



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna
we wskazaniu:

Leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy

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

Nr: OT.4320.10.2018

Data ukończenia: 29.06.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nd).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BD	dwa razy dziennie (łac. bis die sumendum)
BCL	baklofen
CBZ	karbamazepina
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Canadian Pain Society
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ER	lek o przedłużonym uwalnianiu (extended release)
FHS	French Headache Society
FNS	French Neurosurgical Society
GABA	Kwasu gammaaminomasłowego
GPN	Neuralgia nerwu językowo-gardłowego (ang. glossopharyngeal neuralgia)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHS	Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society IHS)
KK	Konsultant Krajowy
LAM	lamotrygina
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MAO	Monoaminooksydaza
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MRI	Rezonans Magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OUN	Ośrodkowy układzie nerwowym
PAUNS	Pan Arab Union of Neurological Sciences
PGB	pregabalina
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPI	Present Pain Intensity
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu

PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RCT	randomizowane badanie kliniczne
SF-MPQ	kwestionariusz bólu McGilla (ang. Short-Form McGill Pain Questionnaire)
TCA	antydepresant trójpierścieniowy
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
TK	Tomografia komputerowa
TN	Neuralgia trójdzielna (trigeminal neuralgia)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAL	kwas walproinowy
VAS	wizualna skala analogowa (ang. visual analog scale);
VEN	wenlafaksyna
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Neuralgia i neuropatia w obrębie twarzy	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje i wytyczne	20
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	24
7. Wskazanie dowodów naukowych	25
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
7.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	25
7.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy	26
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
7.2.3. Komentarz Agencji.....	30
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu	33
8.3. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	33
9. Kluczowe informacje i wnioski	35
10. Źródła.....	37
11. Załączniki.....	39
11.1. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających oceniane substancje czynne.....	39
11.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	48
11.3. Strategie wyszukiwania publikacji	55
11.4. Schemat selekcji badań	61

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2018-06-15
PLA.4604.374.2018.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna
we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.
- Leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Podmioty odpowiedzialne dla poszczególnych produktów leczniczych zostały zamieszczone w Tabeli 12 dotyczącej leków dopuszczonych do obrotu w Polsce.

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

- Leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 13 czerwca 2018 r. znak PLA.4604.374.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 15.06.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku 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. 2017 poz. 2211) dla substancji czynnych:

- lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna

stosowane w:

- leczeniu neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną opinię – od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, prof. dr hab. Danuty Ryglewicz, uwzględnioną w niniejszym opracowaniu.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, opinii ekspertów klinicznych oraz oszacowania wydatków płatnika publicznego.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Neuralgia i neuropatia w obrębie twarzy

Analizowany problem zdrowotny zgodnie z opinią KK w dziedzinie neurologii Prof. D. Ryglewicz zawiera się w następujących kodach wg ICD-10: G.50 - Zaburzenia nerwu trójdzielnego, G52.1 - Zaburzenia nerwu językowo-gardłowego, G53.0 - Nerwoból po przebytych półpaścu.

Definicja

Do głównych typów neuralgii występujących w obrębie twarzy zaliczamy: neuralgię nerwu trójdzielnego, oraz neuralgię nerwu językowo-gardłowego.

Neuralgia trójdzielna (ang. trigeminal neuralgia, TN) jednostronna bolesna dolegliwość, która charakteryzuje się krótkotrwałym, podobnym do rażenia prądem bólem, o charakterze napadowym, ograniczonym do zakresu unerwienia jednej, lub więcej gałęzi nerwu trójdzielnego. Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society IHS) wyróżnia klasyczną neuralgię trójdzielną, zwykle spowodowaną przez kompresję naczynia krwionośnego na korzeń nerwu trójdzielnego w miejscu jego wejścia w obręb pnia mózgu oraz objawowa (symptomatyczna) neuralgia trójdzielna spowodowana przez uszkodzenie strukturalne, inne niż ucisk naczynia.

Neuralgia nerwu językowo-gardłowego (ang. glossopharyngeal neuralgia, GPN) jest to jednostronny zespół bólowy charakteryzujący się krótkimi epizodami bólu, jak rażenie prądem, o nagłym początku i końcu, zlokalizowanymi w uchu, korzeniu języka, kryptach migdałków podniebiennych lub poniżej kąta żuchwy. Posiada wiele takich samych cech jak neuralgia trójdzielna (TN).

