



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

## **Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen – w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

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

Nr: AOTMiT-BOR-434-19/2015

Data ukończenia: styczeń 2016

## Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
KAR	karbamazepina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GAB	gabapentyna
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	2
Spis treści .....	3
<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Oceniane technologie .....</b>	<b>9</b>
2.1.1. Informacje podstawowe .....	9
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
2.2. Problem zdrowotny .....	9
2.3. Technologie alternatywne .....	9
2.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	10
2.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	10
2.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	12
<b>3. Analiza kliniczna .....</b>	<b>13</b>
3.1. Metodologia analizy klinicznej .....	13
3.1.1. Karbamazepina .....	13
3.1.2. Gabapentyna .....	14
3.1.3. Ketoprofen .....	15
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
3.2.1. Karbamazepina .....	16
3.2.1. Gabapentyna .....	17
3.2.2. Ketoprofen .....	21
3.3. Analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL) .....	21
3.3.1. Karbamazepina .....	21
3.3.2. Gabapentyna .....	22
3.3.3. Ketoprofen .....	24
<b>4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>30</b>
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>30</b>
<b>6. Piśmiennictwo .....</b>	<b>33</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>34</b>
<b>7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....</b>	<b>34</b>
<b>7.2. Strategie wyszukiwania .....</b>	<b>34</b>

## 1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-12-29

PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną Karbamazepina, ketoprofen, gabapentyna we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

### Oceniane technologie medyczna

Produkty lecznicze zawierające karbamazepina, ketoprofen, gabapentyna, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne karbamazepina, ketoprofen, gabapentyna, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Karbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990043910
	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924

	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116
Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990714322
	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990338542
	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909990338658
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990339495
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990339600
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990339709
	Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990651535
	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990651566
	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990651603
	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990769216
	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990769315
	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990769414
	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909991017422
	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909991017521
	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685554
Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685561	
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112
	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317
	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694
	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990046485
	Ketoprofen-SF, 50 mg	kaps. twarde, 50 mg 20 kaps.	5909990794522
	Ketoprofen-SF, 100 mg	20 kaps.	5909990794553
	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718
	Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.a 2 ml	5909990659524
	Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	5909990794607
	Profenid, czopki, 100 mg	10 czop.	5909990098514
	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blist.a 14 szt.)	5909990790418
	Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593

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

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Carbamazepinum	doustna	ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające
3.	Gabapentinum	doustna	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory
4.	Ketoprofenum	doustna	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL

Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Carbamazepinum	Amizepin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990043910	Zakłady farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska wytwórcy
	Finlepsin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.,
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223	
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	G.L. Pharma GmbH, Austria
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614	
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	Novartis Pharma GmbH, Niemcy
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215	
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116		
Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990714322	Worwag Pharma GmbH & Co.KG, Niemcy
	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990338542	Teva Pharmaceuticals

	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909990338658	Polska Sp. z o. o., Polska wytwórcy
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990339495	
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990339600	
	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990339709	
	Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990651535	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., POLSKA wytwórcy
	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990651566	
	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990651603	
	Neuran 600, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990055081	
	Neuran 800, tabl. powł., 800 mg	100 tabl. (blis.)	5909990651696	Pfizer Europe MA EEIG, Wielka Brytania wytwórcy
	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990769216	
	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990769315	
	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990769414	
	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909991017422	Symphar Sp. z o.o., Polska wytwórcy
	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909991017521	
	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps. (10 blis.po 10 szt.)	5909990685554	Symphar Sp. z o.o., Polska wytwórcy
Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps. (10 blis.po 10 szt.)	5909990685561		
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blis.po 10 szt.)	5909990412112	Sanofi-Aventis France
	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blis.po 10 szt.)	5909990413317	Medana Pharma S.A.
	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 kaps. (3 blis.po 10 szt.)	5909990064694	Sandoz GmbH
	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990046485	
	Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.a 2 ml	5909990659524	Sun-Farm Sp. z o.o.
	Ketoprofen-SF, 50 mg	kaps. twarde, 50 mg 20 kaps.	.	
	Ketoprofen-SF, 100 mg	20 kaps.	5909990794522	
	Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	5909990794553	
	Profenid, czopki, 100 mg	10 czop.	5909990098514	Sanofi-Aventis
	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (2 blis.po 15 szt.)	5909990760718	
	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blis.a 14 szt.)	5909990790418	Medana Pharma SA
	Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990675593	

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, grudzień 2013 r., poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-RK-434-16/2013.
---	--



<p>przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 opracowań rekomendacji, przy czym 2 dotyczące leczenia bólu nowotworowego (NCCN 2014, Ciałkowska Rysz 2014), 1 leczenia neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię (ASCO 2014) oraz 2 opracowania dotyczące zasad leczenia bólu neuropatycznego (NICE 2014, SIGN 2013).</p> <p>Wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 2. niniejszego opracowania.</p>
<p>przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii</p>	<p><b>Karbamazepina</b></p> <p>W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej i bólu neuropatycznego wywołanych chemioterapią (Chu 2015) oraz skuteczności analgetycznej i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii (Wiffen 2014).</p> <p><b>Ketoprofen</b></p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w zakresie oceny ketoprofenu skutkujących koniecznością aktualizacji informacji.</p> <p><b>Gabapentyna</b></p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne dotyczące: skuteczności gabapentyny w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową oraz bólu okołoperacyjnego (Yen 2014), skuteczności analgetycznej gabapentyny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii (Wiffen 2014), skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej i bólu neuropatycznego wywołanego chemioterapią (Chu 2015) oraz skuteczności terapii stosowanych w leczeniu bólu związanego z zastosowaniem taksanów w chemioterapii (Fernandes 2015).</p> <p>Założenia przeglądu oraz wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi i dowodami naukowymi opisano w rozdziale 3.2 niniejszego opracowania.</p>
<p>aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p>	<p>Przedstawiono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania środków publicznych i świadczeniobiorców dla substancji czynnej gabapentyna na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 15.01.2016 r., pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU. Nie otrzymano danych dla substancji ketoprofen oraz karbamazepina.</p>

Uwaga: Przedmiotem zlecenia (pismo znak PLA.4600.512.2015.2.ISU) są leki zawierające substancje czynne karbamazepina gabapentyna, ketoprofen, stosowane w podaniu doustnym. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ<sup>1</sup> z dnia 23 grudnia 2015 r. w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych refundowane są także produkty o innej niż doustna forma podania zawierające substancję czynną ketoprofen (nie objęte przedmiotowym zleceniem). Szczegółowy zestawienie powyższych produktów przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2. Refundowane obecnie produkty lecznicze zawierające substancję czynną ketoprofen o innej niż doustna forma podania.**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.a 2 ml	5909990659524
Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	5909990794607
Profenid, czopki, 100 mg	10 czop.	5909990098514

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86)



## 2.1. Oceniane technologie

### 2.1.1. Informacje podstawowe

Patrz raport nr AOTMiT-BOR-434-19/2015.

### 2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Poniżej przedstawiono opinię Rady Przejrzystości z 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tabela 3. Wcześniejsza opinia Prezesa Agencji i opinii dotyczące wnioskowanych technologii.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen	Rada Przejrzystości uważa <u>za zasadne</u> finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu wspomagającym w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu. Uzasadnienie Leczenie bólu pojawiającego się w przebiegu choroby nowotworowej zależy od jego intensywności i rodzaju. Wymienione w zleceniu diklofenak i ketoprofen należą do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stanowiących według aktualnie obowiązujących światowych wytycznych, podstawę leczenia bólu nowotworowego o słabym nasileniu a w przypadku bólów o umiarkowanym lub dużym nasileniu są stosowane jako leczenie uzupełniające. W leczeniu bólu nowotworowego o charakterze neuropatycznym wykorzystuje się z kolei leki o działaniu przeciwdrgawkowym. Wśród leków z tej grupy gabapentyna jest środkiem, którego skuteczność została zweryfikowana pozytywnie w populacji pacjentów z nowotworami. W przypadku karbamazepiny brak jest bezpośrednich dowodów płynących z badań klinicznych wysokiej jakości w tej populacji pacjentów jednakże biorąc pod uwagę jej skuteczność w bólach neuropatycznych jej zastosowanie jako leczenia wspomagającego w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów nie budzi wątpliwości.

## 2.2. Problem zdrowotny

Patrz raport nr AOTMiT-BOR-434-19/2015.

## 2.3. Technologie alternatywne

Technologie alternatywne analizowano na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, otrzymanej opinii eksperckiej oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.

### Karbamazepina

Wytyczne zalecają zastosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwdrgawkowych w leczeniu wspomagającym bólu nowotworowego. Technologie alternatywne dla karbamazepiny z grupy leków przeciwpadaczkowych stanowią przede wszystkim pregabalina oraz gabapentyna (Ciałkowska-Rysz 2014).

Pregabalina oraz gabapentyna są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę; pregabalina we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym (wskazanie rejestracyjne); gabapentyna we wskazaniu ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory (wskazanie pozarejestracyjne).

### Gabapentyna

Technologię alternatywną dla gabapentyny stanowi pregabalina, która również stanowi lek I rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego. Wytyczne polskie (Ciałkowska-Rysz 2014) wskazują również karbamazepinę jako lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory.

Pregabalina oraz karbamazepina są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę; pregabalina we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym (wskazanie rejestracyjne); karbamazepina we wskazaniu ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne).

#### Ketoprofen

W leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu w przebiegu choroby nowotworowej alternatywne technologie dla ketoprofenu stanowią inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol.

Według opinii eksperta, do technologii alternatywnych dla ketoprofenu należą enancjomery leków przeciwbólowych, np. prawoskrętne formy ketoprofenu – deksketoprofen oraz leki wybiórczo hamujące COX-2 np. meloksykam, nimesulid.

Obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę są następujące substancje z grupy NLPZ: diklofenak, ibuprofen, meloksykam, nimesulid oraz naproksem. Paracetamol refundowany jest w preparacie złożonym paracetamol + tramadol.

Uwaga: leki zawierające oceniane substancje czynne oraz technologie alternatywne mogą być również stosowane w ramach lecznictwa szpitalnego.

## 2.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 2.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 11.01.2016 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie aktualizacyjne wytycznych praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Polska - Polska Unia Onkologii (PUO), Stanowisko Polskich Ekspertów 2009, PRESCRIBE, Great Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN), North Wales Cancer Network (NWCN), Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), European Society for Medical Oncology (ESMO), East Midlands Network Guideline (EMCN), Scottish Medical Consortium (SMC), Canadian supportive care recommendations (CSCR) inne strony organizacji międzynarodowych i polskich.

Łącznie odnaleziono 5 opracowań rekomendacji odnoszących się do terapii bólu związanego z przebiegiem choroby nowotworowej, przy czym 3 opracowania dotyczyły leczenia bólu nowotworowego (NCCN 2014, Ciałkowska Rysz 2014, LMSG 2014), 1 leczenia neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię (ASCO 2014), 2 zasad leczenia bólu neuropatycznego (NICE 2014, SIGN 2013). Zestawienie wyników przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia bólu nowotworowego oraz bólu neuropatycznego.**

Wytyczne/rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<b>Leczenie bólu nowotworowego</b>	
NCCN 2014 (wersja 2) National Comprehensive Cancer Network, 2014 Leczenie dorosłych pacjentów z bólem nowotworowym	<u>Leki przeciwdepresyjne oraz przeciwdrgawkowe</u> Wytyczne zalecają zastosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwdrgawkowych leczeniu wspomagającym bólu nowotworowego: - przykłady stosowanych leków ekstrapolowano na podstawie skuteczności uzyskanej w leczeniu nienowotworowego bólu neuropatycznego; - leki przeciwdepresyjne oraz przeciwdrgawkowe stosowane są często w terapii adjuwantowej z opioidami. Jako przykłady wymieniają: - gabapentynę - dawka startowa nocna 100-300mg, docelowo do 900-3600mg dziennie, podzielone na 2 lub 3 mniejsze dawki. Zwiększanie dawki o 50-100% co 3 dni. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. - pregabalinę- dawka początkowa 50mg 3 razy dziennie, docelowo 100mg 3 razy dziennie. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. Pregabalina jest skuteczniej przyswajana przez układ pokarmowy niż gabapentyna. Dawka może wzrosnąć do

