapentyny 2 godziny przed operacją, natomiast w grupie kontrolnej pacjentki przed operacją otrzymały placebo.            Następnie pacjentki obydwu grup badania przeszły zmodyfikowaną radykalną mastektomię w znieczuleniu ogólnym. Pooperacyjnie podawano zastrzyki przeciwbólowe 30 mg ketorolaku 3 razy dziennie i zastrzyki 1 g paracetamolu dożylnie 3 razy dziennie.</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszych 12 godzinach po operacji w grupie kontrolnej średni ból w spoczynku ramienia wynosił <math>3,37 \pm 0,56</math>, natomiast w grupie interwencyjnej <math>3,02 \pm 0,14</math>. W obydwu grupach zaobserwowano wzrost poziomu bólu podczas ruchu ramieniem i wyniósł <math>3,72 \pm 0,49</math> (kontrola) w porównaniu z <math>3,12 \pm 0,33</math> (interwencja).</li> <li>• Po 24 godzinach od operacji ból był istotnie mniejszy w obu grupach. W spoczynku średnia wyniosła <math>2,83 \pm 0,47</math> (kontrola) w porównaniu z <math>1,83 \pm 0,63</math> (interwencja). Podczas ruchu ramieniem średnie poziomu bólu wyniosły <math>3,35 \pm 0,72</math> (kontrola) i <math>2,27 \pm 0,49</math> (interwencja).</li> <li>• Zmniejszenie poziomu bólu w grupie interwencyjnej badania przełożyło się również na zmniejszenie ilości i częstość przyjmowanych dodatkowych leków</li> </ul>	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>Po 12 i 24 godzinach po operacji oceniano poziom bólu w skali VAS (ang. Visual Analogue Scale) w spoczynku oraz podczas ruchów ramionami.</p> <p>Pacjentom z wynikami bólu 0-2 nie podano żadnych dodatkowych środków przeciwbólowych. Pacjentki, które odczuwały ból (wynik bólu &gt;3) pomimo rutynowych środków przeciwbólowych, otrzymały jednorazowo zastrzyk 30 mg ketorolaku. W przypadku wyniku bólu od 3 do 6 pacjentki otrzymały zastrzyk Kinz. Pacjentki z wynikiem bólu &gt;7 otrzymały jednorazowo oba środki przeciwbólowe, natomiast pacjentki z wynikiem bólu &gt;8 otrzymały dożylnie środki przeciwbólowe trzy razy w ciągu 24 godzin.</p> <p>W przypadku nudności i wymiotów wszystkie pacjentki otrzymywały zastrzyk przeciwwymiotny 10 mg metoklopramidu dożylnie.</p>	<p>znieczulających przez pacjentki, które przed operacją otrzymały gabapentynę.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Gabapentyna okazała się skuteczna w znacznym łagodzeniu bólu i jest niezbędnym środkiem przeciwbólowym po operacji.</p>	

### 4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedynie badania odnoszące się do oceny skuteczności gabapentyny w łagodzeniu bólu u pacjentów onkologicznych.

#### **Gabapentyna**

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Smith 2023 wskazały, że gabapentyna wpłynęła znacząco na zmniejszenie bólu całkowitego i długość trwania tego bólu u pacjentów poddanych terapii onkologicznej w obrębie głowy i szyi oraz skutkowała zmniejszeniem przewlekłego przyjmowania przez tych pacjentów opioidów w trakcie leczenia.

Z kolei wyniki jednośrodkowego badania prospektywnego z podwójnie ślełą próbą Ismy 2023 wykazały, że gabapentyna istotnie wpłynęła na zmniejszenie bólu przebijającego spowodowanego przerzutowym gruczolakorakiem prostaty. Ponadto stwierdzono, że monoterapia gabapentyną była skuteczniejsza w łagodzeniu tego bólu (o 2,2 do 4,1 pkt) niż skojarzenie gabapentyny i opioidów (o 1,9 do 3,2 pkt).

W innym zaś randomizowanym badaniu klinicznym Arif 2021 stwierdzono, że gabapentyna była skuteczna w łagodzeniu bólu pooperacyjnego u pacjentek z rakiem piersi, które przeszły radykalny zabieg mastektomii.