Inne, rzadko występujące, nerwobóle twarzy zostały wymienione w Tabeli 1.

Neuropatie obwodowe to duża grupa chorób obwodowego układu nerwowego, charakteryzująca się zaburzeniami struktury i funkcji włókien czuciowych, ruchowych lub autonomicznych neuronów obwodowych. Neuropatie obwodowe można podzielić na: mononeuropatie, mononeuropatie wieloogniskowe, polineuropatie.

Termin mononeuropatia oznacza uszkodzenie pojedynczego nerwu, np. w wyniku urazu lub ucisku. W przypadku mononeuropatii wieloogniskowych w tym samym czasie lub w krótkich jego odstępach występują objawy uszkodzenia kilku nerwów obwodowych w różnych okolicach ciała. Uszkodzenie wielu nerwów nazywane jest polineuropatią. Termin ten dotyczy chorób obwodowego układu nerwowego, w których uszkodzenie nerwów jest symetryczne i rozlane. Pierwsze objawy polineuropatii wynikają najczęściej z uszkodzenia dystalnych odcinków nerwów obwodowych.

Ból neuropatyczny występuje najczęściej w neuropatiach lub polineuropatiach (takich jak cukrzycowa, po półpaścu, alkoholowa oraz o innym pochodzeniu - neuropatie z ucisku). Przyczyną bólu neuropatycznego jest uszkodzenie nerwu obwodowego w następstwie znanej przyczyny, dlatego zawsze stwierdza się neurologiczne objawy tego uszkodzenia. Główne przyczyny neuropatii występujących w obrębie twarzy zostały wymienione w Tabeli 1.

Źródło: IASP 2013, Stępień 2007, www.podyplomie.pl (artykuły autorów: Stępień, Domżał, Durka-Kęsy; dostęp czerwiec 2018 r.)

Etiologia i patogenez

Tabela 1. Główne przyczyny neuralgii i neuropatii występujących w obrębie twarzy

<p>Nerwobóle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trójdzielny • językowo-gardłowy • nerwu pośredniego • nerwu krtaniowego górnego • nerwów nosowo-rzęskowych • nadoczodołowy • innych końcowych odgałęzień nerwów • potyliczny • zwoju klinowo-podniebiennego (zespół Sludera)
--

Zakażenie półpaścem
Zespół nerwu uszno-skroniowego (zespół Łucji Frey)
Zespół szyjno-językowy
Trójdzielno-autonomiczne bóle głowy
Ból w przebiegu zapalenia zatok
Atypowy ból twarzy
Zapalenie tętnicy skroniowej
Zapalenie nerwu wzrokowego
Napad jaskry
Zespół Raedera
Choroby ślinianki przyusznej
Choroby stawu skroniowo-żuchwowego
Choroby zębów i przyzębia
Zespół Ramsaya-Hunta
Neuropatie nerwów czaszkowych w przebiegu cukrzycy

Przyczyna nerwobólu najczęściej pozostaje nieznana. Może się ujawnić po pewnym czasie, nawet po latach, lub pozostać nieznana.

Według aktualnej wiedzy neuralgia trójdzielna jest spowodowana przez kompresję proksymalnej części korzenia nerwu trójdzielnego w pobliżu pnia mózgu (strefa wejścia korzeni grzbietowych) przez kręte naczynie krwionośne (tętnicę lub żyłę), które prowadzi do mechanicznego ucisku na włókna nerwowe z wtórną demielinizacją, prawdopodobnie spowodowaną niedokrwiennym mikronaczyniowym uszkodzeniem. Te zmiany obniżają próg pobudliwości zajętych włókien nerwowych i umożliwiają przechodzenie pobudzenia do sąsiadujących włókien. Tak więc bodźce dotykowe przewodzone przez szybko przewodzące, zmielinizowane włókna (A-beta) mogą bezpośrednio pobudzać wolno przewodzące włókna nocyceptywne (A-delta), czasami włókna C, co skutkuje powstawaniem wyładowań o wysokiej częstotliwości, charakterystycznych dla TN. Przyczynami objawowej TN mogą być guzy (zarówno łagodne, jak i złośliwe), stwardnienie rozsiane, malformacje naczyniowe.