Wytyczne/rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	<p>600mg dziennie, podzielona na 2-3 mniejsze w ciągu dnia.</p> <p>Można rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych, wykazujących skuteczność w leczeniu nienowotworowego bólu neuropatycznego.</p> <p><u>Niesteroidowe leki przeciwzapalne</u></p> <p>Wytyczne nie wymieniają bezpośrednio ketoprofenu, przy czym odnoszą do stosowania leków z grupy NLPZ.</p> <p>Wytyczne potwierdzają zastosowanie niesteroidowych leki zapalnych w leczeniu bólu nowotworowego oraz wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zachowanie ostrożności podczas terapii (szczególnie w stosowaniu przewlekłym) ze względu na wysokie ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów onkologicznych;</li> <li>- zalecane są technologie, które wykazały skuteczność i dobrą tolerancję w uprzednim leczeniu u danego pacjenta. W przypadku braku stosowania NLPZ należy rozważyć podanie ibuprofenu lub ewentualnie ketorolaku.</li> </ul> <p>Kategoria dowodów: 2a (w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus NCCN w ocenie zasadności interwencji))</p>
<p>Ciałkowska-Rysz 2014</p> <p>Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby 2014</p>	<p>Karbamazepina, gabapentyna</p> <p><u>Wytyczne zalecają zastosowanie karbamazepiny i gabapentyny (w terapii z opioidem) w przypadku bólu neuropatycznego.</u></p> <p>W bólu o mechanizmie neuropatycznym stosuje się większość leków opioidowych w połączeniu z lekiem przeciwdrgawkowym. Lekami o udowodnionej skuteczności w bólu neuropatycznym są karbamazepina, gabapentyna i pregabalin.</p> <p>Ketoprofen</p> <p>Wytyczne nie wymieniają bezpośrednio ketoprofenu, przy czym odnoszą do stosowania leków z grupy NLPZ.</p> <p><u>Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz paracetamol zalecane są w przypadku bólu łagodnego.</u></p> <p>Jeśli ból ma słabe natężenie (1-30 w skali NRS) a pacjent wcześniej nie przyjmował analgetyków, należy rozpocząć leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym lub paracetamolem. Leki NLPZ są lekami z wyboru w bólach kostnych. Przed zastosowaniem leków z tej grupy należy rozważyć przeciwwskazania do przewlekłego ich stosowania, a w trakcie leczenia zwrócić uwagę na działania niepożądane.</p>
<b>Leczenie neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię</b>	
<p>ASCO 2014</p> <p>American Society of Clinical Oncology Clinical</p> <p>Zapobieganie i leczenie neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię</p>	<p>Ze względu na brak wysokiej jakości spójnych dowodów w odniesieniu do zapobiegania i leczenia neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię nie możliwości wskazania technologii rekomendowanej.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępność badań, najlepsze dostępne dowody wspierają umiarkowane zalecenia dla zastosowania duloksetyny.</p> <p>Wytyczne zwracają uwagę na niekonkluzywność i ograniczoną jakość dowodów dla skuteczności gabapentyny, niemniej panel ekspercki wskazuje na możliwość jej stosowania w wybranych przypadkach, ze względu na jej ugruntowaną skuteczność w leczeniu innych neuropatii oraz ograniczone opcje terapeutyczne w leczeniu neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię. Zalecenia wskazują na konieczność dalszych badań w tym zakresie.</p>
<b>Leczenie bólu neuropatycznego</b>	
<p>NICE 2014 (wytyczne z 2013 r. aktualizowane w 2014r. )</p> <p>Wytyczne leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym</p>	<p><u>Wytyczne wskazują na amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę oraz pregabalinę jako leki pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego wszelkiego rodzaju, w tym pacjentów onkologicznych (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego).</u></p> <p>Karbamazepina zalecana jest jako technologia I-rzutu w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.</p>
<p>LMSG 2014</p> <p>Leicestershire and Rutland Clinical Commissioning Groups</p> <p>Wytyczne leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym</p>	<p>Wśród leków przeciw padaczkowych, wytyczne wskazują gabapentynę i pregabalinę jako leki I rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego.</p> <p>Karbamazepina wymienia jest jako lek I-rzutu w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.</p>
<p>SIGN 2013</p> <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego</p>	<p><u>Wytyczne wskazują amitryptylinę i gabapentynę jako leki pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym również bólu neuropatycznego towarzyszącego chorobie nowotworowej.</u> Pregabalinę stanowi alternatywną opcję w przypadku braku tolerancji lub skuteczności amitryptyliny i gabapentyny.</p> <p>W przypadku braku skuteczności leczenia pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie innych trójpierścieniowych leków antydepresyjnych oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny lub ewentualnie karbamazepiny jako alternatywnego leków przeciwpadaczkowy.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż wśród alternatywnych leków przeciwpadaczkowych jedynie karbamazepina ma wystarczające dowody na poparcie jej wykorzystania. Karbamazepina stanowi technologię rekomendowaną w leczeniu z neuralgii nerwu trójdzielnego. Może być również stosowana u pacjentów z bólem neuropatycznym.</p>

Ponadto odnaleziono jeden przegląd wytycznych narodowych (National Clinical Practice Guidelines) dotyczących leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową. Zestawienie wyników przeglądu przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 5. Wyniki przeglądu wytycznych narodowych.**

Referencje przeglądu	Opis
Piano 2014 Przegląd wytycznych narodowych (National Clinical Practice Guidelines) dotyczących leczenia bólu neuropatycznego pacjentów w chorobą nowotworową	Cel przeglądu: analiza jakości oraz wyników narodowych wytycznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową. Wyniki: Do przeglądu włączono 9 opracowań z krajów europejskich, w których odnaleziono zalecenia dotyczące leczenia neuropatycznego bólu nowotworowego. <u>Wszystkie dokumenty wskazują amitryptylinę jako leczenie pierwszego rzutu, 6 wytycznych wskazuje również gabapentynę.</u> Jedynie 30/163 (18%) przywoływanych dowodów stanowiły badania dotyczące pacjentów z chorobą nowotworową. Autorzy przeglądu konkludują, iż większość wytycznych swoje zalecenia opiera na wynikach ekstrapolowanych z badań dotyczących bólu neuropatycznego nienowotworowego oraz wskazuje na potrzebę opracowania wytycznych ściśle opartych o wyniki dla pacjentów onkologicznych.

## 2.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie eksperckie otrzymane do opracowania tematu z 2013 r. znajdują się w raporcie nr AOTM-RK-434-16/2013 (materiały dołączone do niemniejszego opracowania).

Do momentu przekazania materiałów w analitycznych otrzymano 1 opinię ekspercką od konsultanta województwa mazowieckiego w dziedzinie medycyny paliatywnej, doktor Magdaleny Kwiatkowskiej.

**Tabela 6 Opinia Doktor Magdaleny Kwiatkowskiej, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie medycyny paliatywnej**

Pytanie	Opinia eksperta
Kluczowe przyczyny (zarówno argumenty „za”, jak i „przeciw”), dla których, wnioskowana technologia powinna być finansowana	argumenty za finansowaniem ze środków publicznych
	GABAPENTINUM: lek pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego, który dotyczy od kilkunastu do kilkunastu procent pacjentów z chorobą nowotworową, a jest konsekwencją uszkodzenia obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Przydatność leku wynika z jego mechanizmu działania: hamowania napływu jonów wapnia do komórki nerwowej i hamowaniu uwalniania neurotransmiterów w obrębie obwodowych włókien nerwowych. Lek skuteczny w terapii neuropatii wywołanej chemioterapią. W leczeniu bólu neuropatycznego w skojarzeniu z opioidami, pozwala na zmniejszenie ich dawki, poprawia kontrolę bólu i jakość życia pacjenta. Lek zwykle dobrze tolerowany, ma stosunkowo mało interakcji z innymi lekami. <u>Z powyższych powodów w mojej ocenie powinien być finansowany ze środków publicznych.</u>
	CARBAMAZEPINUM: lek o mniejszej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego, jednakże stosowany w sytuacji nietolerancji gabapentynum. Lek I rzutu w neuralgii nerwu trójdzielnego i językowo-gardłowego, również objawowych w przebiegu guzów mózgu. <u>W mojej ocenie powinien być finansowany ze środków publicznych.</u>
	argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	Nie mam argumentów przeciwko finansowaniu ze środków publicznych GABAPENTINUM i CARBAMAZEPINUM. KETOPROFENUM: niesterydowy lek o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, w mechanizmie hamowania syntezy prostaglandyn poprzez wpływ na cyklooxygenazę I i II (COX 1 i COX 2). Ten podstawowy mechanizm działania jest również odpowiedzialny za działania niepożądane leku, wymienione w dalszej części. Lek skuteczny w bólach kostnych w przebiegu choroby nowotworowej, mimo to w mojej ocenie nie powinien być finansowany ze środków publicznych. Istnieją leki alternatywne do stosowania w tego typu dolegliwościach.
Stanowisko własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianych technologii	Na podstawie obserwacji własnych: dobre efekty leczenia bólów neuropatycznych w przebiegu choroby nowotworowej preparatami Gabapentynum w skojarzeniu z lekiem opioidowym. Obserwuję pozytywny skutek w zmniejszaniu objawów neuralgii nerwu trójdzielnego w przebiegu pierwotnych i przerzutowych guzów mózgu. Stoję na stanowisku, że obydwa leki (GABAPENTINUM i CARBAMAZEPINUM) powinny być finansowane ze środków publicznych.
Skuteczność kliniczna i praktyczna ocenianej technologii	Połączenie gabapentynum i opioidu to obecnie standard leczenia przeciwbólowego - bólu nowotworowego z komponentą neuropatyczną. Obserwacja własna i na podstawie piśmiennictwa: „MEDYCYNA PALIATYWNA” PZWL 2015, rozdz 5.2 Farmakoterapia bólu. „Chory na nowotwór” Kompendium Leczenia Bólu- MEDICAL EDUCATION 2014 część 7, rozdz 3. Charakterystyka kliniczna i leczenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór.
Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii.	Gabapentynum, lek bezpieczny, zwykle dobrze tolerowany. Carbamazepinum- induktor enzymów CYP 3A4 i CYP 2D6, co ma wpływ na metabolizm równocześnie stosowanych innych leków i ma istotne znaczenie zwłaszcza w trakcie chemioterapii, mogąc dawać niekorzystne interakcje lekowe. Na podstawie piśmiennictwa „Chory na nowotwór” Kompendium Leczenia Bólu- MEDICAL EDUCATION 2014, część 4, rozdz 4 „Najczęstsze niekorzystne interakcje leków stosowanych u chorych na nowotwór.”

<p>Proszę określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną</p>	<p>Gabapentinum korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania leku. Przy zachowaniu środków ostrożności i umiętego stosowania leków w politerapii z Carbamazepinum (możliwość interakcji), również i ten lek przynosi korzyści zdrowotne. Ketoprofenum - istnieje możliwość wystąpienia działań niepożądanych (wynikających z mechanizmu działania na COX1 i COX2) Działania niepożądane: ze strony przewodu pokarmowego- gastropatie, enteropatie; ze strony układu sercowo- naczyniowego (hamowanie syntezy prostacyklin i innych prostanoidów o działaniu wazodilatacyjnym) - powikłania hematologiczne -powikłania ze strony nerek; zmniejszenie perfuzji nerkowej do wystąpienia ostrej niewydolności nerek. - układu oddechowego; wzrost produkcji leukotrienów z możliwością skurczu oskrzeli. Dane dotyczące KETOPROFENUM na podstawie „Chory na nowotwór” Kompendium Leczenia Bólu, część 3 rozdz 1 „Nieopiodowe leki przeciwbólne w farmakoterapii bólu „</p>
<p>Wpływ finansowania przedmiotowej technologii</p>	<p>Brak danych.</p>
<p>Alternatywna technologia medyczna oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p>	<p>Dla GABAPENTINUM i CARBAMAZEPINUM alternatywną technologią medyczną jest PREGABALINA. Obok Gabapentinum lek I rzutu w bólu neuropatycznym również w chorobie nowotworowej, o podobnym mechanizmie działania, z efektem widocznym już po około tygodniu terapii. Na podstawie „Chory na nowotwór” Kompendium Leczenia Bólu część 7, rozdział 3. Alternatywną technologią dla KETOPROFENUM -stosowanie enancjomerów leków przeciwbólowych, np prawoskrętne formy ketoprofenu-deksketoprofen o silnym działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, z możliwością stosowania mniejszych dawek a co za tym idzie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. -leki wybiórczo hamujące COX2, tzw preferencyjne inhibitory COX2 (meloksykam, nimesulid)- mniejsze ryzyko działań niepożądanych.(Piśmiennictwo jak wyżej -część 3, rozdział 1.)</p>