#### **Karbamazepina**

Nie odnaleziono żadnych nowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny jako terapii wspomagającej w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych. Aktualne dla wnioskowanej technologii pozostają dowody naukowe przedstawione w poprzednich opracowaniach AOTMiT.

#### **Ketoprofen**

Nie odnaleziono żadnych nowych badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu u pacjentów onkologicznych w leczeniu bólu innego niż określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Aktualne dla wnioskowanej technologii pozostają dowody naukowe przedstawione w poprzednich opracowaniach AOTMiT.

## 5. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
Arif 2021	Arif A., Iram M, Inam S. H. A. et al. (2021). Does Gabapentin make any difference in Post-Operative Pain in Modified Radical Mastectomy patients? Pakistan Journal of Medical & Health Sciences 15(2):403
Ismay 2023	Ismay J., Emril D.R., Khalilullah S.A. et al. (2023). Evaluation of Gabapentin as a Treatment of Breakthrough Cancer Pain Caused by Metastatic Prostate Adenocarcinoma. J. Pain. Res. 16: 3319-3324
Smith 2023	Smith L.E., Murphy B.A., Smith D.K. (2023). Prophylactic gabapentin during head and neck cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. Support. Care Cancer. 31(4): 221
<b>Rekomendacje</b>	
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (2024). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain. Version 2.2024 — March 11, 2024. Pozyskano z: <a href="https://urology.wiki/Guidelines/Cancers/NCCN/2024/%EF%BC%882024.V2%EF%BC%89NCCN%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E5%AE%9E%E8%B7%B5%E6%8C%87%E5%8D%97%EF%BC%9A%E6%88%90%E4%BA%BA%E7%99%8C%E7%97%9B.pdf">https://urology.wiki/Guidelines/Cancers/NCCN/2024/%EF%BC%882024.V2%EF%BC%89NCCN%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E5%AE%9E%E8%B7%B5%E6%8C%87%E5%8D%97%EF%BC%9A%E6%88%90%E4%BA%BA%E7%99%8C%E7%97%9B.pdf</a> , dostęp z 02.09.2024
NCI 2024	National Cancer Institute (2024). Cancer Pain (PDQ®)—Health Professional Version. Pozyskano z: <a href="https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#_58">https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#_58</a> , dostęp z 02.09.2024
JSPM 2022	Mawatari H., Shinjo T., Morita T. et al. (2022). Revision of Pharmacological Treatment Recommendations for Cancer Pain: Clinical Guidelines from the Japanese Society of Palliative Medicine. J. Palliat. Med. 25(7): 1095-1114
<b>Pozostałe publikacje</b>	
OT.4221.8.2021	Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, lamotrygina we wskazaniach: innych niż określone w ChPL
ORP 156/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2021 z dnia 25 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, gabapentinum, ketoprofenum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

## 6. Załączniki

### 6.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,44	14,71	10,72	ryczałt	6,11
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,44	14,71	10,72	ryczałt	6,11
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	10,79	11,44	14,71	10,72	ryczałt	6,47
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	15,11	16,02	19,29	10,72	ryczałt	10,59
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	18,13	19,22	23,08	12,86	ryczałt	12,08
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	30,22	32,03	37,56	21,44	ryczałt	17,39
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	11,82	12,53	17,01	16,08	ryczałt	4,13
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	23,63	25,05	32,16	32,16	ryczałt	3,20
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	6,48	7,02	9,61	8,56	ryczałt	4,25
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	15,12	16,03	21,39	21,39	ryczałt	3,20
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	9,72	10,30	13,57	10,72	ryczałt	6,05
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	11,73	12,43	16,29	12,86	ryczałt	6,63
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	10,79	11,44	14,71	10,72	ryczałt	6,47
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909991331108	11,88	12,59	17,37	16,89	ryczałt	3,68
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991331153	35,64	37,78	47,25	47,25	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909991331207	47,52	50,37	61,21	61,21	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990339495	15,66	16,60	21,38	16,89	ryczałt	7,69
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991425340	34,94	37,03	46,50	46,50	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990339709	38,88	41,21	50,68	50,68	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990339600	53,24	56,44	67,28	67,28	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909990338542	82,08	87,00	100,47	100,47	ryczałt	3,56
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909990338658	112,32	119,06	133,90	133,90	ryczałt	4,74
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990769216	17,01	18,04	22,82	16,89	ryczałt	9,13
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990769315	50,65	53,69	63,16	50,68	ryczałt	15,68
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990769414	66,74	70,75	81,59	67,57	ryczałt	17,22
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909991017422	97,96	103,83	117,30	101,36	ryczałt	19,50



Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg	100 szt.	05909991017521	113,72	120,55	135,39	135,15	ryczaft	4,98
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt.	05909990412112	9,49	10,07	12,98	10,22	50%	7,87
Ketoprofenum	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt.	05909990413317	13,92	14,75	18,51	13,63	50%	11,70
Ketoprofenum	Ketokaps Med, kaps.miękkie, 100 mg	30 szt.	05909991436056	8,59	9,13	12,04	10,22	50%	6,93
Ketoprofenum	Ketokaps Med, kaps.miękkie, 100 mg	60 szt.	05904055005070	17,17	18,20	23,21	20,44	50%	12,99
Ketoprofenum	Ketonal Duo, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt.	05909990064694	16,63	17,63	21,72	15,33	50%	14,06
Ketoprofenum	Ketonal forte, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990046485	11,34	12,02	14,93	10,22	50%	9,82
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 szt.	05909990794553	5,75	6,29	8,35	6,81	50%	4,95
Ketoprofenum	Profenid, czopki, 100 mg	10 szt.	05909990098514	7,94	8,48	11,80	11,80	50%	5,90
Ketoprofenum	Profenid, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990760718	8,64	9,18	12,09	10,22	50%	6,98
Ketoprofenum	Refastin, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909990675593	10,99	11,65	14,56	10,22	50%	8,51

## 6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search: #7 AND #13 AND #16 Filters: from 2022/9/22	78
#17	Search: #7 AND #13 AND #16	664
#16	Search: #14 OR #15	1 075 773
#15	Search: pain*[Title/Abstract]	917 596
#14	Search: pain[MeSH Terms]	479 131
#13	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5 196 661
#12	Search: carcinoma*[Title/Abstract]	816 853
#11	Search: tumor*[Title/Abstract]	1 869 216
#10	Search: cancer*[Title/Abstract]	2 431 224
#9	Search: neoplas*[Title/Abstract]	469 377
#8	Search: neoplasm[MeSH Terms]	4 009 137
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	33 520
#6	Search: ketoprofen*[Title/Abstract]	4 518
#5	Search: Ketoprofen[MeSH Terms]	3 025
#4	Search: Gabapentin*[Title/Abstract]	8 596
#3	Search: Gabapentin[MeSH Terms]	4 564
#2	Search: carbamazepin*[Title/Abstract]	17 468

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: carbamazepine[MeSH Terms]	12 220

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp carbamazepine/	67 253
#2	"carbamazepin*".ab,kw,ti.	22 150
#3	exp gabapentin/	41 248
#4	"Gabapentin*".ab,kw,ti.	14 592
#5	exp ketoprofen/	13 987
#6	Ketoprofen.ab,kw,ti.	5 600
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	114 109
#8	exp neoplasm/	5 369 851
#9	"neoplas*".ab,kw,ti.	412 182
#10	"cancer*".ab,kw,ti.	3 282 385
#11	"tumor*".ab,kw,ti.	2 371 611
#12	"carcinoma*".ab,kw,ti.	986 960
#13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	6 404 986
#14	exp pain/	1 705 243
#15	"pain*".ab,kw,ti.	1 291 744
#16	14 or 15	2 110 794
#17	7 and 13 and 16	6 588
#18	7 and 13 and 16 limit 18 to yr="2021"	430

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	983
#2	(carbamazepin*):ti,ab,kw	2 236
#3	MeSH descriptor: [Gabapentin] explode all trees	1 091
#4	(Gabapentin*):ti,ab,kw	3 094
#5	MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	675
#6	(Ketoprofen*):ti,ab,kw	1 372
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 524
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	125 865
#9	(neoplas*):ti,ab,kw	125 351

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	(cancer*):ti,ab,kw	213 316
#11	(tumor*):ti,ab,kw	86 699
#12	(carcinoma*):ti,ab,kw	53 159
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	285 755
#14	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	73 024
#15	(pain*):ti,ab,kw	260 540
#16	#14 OR #15	268 398
#17	#7 AND #13 AND #16	244
#18	#7 AND #13 AND #16 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	46

### 6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