Neuralgia nerwu językowo-gardłowego jest spowodowana uciskiem na korzeń nerwu językowo-gardłowego w okolicy pnia mózgu (strefa wejścia korzeni grzbietowych) przez kręte naczynie krwionośne (tętnica lub żyła), co prowadzi do mechanicznego skręcenia włókien nerwu i wtórnej demielinizacji, prawdopodobnie na skutek niedokrwiennych uszkodzeń mikronaczyniowych. Zmiany te obniżają próg pobudliwości zmienionych włókien nerwowych i sprzyjają przekazywaniu bodźców pomiędzy sąsiadującymi włóknami. Dlatego też bodźce dotykowe pochodzące z szybko przewodzących włókien zmielinizowanych (A-beta) mogą bezpośrednio pobudzać wolno przewodzące włókna nocyceptywne (A-delta) i niekiedy także włókna C, co powoduje wyładowania o wysokiej częstotliwości charakterystyczne dla neuralgii nerwu językowo-gardłowego (GPN).

Ból neuropatyczny powstaje w przebiegu procesów patologicznych pierwszego neuronu czuciowego. Nie każdej neuropatii towarzyszy ból neuropatyczny. Kluczową rolę w patogenezie bólu neuropatycznego odgrywiają receptory glutaminergiczne typu NMDA oraz neurokininowe NK-1 (...).

Źródło: IASP 2013, Stępień 2007)

Rozpoznanie choroby

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

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

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

Źródło: IASP 2013, Stępień 2007)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Neuralgia trójdzielna cechuje się napadami nagłego bólu, trwającymi kilka sekund, po czym równie szybko samoistnie ustępującymi. Występuje on przeważnie w obszarze unerwienia drugiej i trzeciej gałęzi nerwu trójdzielnego. W okresie bólu na skórze niekiedy daje się zauważyć miejscową powierzchnię przeczulicę. Ból jest bardzo silny, rwący, promieniujący ku dołowi, wzdłuż nerwu, zwykle tak ciężki, że wyzwała wykrzywienie, grymas twarzy (tic douloureux), uniemożliwiając mówienie, mycie twarzy, picie i jedzenie. Pojawia się w seriach gwałtownych niespodziewanych napadów, powodujących czasem całkowite wyczerpanie chorego. Ból występuje jednostronnie, chociaż po okresie remisji może się pojawić po stronie przeciwnej.

Rzadziej niż neuralgia trójdzielna występuje nerwoból językowo-gardłowy. Charakter bólu jest podobny do stwierdzanego w neuralgii trójdzielnej. Ból jest umiejscowiony jednostronnie w okolicy migdałków podniebiennych, nasady języka, podniebienia, w głębi przewodu słuchowego lub kąta żuchwy. Ból jest wyzwalany przez jedzenie, picie, ziewanie, śmiech i kaszel. Napadowi bólu niejednokrotnie towarzyszą objawy autonomiczne pod postacią łzawienia, ślinotoku, zblednięcia lub zaczerwienienia. W rzadkich przypadkach wraz z bólem u pacjentów występuje bradykardia powodująca podciśnienie i omdlenia lub asystolię.

Ból neuropatyczny jest opisywany jako pieczenie, mrowienie lub klucie. Do innych, często zgłaszanych dolegliwości należą uczucie gorąca lub ciepła, otarcia skóry, świądu oraz tępe pobolewanie.

Ból neuralgiczny łatwo odróżnić od bólu neuropatycznego. Cechuje się nagłym początkiem, znaczną intensywnością i krótkim, kilkusekundowym czasem trwania oraz częstymi nawrotami. Określany jest jako przeszywający, rwący, parzący, kłujący lub rozdzierający. Często wyzwała go dotyk lub skurcz mięśni twarzy. Nerwobóle czaszkowe częściej występują w wieku średnim i u osób starszych. W badaniu nie stwierdza się objawów uszkodzenia nerwu (ubytku czucia ani zaburzeń ruchowych). W neuropatii ból ma charakter ciągły lub napadowy, stwierdza się ubytek czucia w obszarze zaopatrywanym przez określony nerw, występuje zjawisko allodynii (nadmiernego, bolesnego odczuwania dotyku), hiperalgezji (wzmożonego odczuwania bodźca bólowego) oraz sensytyzacji (uwrażliwienia). Po dłuższym czasie pojawiają się zmiany troficzne na skórze i zaburzenia wegetatywne. Współcześnie ból neuropatyczny postrzega się jako aktywny proces chorobowy, powstały w obwodowym układzie nerwowym i generujący wtórnie zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, które są odpowiedzialne za czas trwania i intensywność bólu. Wiadomo, że w następstwie uszkodzenia nerwu dochodzi do aktywacji nocyceptorów, uwrażliwienia cienkich niezmielinizowanych włókien C i zmielinizowanych A-d, generowania patologicznych impulsów ektopowych oraz powstawania zmian składu substancji troficznych i metabolizmu neuronu czuciowego, obejmującego swym zasięgiem także komórki zwoju tylnego rdzenia. Równolegle tworzą się nieprawidłowe połączenia między włóknami nerwowymi. Wzmocniona aktywność układu współczulnego i uwrażliwienie α_2 -adrenoreceptorów dodatkowo wzmacnia odczucie bólu.