### 3. Analiza kliniczna

#### 3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (29.12.2015). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowane interwencje.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 95%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

##### 3.1.1. Karbamazepina

**Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu – karbamazepina (podanie doustne) we wskazaniu: ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające**

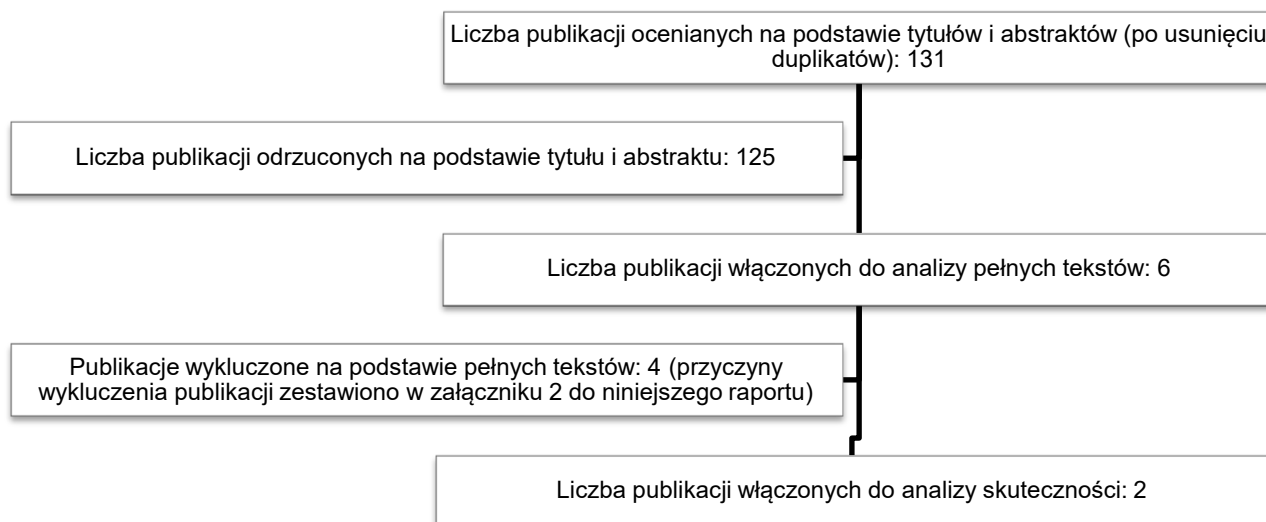
Opis	Komentarz
<p><u>Populacja</u>: pacjenci z bólem w przebiegu choroby nowotworowej</p>	<p>-</p>
<p><u>Interwencja</u>: karbamazepina</p>	<p>O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano ocenianą interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.</p>



Opis	Komentarz
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe opublikowane po 1 listopada 2013 r.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

#### Schemat 1. Diagram PRISMA.



### 3.1.2. Gabapentyna

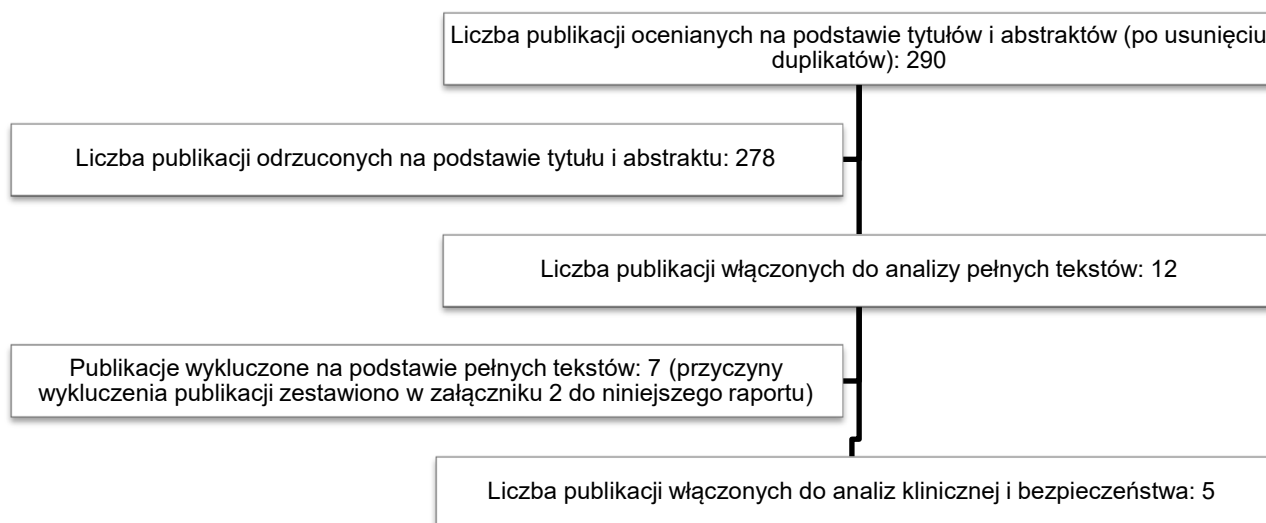
Tabela 8. Kryteria włączenia do przeglądu – gabapentyna (podanie doustne) we wskazaniu: ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory.

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z bólem w przebiegu choroby nowotworowej	-
<u>Interwencja</u> : gabapentyna	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano ocenianą interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy,

Opis	Komentarz
systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe opublikowane po 1 listopada 2013 r.	włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

#### Schemat 2. Diagram PRISMA.



### 3.1.3. Ketoprofen

**Tabela 9. Kryteria włączenia do przeglądu – ketoprofen we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL**

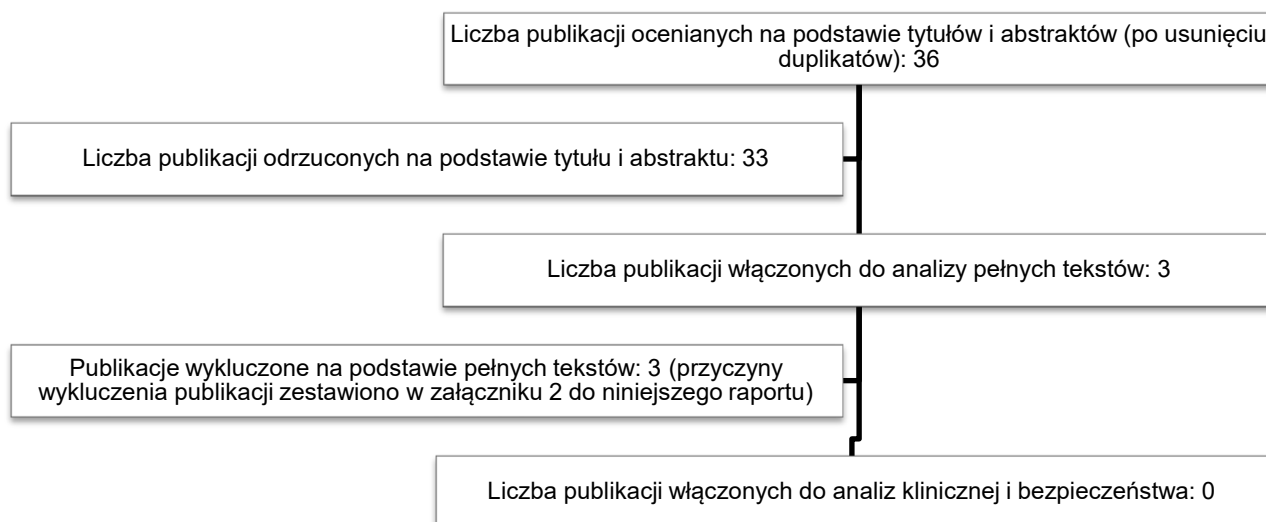
Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z bólem w przebiegu choroby nowotworowej	-
<u>Interwencja:</u> ketoprofen	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano ocenianą interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe opublikowane po 1 listopada 2013 r.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia	



Opis	Komentarz
niepożądane, inne.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 3. Diagram PRISMA.



## 3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniższa analiza stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, grudzień 2013 r.

### 3.2.1. Karbamazepina

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej i bólu neuropatycznego wywołanych chemioterapią (Chu 2015) oraz skuteczności analgetycznej i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii (Wiffen 2014). Nie odnaleziono nowych badań pierwotnych dotyczących ściśle skuteczności stosowania karbamazepiny w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające. Wyniki zestawiono poniższej tabeli zestawiono.

Tabela 10. Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych - karbamazepina.

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis											
<b>Leczenie neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię</b>													
Chu 2015	<p><b>Populacja:</b> pacjenci onkologiczni, obwodowa neuropatia towarzysząca chemioterapii</p> <p><b>Interwencja:</b> leki stosowane w leczeniu obwodowej neuropatii</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p>	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią.</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu włączono jedno badanie randomizowane II fazy dotyczące oceny skuteczności karbamazepiny w zapobieganiu neurotoksyczności związanej z terapią oksaliplatyną w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego (Delius 2007).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Metodologia</th> <th>Liczebność grup: /Wiek</th> <th>Kryteria włączenia</th> <th>Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomizowane, otwarte, grupy równoległe Grupa karbamazepiny (CAR): Oksaliplatyna/5-FU/FA + karbamazepina Grupa kontrolna (GK): Oksaliplatyna/5-FU/FA</td> <td>Liczebność grup: KAR: 19; GK: 17 Wiek: KAR: 62 (36–77), GR: 64 (38–82)</td> <td>- potwierdzony zaawansowany rak jelita grubego - wiek &gt; 18 r.ż. - stan zdrowia wg punktacji WHO wynoszący 0 lub 1 - przynajmniej 3 mies. oczekiwana długość życia</td> <td>KAR w dawce początkowej 200 mg/dzień, przez 6 dni przed OXL, zwiększenie dawki aż do osiągnięcia stężenia 4–6 mg/L w osoczu.</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 5-fluorouracyl/ kwas folinowy</p> <p>Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie wystąpienia neurotoksyczności 3 lub 4 stopnia związanej z</p>				Metodologia	Liczebność grup: /Wiek	Kryteria włączenia	Dawkowanie	Randomizowane, otwarte, grupy równoległe Grupa karbamazepiny (CAR): Oksaliplatyna/5-FU/FA + karbamazepina Grupa kontrolna (GK): Oksaliplatyna/5-FU/FA	Liczebność grup: KAR: 19; GK: 17 Wiek: KAR: 62 (36–77), GR: 64 (38–82)	- potwierdzony zaawansowany rak jelita grubego - wiek > 18 r.ż. - stan zdrowia wg punktacji WHO wynoszący 0 lub 1 - przynajmniej 3 mies. oczekiwana długość życia	KAR w dawce początkowej 200 mg/dzień, przez 6 dni przed OXL, zwiększenie dawki aż do osiągnięcia stężenia 4–6 mg/L w osoczu.
Metodologia	Liczebność grup: /Wiek	Kryteria włączenia	Dawkowanie										
Randomizowane, otwarte, grupy równoległe Grupa karbamazepiny (CAR): Oksaliplatyna/5-FU/FA + karbamazepina Grupa kontrolna (GK): Oksaliplatyna/5-FU/FA	Liczebność grup: KAR: 19; GK: 17 Wiek: KAR: 62 (36–77), GR: 64 (38–82)	- potwierdzony zaawansowany rak jelita grubego - wiek > 18 r.ż. - stan zdrowia wg punktacji WHO wynoszący 0 lub 1 - przynajmniej 3 mies. oczekiwana długość życia	KAR w dawce początkowej 200 mg/dzień, przez 6 dni przed OXL, zwiększenie dawki aż do osiągnięcia stężenia 4–6 mg/L w osoczu.										

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis																																																																																																																																								
	dowolne <b>Metodyka:</b> włączono badania RCT, analiza jakościowa, publikacje do sierpnia 2013 r.	podaniem oksilapatyny (w skali Leviego) między ocenianymi grupami (KAR: 21 % vs GK: 35 % p=0,72), przy czym nie osiągnięto mocy statystycznej dla potwierdzenia tego punktu końcowego ze względu małą liczebność pacjentów. U 2 pacjentów odnotowano wystąpienie zawrotów głowy, bólu głowy, problemów z pamięcią (1 pacjent) oraz nudności i bólu głowy (1 pacjent), które były przyczyną przerwania podania karbamazepiny. Objawy ustąpiły po odstawieniu leku. Nie odnotowano różnic i.s. KAR vs GK w ocenie wystąpienia odpowiedzi na leczenie, medianie czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżyciu całkowitym (16% vs 24%; 6,0 vs. 7,7 mies.; 15,1 vs 17,4 mies.).																																																																																																																																								
<b>Leczenie bólu neuropatycznego</b>																																																																																																																																										
Wiffen 2014 (przegląd grupy Cochrane)	<b>Populacja:</b> pacjenci powyżej 18 r.ż. z przewlekłym bólem neuropatycznym i fibromialgią. <b>Interwencja:</b> karbamazepina <b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo <b>Punkty końcowe:</b> dowolne <b>Metodyka:</b> włączono badania RCT, analiza ilościowa, wyszukiwanie obejmował publikacje do lutego 2014 r.	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności analgetycznej karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii.</p> <p>Wyniki: Do przeglądu włączono 10 badań (9 – typ naprzemienny, 1 – grupy równoległe) o łącznej populacji 480 pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego, neuropatią cukrzycową oraz bólem po udarze mózgu (średni wiek 52-59 lat). <u>Nie odnaleziono badań w zakresie bólu neuropatycznego związanego z innym schorzeniem, w tym także bólu u chorych związanych z przebiegiem choroby nowotworowej.</u></p> <p>W zakresie włączonych badań odnotowano przewagę karbamazepiny vs. placebo w ocenie redukcji natężenia bólu względem wartości wyjściowych (RR 6,5 [95% CI 3,4 – 12]), NNT 1,9 [1,6 - 2,5]). Przy czym, należy wskazać na niski poziom wiarygodności wyników, ze względu na ograniczenia związane z jakością włączonych dowodów (krótki okres trwania – nie dłużej niż 4 tyg. heterogeniczność raportowania wyników etc.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Carbamazepine</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M,H, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M,H, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.1 Trigeminal neuralgia</b></td> </tr> <tr> <td>Nicol 1988</td> <td>15</td> <td>20</td> <td>6</td> <td>24</td> <td>60.0%</td> <td>3.00 [1.43, 6.27]</td> <td rowspan="3"> </td> </tr> <tr> <td>Killian 1988</td> <td>19</td> <td>27</td> <td>0</td> <td>27</td> <td>5.6%</td> <td>39.00 [2.47, 614.85]</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>47</b></td> <td></td> <td><b>51</b></td> <td><b>66.5%</b></td> <td><b>6.02 [2.82, 12.85]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 34 / 6 Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I<sup>2</sup> = 81% Test for overall effect: Z = 4.64 (P = 0.00001)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.2 Painful diabetic neuropathy</b></td> </tr> <tr> <td>Rull 1989</td> <td>17</td> <td>30</td> <td>2</td> <td>30</td> <td>22.3%</td> <td>8.50 [2.15, 33.82]</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>30</b></td> <td></td> <td><b>30</b></td> <td><b>22.3%</b></td> <td><b>8.50 [2.15, 33.62]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 17 / 2 Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.3 Central post stroke pain</b></td> </tr> <tr> <td>Leijon 1989</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>11.2%</td> <td>5.00 [0.66, 37.85]</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>15</b></td> <td></td> <td><b>15</b></td> <td><b>11.2%</b></td> <td><b>5.00 [0.66, 37.85]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 5 / 1 Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>92</b></td> <td></td> <td><b>96</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>6.46 [3.43, 12.17]</b></td> <td rowspan="3"> </td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 58 / 9 Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 6.00, df = 3 (P = 0.11); I<sup>2</sup> = 50% Test for overall effect: Z = 5.70 (P = 0.00001) Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.25, df = 2 (P = 0.88); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Favours placebo Favours carbamazepine</td> </tr> </tbody> </table> <p>Na podstawie analizy czterech badań oszacowano, iż u 65% (113/173) uczestników leczonych karbamazepiną wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w porównaniu do 27% (47/173) grupie placebo (RR 2,4 [9 - 3,1], NNH 2,6 [2,1 - 3,5]).</p> <p>Biorąc pod uwagę 8 włączonych badań, 3% (8/268) uczestników stosujących karbamazepinę wyłączono z badania w skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W grupie placebo nie odnotowywano wykluczeń. Poważne działania niepożądane nie były zgłaszane spójnie we włączonych badaniach; odnotowano jedynie występowanie wysypki związanej z zastosowaniem karbamazepiny. Raportowano 5 zgonów pacjentów stosujących karbamazepinę - bez jednoznacznego związku z jej zastosowaniem.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> Zgodnie z opisem zakresu przeglądu, wyszukiwanie obejmowało ból neuropatyczny, w tym także związany z przebiegiem choroby nowotworowej. Przy czym, nie wyszczególniono precyzyjnie badań, liczebności populacji oraz wyników odnoszących się ściśle do bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu, co stanowi wskazanie objęte zleceniem. Związku, z tym wyniki skuteczności nie odpowiadają ściśle zakresowi wnioskowanego wskazania. Leczenie z nerwobólu nerwu trójdzielnego oraz neuropatii cukrzycowej stanowi wskazanie rejestracyjne.</p>	Study or Subgroup	Carbamazepine		Placebo		Weight	Risk Ratio M,H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M,H, Fixed, 95% CI	Events	Total	Events	Total	<b>1.1.1 Trigeminal neuralgia</b>								Nicol 1988	15	20	6	24	60.0%	3.00 [1.43, 6.27]		Killian 1988	19	27	0	27	5.6%	39.00 [2.47, 614.85]	<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>47</b>		<b>51</b>	<b>66.5%</b>	<b>6.02 [2.82, 12.85]</b>	Total events: 34 / 6 Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I <sup>2</sup> = 81% Test for overall effect: Z = 4.64 (P = 0.00001)								<b>1.1.2 Painful diabetic neuropathy</b>								Rull 1989	17	30	2	30	22.3%	8.50 [2.15, 33.82]		<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>30</b>		<b>30</b>	<b>22.3%</b>	<b>8.50 [2.15, 33.62]</b>	Total events: 17 / 2 Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)								<b>1.1.3 Central post stroke pain</b>								Leijon 1989	5	15	1	15	11.2%	5.00 [0.66, 37.85]		<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15</b>		<b>15</b>	<b>11.2%</b>	<b>5.00 [0.66, 37.85]</b>	Total events: 5 / 1 Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)								<b>Total (95% CI)</b>		<b>92</b>		<b>96</b>	<b>100.0%</b>	<b>6.46 [3.43, 12.17]</b>		Total events: 58 / 9 Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 6.00, df = 3 (P = 0.11); I <sup>2</sup> = 50% Test for overall effect: Z = 5.70 (P = 0.00001) Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.25, df = 2 (P = 0.88); I <sup>2</sup> = 0%								Favours placebo Favours carbamazepine							
Study or Subgroup	Carbamazepine			Placebo		Weight	Risk Ratio M,H, Fixed, 95% CI				Risk Ratio M,H, Fixed, 95% CI																																																																																																																															
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																						
<b>1.1.1 Trigeminal neuralgia</b>																																																																																																																																										
Nicol 1988	15	20	6	24	60.0%	3.00 [1.43, 6.27]																																																																																																																																				
Killian 1988	19	27	0	27	5.6%	39.00 [2.47, 614.85]																																																																																																																																				
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>47</b>		<b>51</b>	<b>66.5%</b>	<b>6.02 [2.82, 12.85]</b>																																																																																																																																				
Total events: 34 / 6 Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I <sup>2</sup> = 81% Test for overall effect: Z = 4.64 (P = 0.00001)																																																																																																																																										
<b>1.1.2 Painful diabetic neuropathy</b>																																																																																																																																										
Rull 1989	17	30	2	30	22.3%	8.50 [2.15, 33.82]																																																																																																																																				
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>30</b>		<b>30</b>	<b>22.3%</b>	<b>8.50 [2.15, 33.62]</b>																																																																																																																																				
Total events: 17 / 2 Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)																																																																																																																																										
<b>1.1.3 Central post stroke pain</b>																																																																																																																																										
Leijon 1989	5	15	1	15	11.2%	5.00 [0.66, 37.85]																																																																																																																																				
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15</b>		<b>15</b>	<b>11.2%</b>	<b>5.00 [0.66, 37.85]</b>																																																																																																																																				
Total events: 5 / 1 Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)																																																																																																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		<b>92</b>		<b>96</b>	<b>100.0%</b>	<b>6.46 [3.43, 12.17]</b>																																																																																																																																				
Total events: 58 / 9 Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 6.00, df = 3 (P = 0.11); I <sup>2</sup> = 50% Test for overall effect: Z = 5.70 (P = 0.00001) Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.25, df = 2 (P = 0.88); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																																																										
Favours placebo Favours carbamazepine																																																																																																																																										

### 3.2.1. Gabapentyna

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności gabapentyny w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową oraz bólu okołoperacyjnego (Yen 2014), skuteczności analgetycznej gabapentyny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii (Wiffen 2014), skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej i bólu neuropatyczny wywołanej

chemioterapią (Chu 2015) oraz skuteczności terapii stosowanych w leczeniu bólu związanego z zastosowaniem taksanów w chemioterapii (Fernandes 2015).

Ponadto, przedstawiono wyniki 1 badania prospektywnego (Sanderson 2014) dotyczącego monitorowania bezpieczeństwa i oceny skutków stosowania gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego.

**Tabela 11. Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych - karbamazepina.**

Przeгляд	Kryteria selekcji	Opis
<b>Leczenie bólu nowotworowego</b>		
Yen 2014	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z bólem nowotworowym i bólem okołoperacyjnym</p> <p><b>Interwencja:</b> gabapentyna</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> dowolne</p> <p><b>Metodyka:</b> włączono badania randomizowane, prospektywne, retrospektywne, analiza jakościowa, wyszukiwanie obejmowało publikacje do czerwca 2012 r., wyłączono badania niezaślepienie oraz opisy przypadków nie wnoszące unikalnych wyników, nie włączano badań dotyczących jedynie leczenia bólu neuropatycznego</p>	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności gabapentyny w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową oraz bólu okołoperacyjnego</p> <p>Wyniki: ostatecznie do przeglądu włączono 52 badania dotyczące zastosowania gabapentyny w leczeniu bólu nowotworowego. 10 publikacji uznano za dowody wyższej jakości.</p> <p>Na podstawie analizy jakościowej włączonych badań, zdaniem autorów przeglądu, leczenie gabapentyną może przynosić istotną korzyść dla pacjentów z bólem neuropatycznym i nieneuropatycznym związanym z przebiegiem choroby nowotworowej. Biorąc pod uwagę korzystny profil bezpieczeństwa, gabapentyna stanowi korzystną opcję w zakresie w terapii wspomagającej leczenia bólu.</p>
<b>Leczenie bólu neuropatycznego</b>		
Moore 2014 (przeгляд grupy Cochrane)	<p><b>Populacja:</b> pacjenci powyżej 18 r.ż. z przewlekłym bólem neuropatycznym i fibromialgią.</p> <p><b>Interwencja:</b> gabapentyna</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> co najmniej 30% lub 50% redukcja natężenia bólu względem wartości wyjściowych, inne</p> <p><b>Metodyka:</b> włączono badania RCT, analiza ilościowa, wyszukiwanie obejmował publikacje do marca 2014 r.</p>	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności analgetycznej gabapentyny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii.</p> <p>Przeгляд stanowi aktualizację przeglądu z 2011 r. którego wyniki zostały omówione w raporcie AOTM-RK-434-16/2013.</p> <p>Wyniki: Dla wskazania leczenie bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową nie odnaleziono nowych badań. Do przeglądu włączono 3 badania (Caraceni 2004; Mishra 2012; Rao 2007). Z powodu heterogeniczności badań nie przeprowadzono metaanalizy dla wyników powyższych badań. Wyniki zostały przedstawione w raporcie nr: AOTM-RK-434-16/2013.</p> <p>Łącznie analizowano 37 badań (5633 uczestników). Wyniki metaanalizy dla oceny co najmniej 50% redukcji natężenia bólu wskazują i.s. przewagę GAB vs placebo w leczeniu nerwobólu wywołanego półpaścem (34% vs 21%, RR=1,68 [95% CI 1,3 – 1,9], NNT=8 [95% CI 6 – 12] oraz bolesnej neuropatii cukrzycowej (38% vs 21%, NNT=5,9 [95% CI 4,6 – 8,3]. Nie przeprowadzono metaanalizy dla pozostałych typów bólu neuropatycznego ze względu na heterogeniczność badań.</p>

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Gabapentin</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.1 Postherpetic neuralgia</b></td> </tr> <tr> <td>Backonja 2011</td> <td>13</td> <td>47</td> <td>10</td> <td>54</td> <td>5.4%</td> <td>1.49 [0.72, 3.09]</td> <td rowspan="7"> </td> </tr> <tr> <td>Irving 2009</td> <td>29</td> <td>107</td> <td>6</td> <td>51</td> <td>4.8%</td> <td>2.30 [1.02, 5.20]</td> </tr> <tr> <td>Rice 2001</td> <td>74</td> <td>223</td> <td>16</td> <td>111</td> <td>12.5%</td> <td>2.30 [1.41, 3.76]</td> </tr> <tr> <td>Sang 2013</td> <td>65</td> <td>221</td> <td>52</td> <td>231</td> <td>29.8%</td> <td>1.31 [0.95, 1.79]</td> </tr> <tr> <td>Wallace 2010</td> <td>95</td> <td>269</td> <td>36</td> <td>131</td> <td>28.3%</td> <td>1.29 [0.93, 1.77]</td> </tr> <tr> <td>Zhang 2013</td> <td>109</td> <td>276</td> <td>22</td> <td>95</td> <td>19.2%</td> <td>1.71 [1.15, 2.53]</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>1143</b></td> <td></td> <td><b>673</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.56 [1.31, 1.85]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td colspan="2">385</td> <td colspan="2">142</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 6.12, df = 5 (P = 0.29); I<sup>2</sup> = 18%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 5.05 (P &lt; 0.00001)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.2 Painful diabetic neuropathy</b></td> </tr> <tr> <td>Backonja 1998</td> <td>39</td> <td>84</td> <td>16</td> <td>81</td> <td>13.7%</td> <td>2.35 [1.43, 3.86]</td> <td rowspan="7"> </td> </tr> <tr> <td>CTR 945-1008</td> <td>58</td> <td>166</td> <td>19</td> <td>77</td> <td>21.9%</td> <td>1.42 [0.91, 2.20]</td> </tr> <tr> <td>CTR 945-224</td> <td>77</td> <td>200</td> <td>46</td> <td>189</td> <td>39.8%</td> <td>1.58 [1.16, 2.15]</td> </tr> <tr> <td>Perez 2000</td> <td>14</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>15</td> <td>1.8%</td> <td>6.18 [1.67, 22.86]</td> </tr> <tr> <td>Rauck 2013a</td> <td>87</td> <td>235</td> <td>14</td> <td>66</td> <td>18.4%</td> <td>1.75 [1.06, 2.86]</td> </tr> <tr> <td>Sandercocock 2012</td> <td>29</td> <td>96</td> <td>4</td> <td>51</td> <td>4.4%</td> <td>3.85 [1.43, 10.35]</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>798</b></td> <td></td> <td><b>479</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.86 [1.53, 2.27]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td colspan="2">304</td> <td colspan="2">101</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 8.78, df = 5 (P = 0.12); I<sup>2</sup> = 43%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 6.17 (P &lt; 0.00001)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.3 Mixed neuropathic pain</b></td> </tr> <tr> <td>Serpell 2002</td> <td>32</td> <td>153</td> <td>22</td> <td>152</td> <td>100.0%</td> <td>1.45 [0.88, 2.37]</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>153</b></td> <td></td> <td><b>152</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.45 [0.88, 2.37]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td colspan="2">32</td> <td colspan="2">22</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.14)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.4 Nerve injury pain</b></td> </tr> <tr> <td>Gordh 2008</td> <td>13</td> <td>98</td> <td>9</td> <td>98</td> <td>100.0%</td> <td>1.44 [0.65, 3.22]</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>98</b></td> <td></td> <td><b>98</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.44 [0.65, 3.22]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td colspan="2">13</td> <td colspan="2">9</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1.1.5 Small fibre sensory neuropathy</b></td> </tr> <tr> <td>Ho 2009</td> <td>5</td> <td>18</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>100.0%</td> <td>5.00 [0.65, 38.65]</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>18</b></td> <td></td> <td><b>18</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>5.00 [0.65, 38.65]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td colspan="2">5</td> <td colspan="2">1</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 3.35, df = 4 (P = 0.50); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> </tbody> </table>		Study or Subgroup	Gabapentin		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Events	Total	Events	Total	<b>1.1.1 Postherpetic neuralgia</b>								Backonja 2011	13	47	10	54	5.4%	1.49 [0.72, 3.09]		Irving 2009	29	107	6	51	4.8%	2.30 [1.02, 5.20]	Rice 2001	74	223	16	111	12.5%	2.30 [1.41, 3.76]	Sang 2013	65	221	52	231	29.8%	1.31 [0.95, 1.79]	Wallace 2010	95	269	36	131	28.3%	1.29 [0.93, 1.77]	Zhang 2013	109	276	22	95	19.2%	1.71 [1.15, 2.53]	<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1143</b>		<b>673</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.56 [1.31, 1.85]</b>	Total events		385		142				Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 6.12, df = 5 (P = 0.29); I <sup>2</sup> = 18%								Test for overall effect: Z = 5.05 (P < 0.00001)								<b>1.1.2 Painful diabetic neuropathy</b>								Backonja 1998	39	84	16	81	13.7%	2.35 [1.43, 3.86]		CTR 945-1008	58	166	19	77	21.9%	1.42 [0.91, 2.20]	CTR 945-224	77	200	46	189	39.8%	1.58 [1.16, 2.15]	Perez 2000	14	17	2	15	1.8%	6.18 [1.67, 22.86]	Rauck 2013a	87	235	14	66	18.4%	1.75 [1.06, 2.86]	Sandercocock 2012	29	96	4	51	4.4%	3.85 [1.43, 10.35]	<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>798</b>		<b>479</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.86 [1.53, 2.27]</b>	Total events		304		101				Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 8.78, df = 5 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 43%								Test for overall effect: Z = 6.17 (P < 0.00001)								<b>1.1.3 Mixed neuropathic pain</b>								Serpell 2002	32	153	22	152	100.0%	1.45 [0.88, 2.37]		<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>153</b>		<b>152</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.45 [0.88, 2.37]</b>	Total events		32		22				Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.14)								<b>1.1.4 Nerve injury pain</b>								Gordh 2008	13	98	9	98	100.0%	1.44 [0.65, 3.22]		<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>98</b>		<b>98</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.44 [0.65, 3.22]</b>	Total events		13		9				Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)								<b>1.1.5 Small fibre sensory neuropathy</b>								Ho 2009	5	18	1	18	100.0%	5.00 [0.65, 38.65]		<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>18</b>		<b>18</b>	<b>100.0%</b>	<b>5.00 [0.65, 38.65]</b>	Total events		5		1				Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)								Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 3.35, df = 4 (P = 0.50); I <sup>2</sup> = 0%							
Study or Subgroup	Gabapentin		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>1.1.1 Postherpetic neuralgia</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Backonja 2011	13	47	10	54	5.4%	1.49 [0.72, 3.09]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Irving 2009	29	107	6	51	4.8%	2.30 [1.02, 5.20]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Rice 2001	74	223	16	111	12.5%	2.30 [1.41, 3.76]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Sang 2013	65	221	52	231	29.8%	1.31 [0.95, 1.79]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Wallace 2010	95	269	36	131	28.3%	1.29 [0.93, 1.77]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Zhang 2013	109	276	22	95	19.2%	1.71 [1.15, 2.53]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1143</b>		<b>673</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.56 [1.31, 1.85]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Total events		385		142																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 6.12, df = 5 (P = 0.29); I <sup>2</sup> = 18%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Test for overall effect: Z = 5.05 (P < 0.00001)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<b>1.1.2 Painful diabetic neuropathy</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Backonja 1998	39	84	16	81	13.7%	2.35 [1.43, 3.86]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
CTR 945-1008	58	166	19	77	21.9%	1.42 [0.91, 2.20]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
CTR 945-224	77	200	46	189	39.8%	1.58 [1.16, 2.15]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Perez 2000	14	17	2	15	1.8%	6.18 [1.67, 22.86]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Rauck 2013a	87	235	14	66	18.4%	1.75 [1.06, 2.86]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Sandercocock 2012	29	96	4	51	4.4%	3.85 [1.43, 10.35]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>798</b>		<b>479</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.86 [1.53, 2.27]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Total events		304		101																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 8.78, df = 5 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 43%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Test for overall effect: Z = 6.17 (P < 0.00001)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<b>1.1.3 Mixed neuropathic pain</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Serpell 2002	32	153	22	152	100.0%	1.45 [0.88, 2.37]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>153</b>		<b>152</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.45 [0.88, 2.37]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Total events		32		22																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.14)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<b>1.1.4 Nerve injury pain</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Gordh 2008	13	98	9	98	100.0%	1.44 [0.65, 3.22]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>98</b>		<b>98</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.44 [0.65, 3.22]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Total events		13		9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<b>1.1.5 Small fibre sensory neuropathy</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Ho 2009	5	18	1	18	100.0%	5.00 [0.65, 38.65]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>18</b>		<b>18</b>	<b>100.0%</b>	<b>5.00 [0.65, 38.65]</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Total events		5		1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 3.35, df = 4 (P = 0.50); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
		<p>Rysunek 1. Metaanaliza wyników dla punktu końcowego: co najmniej 50% redukcja bólu względem wartości wyjściowych</p> <p>Wyniki metaanalizy badań dla wszystkich wskazań wskazują, iż zdarzenia niepożądane powodujące wykluczenie z badania występowały i.s. częściej w grupie GAB vs placebo (RR=1,4 [95% CI 1,1 – 1,7]; NNH=31 [95% CI 20 – 66]). Znamienne częściej w grupie GAB vs placebo: występowały: zawroty głowy (19%), senność (14%), obrzęki obwodowe (7%), zaburzenia chodu (9%). Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
<b>Leczenie neuropatii wywołanej przez chemioterapię</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Chu 2015	<p><b>Populacja:</b> obwodowa neuropatia towarzysząca chemioterapii</p> <p><b>Interwencja:</b> leki stosowane w leczeniu obwodowej neuropatii</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> dowolne</p> <p><b>Metodyka:</b> włączono badania RCT, analiza jakościowa, publikacje do sierpnia 2013 r.</p>	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu włączono jedno badanie randomizowane dotyczące oceny skuteczności gabapentyny w zapobieganiu neurotoksyczności związanej z terapią oksaliplatyną w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego, w którym nie odnotowano istotnych różnic między skutecznością karbamazepiny vs placebo w ocenie nasilenia bólu (Rao 2007). Badanie włączone w ramach przeglądów opisanych w raporcie AOTM-RK-434-16/2013.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują na brak wystarczających danych, wysokiej jakości badań pozwalających na jednoznaczne potwierdzenie skuteczności leków przeciwdrgawkowych (w tym gabapentyny) w leczeniu neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Fernandes 2015	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z chorobą nowotworową, leczeni chemioterapią z zastosowaniem taksanów</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna interwencja stosowana dodatkowo przy schemacie chemioterapii (leczenie</p>	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu bólu związanego z zastosowaniem taksanów w chemioterapii</p> <p>Wyniki: Do przeglądu włączono 5 badań, w których oceniano skuteczność gabapentyny (1 badanie retrospektywne), amifostyny, glutationu oraz glutaminy. Ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono metaanalizy wyników.</p> <p>U 9/10 pacjentów, u których stosowano gabapentynę (300 mg doustnie, 2 dni przed oraz 5 dni po chemioterapii (docetaksel lub paklitaksel)) odnotowano redukcję artralgi oraz bólu mięśni. U 1 pacjenta odnotowano wystąpienie zawrotów głowy.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						

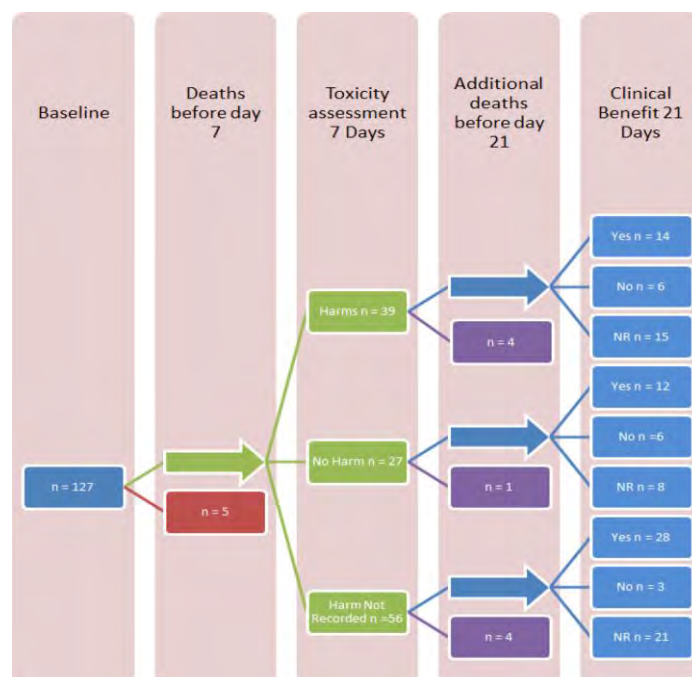
Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
	adjuwantowe, neoadjuwantowe, leczenie przerzutów) <b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo <b>Punkty końcowe:</b> odpowiedź na leczenie, ocena bólu, artralgia i inne <b>Metodyka:</b> włączono badania randomizowane, prospektywne oraz retrospektywne; przeprowadzono analizę jakościową; publikacje do października 2014 r	

#### Sanderson 2014

Wieloośrodkowe (42 ośrodki), prospektywne badanie kohortowe w zakresie monitorowania bezpieczeństwa i oceny skutków stosowania gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego (bilans korzyści i bezpieczeństwa stosowania). Ogółem do badania włączono 127 pacjentów z bólem neuropatycznym leczonych gabapentyną, spośród których u 114 występowała choroba nowotworowa. Bezpieczeństwo leczenia określano zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności wg. National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE). Wyniki oceniano w trzech punktach czasowych: w momencie rozpoczęcia badania; w 7 dniu - ocena bezpieczeństwa stosowania (ocena szkód zdrowotnych); w 21 dniu – ocena odpowiedzi na leczenie (ocena korzyści zdrowotnej). Ogólną korzyść zdrowotną zdefiniowano jako co najmniej jednostopniową redukcję bólu neuropatycznego ocenianego wg NCI CTCAE. Jako szkodę zdrowotną określano wzrost objawów toksyczności względem wartości wyjściowych lub przed 7 dniem badania.

Wyniki: Ogółem do 21 dnia odnotowano 14 (11%) zgonów (5 przed 7 dniem, 9 przed 21 dniem raportowania wyników). W 21 dniu u 54 (42%) pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie (redukcja bólu), z których u 7 odnotowano całkowite ustąpienie bólu. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych raportowano u 39/122 (30%; CI 23,6 – 40,4%) pacjentów w 7 dniu obserwacji. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia funkcji poznawczych, senność, zmęczenie, nudności i zawroty głowy. U 10 pacjentów przerwano leczenie wyniku wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Występowanie chorób współistniejących, zwiększenie dawki, wieku wpływało na zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności leczenia.

**Rysunek 2. Przebieg badania Sanderson 2014 w zakresie monitorowania bezpieczeństwa i oceny skutków stosowania gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego.**





### 3.2.2. Ketoprofen

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.

## 3.3. Analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

### 3.3.1. Karbamazepina

Działania niepożądane zależne od dawki zwykle zanikają w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Reakcje dotyczące układu nerwowego mogą świadczyć o przedawkowaniu leku lub znacznych wahaniami stężenia leku w surowicy. W takim wypadku zaleca się monitorowanie stężenia leku i podzielenie dawki całkowitej. Występowanie działań niepożądanych jest większe w przypadku leczenia skojarzonego niż monoterapii. Często występować mogą zawroty głowy, senność, uspokojenie, zmęczenie, ataksja mózdkowa (beźład, niezborność, zaburzenie koordynacji ruchów), bóle głowy, powódjne widzenie, złe samopoczucie, wymioty czy reakcje alergiczne. U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić niepokój i stany dezorientacji.

W czasie leczenia karbamazepiną mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Działania niepożądane mogą występować: Bardzo często: więcej niż 1 na 10 pacjentów; Często: od 1 do 10 na 100 pacjentów; Niezbyt często: od 1 do 10 na 1000 pacjentów; Rzadko: od 1 do 10 na 10000 pacjentów, ; Bardzo rzadko: mniej niż 1 na 10 000 i w pojedynczych przypadkach.

Bardzo często występują: leukopenia, zawroty głowy, ataksja, senność, złe samopoczucie; wymioty, zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego: gamma-glutamylotranspeptydazy (zwykle nieistotne klinicznie), alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka (także ciężkie postaci).

Często występują: bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (nieostre widzenie), suchość błon śluzowych ust, brak apetytu, podniesienie poziomu fosfatazy zasadowej (to grupa enzymów występujących w wątrobie, kościach, jelitach i nerkach), trombocytopenia, eozynofilia, hiponatremia, która powoduje zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała i zmniejszoną osmolarność osocza. W rzadkich przypadkach prowadziło to do wystąpienia wymiotów, bólów głowy i rzadko – dezorientacji, letargu i innych anomalii neurologicznych.

Niezbyt często występują: ruchy mimowolne (drżenia trzepoczące, dystonia, tiki), oczopląs, biegunka lub zaparcie, podniesienie poziomu enzymów wątrobowych - transaminaz, złuszczone zapalenie skóry, erytrodermia (stan zapalny i zaczerwienienie całej skóry, przebiegające często ze złuszczeniem naskórka).

Rzadko występują: leukocytoza (zwiększona liczba krwinek białych - leukocytów), limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych na skutek stymulacji antygenowej), niedobór kwasu foliowego, nadwrażliwość typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, obrzękiem węzłów chłonnych, bolesnością stawów (artralgią), zmianą liczby leukocytów, eozynofilią (zwiększenie liczby eozynofiliów w rozmazie krwi powyżej 4%), powiększeniem wątroby i śledziony lub zmianami wyników testów wątrobowych, a także działanie na inne narządy takie, jak płuca, nerki, trzustkę, mięsień sercowy i okrężnicę, omamy akustyczne i wizualne, depresja, fobia, zachowania agresywne, pobudzenie, dezorientacja, zaburzenia myślenia, zaburzenia mowy, mimowolne ruchy twarzy przypominające grymasy (dyskineza ustno-twarzowa), niekontrolowane ruchy ciała z żywą gestykulacją (choreoatetoza), zapalenie nerwów obwodowych, parestezję (spaczone odczuwanie bodźców w wyniku zmian w nerwach lub drogach czuciowych), niedowład kończyn, zaburzenia ruch gałek ocznych, zaburzenia przewodnictwa, nadciśnienie lub niedociśnienie, ból brzucha, różne postaci zapalenia wątroby (cholestatyczne, wątrobowokomórkowe, typu mieszanego), żółtaczką, toczeń rumieniowaty układowy, świąd, osłabienie mięśniowe.

Bardzo rzadko występują: agranulocytoza, anemia aplastyczna, pancytopenia, aplazja szpiku, anemia, anemia megaloblastyczna, porfiria, retikulocytoza, anemia hemolityczna (zaburzenia czynności szpiku kostnego), aseptyczne zapalenie opon mózgowych z drgawkami klonicznymi i eozynofilią, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczyńioruchowy, zwiększenie stężenia prolaktyny z objawami (lub bezobjawowo) mlekotoku, ginekomastii (rozrost tkanki właściwej gruczołu sutkowego) u mężczyzn, zaburzeniami czynności tarczycy (zmniejszenie stężenia FT4, T3, T4) i zwiększenie stężenia TSH; zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie poziomu wapnia i 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy), co w rzadkich przypadkach prowadzi do uszkodzenia kości

(osteoporoza/osteomalacja); zwiększenie stężenia cholesterolu, HDL i trójglicerydów, uaktywnienie się utajonego zespołu psychotycznego, zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny (groźne, zagrażające życiu powikłanie występujące głównie u osób leczonych lekami neuroleptycznymi), utrata przezroczystości soczewek, zapalenie spojówek, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzenia słuchu (szumy uszne, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości słuchowej, zmiany percepcji tonów), bradykardia, arytmia, blok przedsionkowo-komorowy niekiedy z utratą przytomności lub omdleniem (zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca), zapaść, zastoinowa niewydolność serca, zaostrzenie choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, epizody zakrzepowo-zatorowe, reakcje nadwrażliwości ze strony płuc z gorączką, dusznością, także zapalenia albo zwłóknienia płuc (w razie wystąpienia tych reakcji leczenie karbamazepiny należy przerwać), zapalenie jamy ustnej, dziąseł, języka; zapalenie trzustki, ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół Stevens-Johnson'a (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. toxic epidermal necrolysis TEN jest ostrym schorzeniem związanym z martwicą naskórka), nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, tysienie, obfite pocenie, trądzik, hirsutyzm, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, zaburzenia spermiogenezy (zmniejszenie liczebności plemników lub/i zmniejszenie ruchliwości), zaburzenia płodności u mężczyzn, zaburzenia libido, impotencja. Pojedyncze przypadki: zmniejszenie stężenia kwasu foliowego, witaminy B<sub>12</sub> i homocysteiny w surowicy krwi. Istnieją doniesienia, że karbamazepina zaostrza objawy chorobowe stwardnienia rozsianego.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina może zwiększać częstość napadów padaczkowych. Napady padaczkowe typu „absences” (specjalna postać napadu padaczkowego mająca początek w obydwu półkulach mózgowych) mogą być intensyfikowane lub wyzwalane (ChPL Finlepsin).

### 3.3.2. Gabapentyna

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1000$ ). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o najwyższej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanym częstości (działania te nie mogą być określone na podstawie dostępnych badań) i oznaczono kursywą poniżej. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

#### Zakażenia i infestacje

Bardzo częste: zakażenie wirusowe

Częste: zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częste: leukopenia

Częstość nieznaną: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt częste: reakcje alergiczne (np. pokrzywka)

Częstość nieznaną: zespół nadwrażliwości, reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częste: jadłowstręt, wzmożone łaknienie

#### Zaburzenia psychiczne

Częste: wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia

Częstość nieznaną: omamy



### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo częste: senność, zawroty głowy, ataksja

Częste: drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy,

Niezbyt częste: zmniejszona ruchliwość

Częstość nieznana: inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)

### Zaburzenia oka

Częste: zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Częste: zawroty głowy

Częstość nieznana: szum uszny

### Zaburzenia serca

Niezbyt częste: kołatanie serca

Zaburzenia naczyń

Częste: nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń

### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Częste: duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Częste: wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia

Częstość nieznana: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zapalenie wątroby, żółtaczk

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częste: bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drżenie mięśni

Częstość nieznana: drgawki kloniczne mięśni

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częste: niemoc płciowa

Częstość nieznana: hipertrofia piersi, ginekomastia

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo częste: uczucie zmęczenia, gorączka

Częste: obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy

Niezbyt częste: obrzęki uogólnione

Częstość nieznana: objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej.

Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.

Badania

Częste: zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała

Niezbyt częste: zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny

Częstość nieznana: zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą,

#### Urazy i zatrucia

Częste: przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem gabapentyny, a tym powikłaniem jest jednak niejasny

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej. Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci. Dodatkowo w badaniach tych często obserwowano agresywne zachowania i hiperkinezy

(ChPL Neurontin)

### 3.3.3. Ketoprofen

Następujące działania niepożądane są wymienione na podstawie klasyfikacji układów i narządów i przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

- nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, wzdęcia, niestrawność, bóle brzucha :

- zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rzadko zapalenie błony śluzowej okrężnicy; zaburzenia smaku

Ketoprofen podawany doustnie w dawce 200 mg na dobę zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego; prawdopodobieństwo zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki.

- ciężkie działania niepożądane: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego i wyjątkowo perforacja jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, zaczerwienienie, świąd, pokrzywka, nasilenie objawów przewlekłej pokrzywki, nadwrażliwość na światło, łysienie, wyjątkowo zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół Lyella.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, możliwość wystąpienia napadu astmy, skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny), obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego: bóle i zawroty głowy, senność, parestezje, bardzo rzadko drgawki.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia nastroju.

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie).

Zaburzenia ucha i błędnika: szumy uszne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u osób z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności tego narządu i (lub) u pacjentów odwodnionych, rzadko śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferaz, rzadko zapalenie wątroby.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: obserwowano trombocytopenię, niedokrwistość spowodowaną przewlekłym krwawieniem, rzadko występowała leukopenia z możliwą agranulocytozą, zahamowanie czynności szpiku.

Zaburzenia naczyniowe: rozszerzenie naczyń.

Zaburzenia ogólne: zwiększenie masy ciała.

Badania diagnostyczne: hiperkaliemia

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

#### Przeciwwskazania

Ketoprofen jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- rozpoznana nadwrażliwość na ketoprofen lub substancje pomocnicze, astma aspirynowa lub inne reakcje nadwrażliwości występujące po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ),
- czynna lub w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie, również występujące po zastosowaniu NLPZ,
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- ciężka niewydolność serca,
- rozpoznana nadwrażliwość lub nietolerancja glutenu (tabletki zawierają w składzie skrobię pszeniczną),
- III trymestr ciąży.

(Biprofenid ChPL)

## **4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

### **4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne. Produkty zawierające substancje czynne karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen są obecnie finansowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające karbamazepinę refundowane w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	PO	WD \$
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,8	11,34	14,33	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,18
Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,61
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,77	12,36	15,84	12,42	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,62
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	19,55	20,53	25,34	20,7	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,84
Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,83	12,42	16,4	15,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,07
Neurotop retard	50 szt.	59099902	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do	23,65	24,83	31,05	31,05	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym	ryczałt	3,2

	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	PO	WDŚ
	600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	(5 blist.po 10 szt.)	44614	stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne						przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL		
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	59099903 41917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,48	6,8	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,19
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	59099903 41924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	20,56	20,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	59099901 20215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,88	12,47	15,46	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	8,31
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	59099901 20116	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,1	12,71	16,19	12,42	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,97

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 13. Produktu lecznicze refundowane zawierające gabapentynę refundowane w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	PO	WDŚ
Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099907 14322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	12,96	13,61	17,84	16,51	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	4,53
	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099903 38542	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	82,08	86,18	98,77	98,77	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u	ryczałt	3,56

Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	PO	WDŚ
			gabapentyna						chorych na nowotwory		
Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099903 38658	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	112,86	118,5	132,46	132,08	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	5,12
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099903 39495	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	17,82	18,71	22,94	16,51	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	9,63
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099903 39600	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,35	56,02	65,98	65,98	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,2
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099903 39709	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,99	40,94	49,53	49,53	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,2
Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	1 but.po 100 szt.	59099906 51535	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	17,82	18,71	22,94	16,51	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	9,63
Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	1 but.po 100 szt.	59099906 51566	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,34	40,26	48,85	48,85	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,2
Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	1 but.po 100 szt.	59099906 51603	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	51,08	53,63	63,59	63,59	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,2
Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099907 69216	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	18	18,9	23,13	16,51	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	9,82
Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099907 69315	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,46	56,13	64,72	49,53	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	18,39
Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099907 69414	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	69,98	73,48	83,44	66,04	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	20,6
Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099910 17422	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	102,6	107,73	120,32	99,06	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	24,82
Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099910 17521	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	125,28	131,54	145,5	132,08	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	18,16
Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099906 85554	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	12,85	13,49	17,72	16,51	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	4,41
Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	59099906 85561	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,34	40,26	48,85	48,85	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,2

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy



**Tabela 14. Produkty lecznicze zawierające ketoprofen refundowane w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.**

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	WD Ś
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,5	9,98	12,74	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	7,59
	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	13,93	14,63	18,14	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	11,27
	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	16,85	17,69	21,45	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	13,72
	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990046485	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	11,91	14,67	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,52
	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.	5909990794522	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	3,02	3,17	4,19	3,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	2,47
	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.	5909990794553	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	6,05	6,35	8,36	6,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,93
	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	9,07	11,83	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	6,68
	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990790418	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,72	10,21	12,83	9,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	8,02
	Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inh bitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	11,01	11,56	14,32	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,17

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy



## 4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania dla wybranych technologii objętych przedmiotowym zleceniem.

Poniżej przedstawiono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców dla substancji czynnej gabapentyna na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 15.01.2016 r., pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

Nie otrzymano danych dla substancji ketoprofen oraz karbamazepina.

Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 15. Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia

Wskazanie	Liczba pacjentów (2014.03-2015.02)	Kwota refundacji (2014.03-2015.02)	Liczba pacjentów (2015.03-2015.08)	Kwota refundacji (2015.03-2015.08)
Gabapentinum	-	-	2 642	295 253,69

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU oraz w związku z pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU z dnia 08.01.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 21.01.2016 r. materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne gabapentyna, ketoprofen, karbamazepina we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Carbamazepinum	doustna	ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające
Gabapentinum	doustna	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory
Ketoprofenum	doustna	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, grudzień 2013 r.

### Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem czuciowym i emocjonalnym związanym z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek albo opisywany jest w kategoriach takiego uszkodzenia. Ból to zawsze doznanie subiektywne i nieprzyjemne. W ocenie klinicznej uwzględnia się natężenie bólu (stopień intensywności doznań czuciowych) oraz aspekt jakościowy (charakter bólu i jego wpływ na funkcjonowanie pacjenta) a także ulgę w bólu (opisywana słownie lub przez zmianę zachowania). Ból można podzielić ze względu na: mechanizm powstawania (ból fizjologiczny, ból patologiczny), miejsce powstawania (ból receptorowy, ból przewodzeniowy, ból ośrodkowy).

Ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą czuciowego układu nerwowego. W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym oraz w przebiegu chorób towarzyszących.

Częstość występowania nowotworowego bólu neuropatycznego jest trudna do oszacowania ze względu na trudności diagnostyczne. Ocenia się, że tego typu ból występuje, w zależności od przyjętych metod oceny klinicznej, u 19-39,1% pacjentów z bólem nowotworowym (może to być jednak wartość zaniżona). Ból neuropatyczny wiąże się ponadto z wyższym natężeniem bólu.

Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających bóle. Szacuje się, iż, z powodu bólu nowotworowego cierpi około 9 mln chorych na świecie w tym 200 000 w Polsce. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich fazach. W terminalnym stanie choroby ból jest przyczyną cierpienia średnio u 75% chorych, przy czym w niektórych rodzajach nowotworów odsetek ten jest znacznie wyższy i występuje u ok. 87% chorych na raka przełyku, 81% chorych na raka trzustki, 78% chorych na raka piersi i 83% chorych z przerzutami nowotworowymi do kości.

## **Technologie alternatywne**

### Karbamazepina

Wytyczne zalecają zastosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwdrgawkowych w leczeniu wspomagającym bólu nowotworowego. Technologie alternatywne dla karbamazepiny z grupy leków przeciwpadaczkowych stanowią przede wszystkim pregabalina oraz gabapentyna (Ciałkowska-Rysz 2014).

Pregabalina oraz gabapentyna są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę; pregabalina we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym (wskazanie rejestracyjne); gabapentyna we wskazaniu ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory (wskazanie pozarejestracyjne).

### Gabapentyna

Technologie alternatywną dla gabapentyny stanowi pregabalina, która również stanowi lek I rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego. Wytyczne polskie wskazują również karbamazepinę jako lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego w chorobie nowotworowej.

Pregabalina oraz karbamazepina są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę; pregabalina we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym (wskazanie rejestracyjne); karbamazepina we wskazaniu ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne).

### Ketoprofen

W leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu w przebiegu choroby nowotworowej alternatywne technologie dla ketoprofenu stanowią inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol.

Obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę są następujące substancje z grupy NLPZ: diklofenak, ibuprofen, meloksykam, nimesulid oraz naproksem. Paracetamol refundowany jest w preparacie złożonym paracetamol + tramadol.

## **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

### Karbamazepina

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej i bólu neuropatycznego wywołanego chemioterapią (Chu 2015) oraz skuteczności analgetycznej karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii (Wiffen 2014). Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności stosowania karbamazepiny w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające.

Do przeglądu Chu 2015 włączono jedno badanie randomizowane II fazy dotyczące oceny skuteczności karbamazepiny w zapobieganiu neurotoksyczności związanej z terapią oksaliplatyną w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego. Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie wystąpienia neurotoksyczności 3 lub 4 stopnia związanej z podaniem oksilaplatyny (w skali Leviego) między ocenianymi grupami (KAR: 21 % vs GK: 35 % p=0,72), przy czym nie osiągnięto mocy statystycznej dla potwierdzenia tego punktu końcowego ze względu na małą liczebność pacjentów.

Do przeglądu Wiffen 2014 włączono 10 badań (9 – typ naprzemienny, 1 – grupy równoległe) o łącznej populacji 480 pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego, neuropatią cukrzycową oraz bólem po udarze mózgu (średni wiek 52-59 lat). Nie odnaleziono badań w zakresie bólu neuropatycznego związanego z innym schorzeniem, w tym także bólu u chorych związanych z przebiegiem choroby nowotworowej.

### Gabapentyna

---

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne dotyczące: skuteczności gabapentyny w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową oraz bólu okołoperacyjnego (Yen 2014), skuteczności analgetycznej gabapentyny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii (Wiffen 2014), skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuropatii obwodowej i bólu neuropatyczny wywołanej chemioterapią (Chu 2015) oraz skuteczności terapii stosowanych w leczeniu bólu związanego z zastosowaniem taksanów w chemioterapii (Fernandes 2015).

Na podstawie analizy jakościowej włączonych badań, zdaniem autorów przeglądu Yen 2014, leczenie gabapentyną może przynosić istotną korzyść dla pacjentów z bólem neuropatycznym i nieneuropatycznym związanym z przebiegiem choroby nowotworowej. Biorąc pod uwagę korzystny profil bezpieczeństwa, gabapentyna stanowi korzystną opcję w zakresie w terapii wspomagającej leczenia bólu.

#### Ketoprofen

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w zakresie oceny ketoprofenu skutkujących koniecznością aktualizacji informacji.

#### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Karbamazepina, gabapentyna

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do zastosowania leków przeciwdrgawkowych w terapii wspomagającej leczenie bólu nowotworowego. Gabapentyna i pregablina wymieniane są jako leki pierwszego rzutu. Wytyczne polskie wskazują również karbamazepinę jako lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory. Karbamazepina wymieniana jest jako lek I-rzutu w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Ketoprofen

Wytyczne nie wymieniają bezpośrednio ketoprofenu, przy czym odnoszą do stosowania leków z grupy NLPZ. Wszystkie rekomendacje potwierdzają zastosowania NLPZ oraz paracetamolu w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową. Niesteroidowe leki przeciwzapalne) stosowane są jako leki z wyboru w leczeniu bólu nowotworowego łagodnego.

## 6. Piśmiennictwo

- AOTM-RK-434-16/2013** AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych, Warszawa, grudzień 2013 r
- ASCO 2014** Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1941-67
- Biprofenid ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego BI-PROFENID, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
- Chu 2015** Chu, S. H., Y. J. Lee, E. S. Lee, Y. Geng, X. S. Wang, and C. S. Cleeland. 2015. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support. Care Cancer* 23:513-524
- Ciałkowska-Rysz 2014** Ciałkowska Rysz A, Dzierżanowski T, Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby 2014, *Medycyna Paliatywna* 2014: 6(1): 1-6
- Neurontin ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego, NEURONTIN 100, 100 mg kapsułki twarde, NEURONTIN 300, 300 mg kapsułki twarde, NEURONTIN 400, 400 mg kapsułki twarde
- Fernandes 2015** Fernandes, R., S. Mazzaello, H. Majeed, S. Smith, R. Shorr, B. Hutton, M. F. Ibrahim, C. Jacobs, M. Ong, and M. Clemons. 2015. Treatment of taxane acute pain syndrome (TAPS) in cancer patients receiving taxane-based chemotherapy-a systematic review. *Support. Care Cancer*
- Finlepsin ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Finlepsin, 200 mg, tabletki
- Moore 2014** Moore, R. A., P. J. Wiffen, S. Derry, T. Toelle, and S. C. Rice-Andrew. 2014. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
- LMSG 2014** Leicester Medicines Strategy Group. Leicestershire and Rutland Clinical Commissioning Groups Guideline for non-specialists treating patients with neuropathic pain, Sept 2014
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Guidelines for Adult Cancer Pain, Version 2.2014, 04/11/2014
- Neurontin CHPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego NEURONTIN 100, 100 mg kapsułki twarde, NEURONTIN 300, 300 mg kapsułki twarde, NEURONTIN 400, 400 mg kapsułki twarde
- Nguyen 2004** Nguyen VH, Lawrence HJ (2004) Use of gabapentin in the prevention of taxane-induced arthralgias and myalgias. *J Clin Oncol* 22(9): 1767–1769
- NICE 2014** The National Institute for Health and Care Excellence, Neuropathic pain – pharmacological management The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, Issued: November 2013 Updated: December 2014 NICE clinical guideline 173 <http://guidance.nice.org.uk/CG173>
- Piano 2014** Piano, V., S. Verhagen, A. Schalkwijk, Y. Hekster, H. Kress, M. Lanteri-Minet, J. Burgers, R. D. Treede, Y. Engels, and K. Vissers. 2014. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract.* 14:1-7.
- Rao 2007** Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS et al (2007) Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 110:2110–2118
- Sanderson 2014** Sanderson, C., S. J. Quinn, M. Agar, R. Chye, K. Clark, M. Doogue, B. Fazekas, J. Lee, M. R. Lovell, D. Rowett, O. Spruyt, and D. C. Currow. 2015. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of gabapentin for neuropathic pain. *BMJ Support. Palliat. Care* 5:273-280.
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of chronic pain, A national clinical guideline, December 2013, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf>
- Von Delius 2007** von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K et al (2007) Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs* 25:173–180
- Wiffen 2014** Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4.
- Yan 2014** Yan PZ, Butler PM, Kurowski D, Perloff MD. Beyond neuropathic pain: gabapentin use in cancer pain and perioperative pain. *Clin J Pain.* 2014 Jul;30(7):613-29.

## 7. Załączniki

### 7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, grudzień 2013 r. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

### 7.2. Strategie wyszukiwania

Medline: 29.12.2015

**Tabela 16. Kwerendy strategii wyszukiwania - karbamazepina**

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
#2	(((((Neurotol[Title/Abstract] OR Tegretol[Title/Abstract] OR Amizepine[Title/Abstract] OR Eptol[Title/Abstract] OR Carbazepin[Title/Abstract] OR Finlepsin[Title/Abstract])) OR Carbamazepin*[Title/Abstract] OR "Carbamazepine"[Mesh])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh] OR (((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2013/11/01	7
#1	Search ((((((Neurotol[Title/Abstract] OR Tegretol[Title/Abstract] OR Amizepine[Title/Abstract] OR Eptol[Title/Abstract] OR Carbazepin[Title/Abstract] OR Finlepsin[Title/Abstract])) OR Carbamazepin*[Title/Abstract] OR "Carbamazepine"[Mesh])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh] OR (((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract]))	112

**Tabela 17. Kwerendy strategii wyszukiwania - gabapentyna**

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
#2	(((((("Neoplasms"[Mesh] OR (((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) AND (((gabapentin"[Supplementary Concept] OR gabapenti*[Title/Abstract] OR Convalis[Title/Abstract] OR Neurontin[Title/Abstract] OR Novo-Gabapentin[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2013/11/01	37
#1	(((((("Neoplasms"[Mesh] OR (((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) AND (((gabapentin"[Supplementary Concept] OR gabapenti*[Title/Abstract] OR Convalis[Title/Abstract] OR Neurontin[Title/Abstract] OR Novo-Gabapentin[Title/Abstract]))	226

**Tabela 18. Kwerendy strategii wyszukiwania - ketoprofen**

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
#2	(((((Ketoprofen"[Mesh] OR (((Ketoprofe*[Title/Abstract] OR Benzoylhydratropic Acid[Title/Abstract] OR Profenid[Title/Abstract] OR Alrheumum[Title/Abstract] OR Orudis[Title/Abstract] OR Alrheumat[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh])) Filters: Publication date from 2013/11/01	3
#1	Search ((((((Ketoprofen"[Mesh] OR (((Ketoprofe*[Title/Abstract] OR Benzoylhydratropic Acid[Title/Abstract] OR Profenid[Title/Abstract] OR Alrheumum[Title/Abstract] OR Orudis[Title/Abstract] OR Alrheumat[Title/Abstract])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Cance*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Carcinom*[Title/Abstract])) AND ((Pain*[Title/Abstract] OR ("Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]))	42

Embase 29.12.2015

**Tabela 19. Kwerendy strategii wyszukiwania – karbamazepina**

# ▲	Searches	Results
1	exp carbamazepine/ ▶	58719
2	Neurotol.ti,ab,kw. ▶	42
3	"Carbamazepin*".ti,ab,kw. ▶	27648
4	Tegretol.ti,ab,kw. ▶	576
5	Amizepine.ti,ab,kw. ▶	15
6	Epitol.ti,ab,kw. ▶	6
7	Carbazepin.ti,ab,kw. ▶	0
8	Finlepsin.ti,ab,kw. ▶	63
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 ▶	65466
10	exp pain/ ▶	1193497
11	"Pain*".ti,ab,kw. ▶	1163737
12	10 or 11 ▶	1736006
13	exp carcinoma/ ▶	1182934
14	exp neoplasm/ ▶	5637711
15	"cancer*".ti,ab,kw. ▶	2837366
16	"Tumor*".ti,ab,kw. ▶	2335948
17	"carcinoma*".ti,ab,kw. ▶	1101669
18	"neoplasm*".ti,ab,kw. ▶	322124
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 ▶	6701097
20	9 and 12 and 19 ▶	1748
21	limit 20 to yr="2013" ▶	123
22	remove duplicates from 21 ▶	119

**Tabela 20. Kwerendy strategii wyszukiwania – gabapentynę**

1	exp pain/	▶	1193418
2	"Pain*.ti,ab,kw.	▶	1163612
3	1 or 2	▶	1735864
4	exp carcinoma/	▶	1182857
5	exp neoplasm/	▶	5637298
6	"cancer*.ti,ab,kw.	▶	2837012
7	"Tumor*.ti,ab,kw.	▶	2335659
8	"carcinoma*.ti,ab,kw.	▶	1101568
9	"neoplasm*.ti,ab,kw.	▶	322108
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	▶	6700425
11	exp gabapentin/	▶	22740
12	"gabapenti*.ti,ab,kw.	▶	12039
13	Convalis.ti,ab,kw.	▶	3
14	Neurontin.ti,ab,kw.	▶	370
15	Novo-Gabapentin.ti,ab,kw.	▶	0
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	▶	28277
17	10 and 16	▶	3492
18	17	▶	3492
19	limit 18 to yr="2013"	▶	327
20	limit 19 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review") [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid OLDMEDLINE(R); records were retained]	▶	81
21	19 not 20	▶	246



**Tabela 21. Kwerendy strategii wyszukiwania - ketoprofen**

# ▲	Searches	Results
1	exp ketoprofen/	11905
2	"Ketoprofe".ti,ab,kw.	7119
3	Benzoylhydratropic Acid.ti,ab,kw.	2
4	Profenid.ti,ab,kw.	60
5	Alrheumum.ti,ab,kw.	2
6	Orudis.ti,ab,kw.	55
7	"Alrheumat[.ti,ab,kw.	2
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	13521
9	exp pain/	1193418
10	"Pain".ti,ab,kw.	1163612
11	9 or 10	1735864
12	exp carcinoma/	1182857
13	exp neoplasm/	5637298
14	"cancer".ti,ab,kw.	2837012
15	"Tumor".ti,ab,kw.	2335659
16	"carcinoma".ti,ab,kw.	1101568
17	"neoplasm".ti,ab,kw.	322108
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	6700425
19	8 and 11 and 18	406
20	19	406
21	limit 20 to yr="2013"	38

COCHRANE 29.30.2015

**Tabela 22. Kwerendy strategii wyszukiwania – karbamazepina**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	732
#2	Carbamazepin*.ti,ab,kw or Neurotol or Tegretol or Amizepine or Amizepine (Word variations have been searched)	1714
#3	Carbazepin.ti,ab,kw or Finlepsin (Word variations have been searched)	13
#4	#2 or #3 or #1	1714
#5	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	33829
#6	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	1737
#7	Pain*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85420

ID	Search	Hits
#8	#5 or #6 or #7	91397
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	54752
#10	Tumor*.ti,ab,kw or Neoplas* or Tumor* or Neoplas* or Cance* (Word variations have been searched)	112889
#11	Carcinom*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21712
#12	#9 or #10 or #11	119867
#13	#4 and #8 and #12	20

**Tabela 23. Kwerendy strategii wyszukiwania – gabapentynę**

ID	Search	Hits
#1	gabapenti*.ti,ab,kw or Convalis or Neurontin or Novo-Gabapentin (Word variations have been searched)	1178
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	54752
#3	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	1737
#4	Tumor*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25725
#5	Neoplas*.ti,ab,kw or Neoplas or Cance* or Tumor* or Carcinom* (Word variations have been searched)	112005
#6	Pain*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85420
#7	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	33829
#8	#2 or #4 or #5	119218
#9	#3 or #6 or #7	91397
#10	#8 and #9	8652
#11	#10 and #1	58

**Tabela 24. Kwerendy strategii wyszukiwania - ketoprofen**

ID	Search	Hits
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	54752
#3	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	1737
#4	Tumor*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25725
#5	Neoplas*.ti,ab,kw or Neoplas or Cance* or Tumor* or Carcinom* (Word variations have been searched)	112005
#6	Pain*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85420
#7	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	33829
#8	#2 or #4 or #5	119218
#9	#3 or #6 or #7	91397
#10	#8 and #9	8652
#11	#10 and #1	58
#12	MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	391
#13	Ketoprofe*.ti,ab,kw or Benzoylhydratropic Acid or Profenid* or Alrheumum or Orudis (Word variations have been searched)	905
#14	Alrheumat*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#15	#12 or #13 or #14	905
#16	#10 and #15	28

**Załącznik 1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia**

**Tabela 25. Wykaz publikacji wykluczonych - ketoprofen**

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
De Luna-Bertos E, Ramos-Torrecillas, E. De Luna-Bertos, and Ramos-Torrecillas. 2013. Therapeutic doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit osteosarcoma MG-63 osteoblast-like cells maturation, viability, and biomineralization potential. TheScientificWorldJournal 2013:809891	Interwencje niezgodne z kryteriami włączenia (brak oceny skuteczności ketoprofenu).
Mercadante S, Giarratano A. The long and winding road of non steroidal antinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: a critical review. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Aug;87(2):140-5.	Przegląd uwzględniony w raporcie AOTM-RK-434-16/2013

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Zeitoun, A. A. D. 2013. Acute pain management and assessment: Are guidelines being implemented in developing countries (Lebanon). Journal of Evaluation in Clinical Practice 19:833-839.	Brak oceny skuteczności ketoprofenu. Prospektywne badanie przeglądowe analizujące leki stosowane w leczeniu ostrego bólu.

**Tabela 26. Wykaz publikacji wykluczonych - karbamazepina**

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Min Seok Kim, Secondary Trigeminal Neuralgia Caused by Pharyngeal Squamous Cell Carcinoma - A Case Report , Korean J Pain. 2013 Apr; 26(2): 177–180.	Niezgodność wskazania z ocenianym.
ÜçeylerN, Sommer C,Walitt B, HäuserW. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10.	Niezgodność wskazania z ocenianym
Comparison of Carbamazepine and Peripheral Neurectomy in the Treatment of Infraorbital Neuralgia	Niezgodność wskazania z ocenianym
Esin E, Yalcin S. Onco Targets Ther. 2014 Apr 17;7:599-618. doi: 10.2147/OTT.S60995. eCollection 2014. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it?	Niesystematyczny przegląd literatury.

**Tabela 27. Wykaz publikacji wykluczonych - gabapentyna**

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Bugan, I., Z. Karagoz, S. Altun, and M. B. Djamgoz. 2015. Gabapentin, an Analgesic Used Against Cancer-Associated Neuropathic Pain: Effects on Prostate Cancer Progression in an In Vivo Rat Model. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.	Badanie na modelu zwierzęcym (szczury)
Shinde, S., P. Gordon, P. Sharma, J. Gross, and M. P. Davis. 2015. Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? Support. Care Cancer 23:695-703	W badaniu nie oceniano skuteczności stosowania gabapentyny we wnioskowanym wskazaniu.
Pachman, D. R., J. C. Watson, and C. L. Loprinzi. 2014. Therapeutic strategies for cancer treatment related peripheral neuropathies. Curr. Treat. Options Oncol. 15:567-580.	Niesystematyczny przegląd literatury
Heinskou T. et al. Trigeminal neuralgia – a coherent cross-specialty management program, The Journal of Headache and Pain (2015) 16:66	W badaniu nie oceniano skuteczności stosowania gabapentyny we wnioskowanym wskazaniu.
Lee, S. K., J. Dawson, J. A. Lee, G. Osman, M. O. Levitin, R. M. Guzel, and M. B. Djamgoz. 2014. Management of cancer pain: 1. Wider implications of orthodox analgesics. Int. J. Gen. Med. 7:49-58	Artykuł typu review. Nie ocenia skuteczności gabapentyny we wnioskowanym wskazaniu.
Starmer, H. M., W. Yang, R. Raval, C. G. Gourin, M. Richardson, R. Kumar, B. Jones, T. McNutt, Z. Cheng, and H. Quon. 2014. Effect of gabapentin on swallowing during and after chemoradiation for oropharyngeal squamous cell cancer. Dysphagia 29:396-402.	Nie ocenia skuteczności gabapentyny we wnioskowanym wskazaniu. Ocena profilaktyki stosowania.
Quate, L. B. 2013. Management of pain in the terminally ill. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 14:536-539	Artykuł typu review. Nie ocenia skuteczności gabapentyny we wnioskowanym wskazaniu.