Źródło: IASP 2013, Stępień 2007)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Najczęściej spotykanym nerwobólem w obrębie twarzy jest nerwoból trójdzielny (neuralgia trigemini, trigeminalgia, tic douloureux). Częstość neuralgii trójdzielnej określa się na 3–6 przypadków na 100 000 osób i wzrasta z wiekiem. Proporcja kobiet do mężczyzn wynosi blisko 2:1. TN może wystąpić po raz pierwszy w każdym wieku, jednak u więcej niż 90% pacjentów początek schorzenia przypada po 40 roku życia, szczyt zachorowalności między 50–60 rokiem życia. Natomiast zgodnie z publikacją Stępień 2007 prawie 70% chorych jest w wieku powyżej 60 lat. Przypadki występowania TN u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdarzają się znacznie częściej niż w ogólnej populacji, a schorzenie to jest jedyną chorobą współistniejącą, która została zidentyfikowana.

GPN jest bardzo rzadko występującym schorzeniem i istnieje bardzo niewiele badań na temat jego chorobowości. Zapadalność w populacji ogólnej ocenia się na 0.2 na 100 000 osób w ciągu roku. Może współwystępować z TN.

Codzienna obserwacja kliniczna wskazuje na duże rozpowszechnienie uszkodzeń obwodowego układu nerwowego, ale dokładne dane statystyczne nie są znane. Ocenia się, że ból neuropatyczny występuje u 0,5–0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach przeciwbólowych.

Źródło: IASP 2013, Stępień 2007)

Aktualne postępowanie medyczne

Farmakologiczne leczenie TN opiera się na stosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Lekiem pierwszej linii powinna być karbamazepina (200–1200 mg/dobę) i okskarbazepina (500–1800 mg/dobę), zgodnie z aktualnie obowiązującymi, opartymi na dowodach naukowych wytycznymi. Postępowanie drugiej linii, które ma nieznaczące poparcie w badaniach klinicznych, może być uzupełnienie leczenia o lamotryginę (400 mg/dobę), lub zamiana leku na lamotryginę lub baklofen (40–80 mg/dobę). Leczenie z zastosowaniem fenytoiny,

gabapentyny, pregabaliny czy kwasu walproinowego także może być skuteczne. W nagłych przypadkach może przynieść ulgę dożylny wlew fenytoiny, podobnie jak miejscowe iniekcje lidokainy w okolicę punktów spustowych (miejsca, gdzie rozpoczyna się ból). Jeśli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub ogranicza normalną codzienną aktywność pacjenta, należy rozważyć leczenie przy pomocy metod chirurgicznych.

Nie prowadzono badań u pacjentów z GPN, tak więc leczenie jest takie samo jak w TN. Lekiem pierwszego wyboru powinna być karbamazepina (200–1200 mg/d) lub okskarbazepina (600–1800 mg/d).

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

Źródło: IASP 2013, Stępień 2007, www.podyplomie.pl (artykuły autorów: Stępień, Domżał, Durka-Kęsy; dostęp czerwiec 2018 r.)

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według eksperta klinicznego prof. dr. hab. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, brak jest danych odnośnie obecnej liczby chorych w Polsce. Liczebność populacji, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, oszacowana w oparciu o liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce, wynosi 231-461 chorych z neuralgią twarzy oraz 38-77 chorych z neuropatią twarzy. Łączna liczebność populacji docelowej oszacowanej w ten sposób mieści się w zakresie ok. 269-538 chorych¹.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Neuralgia w obrębie twarzy	Brak danych	2-4/100 000	30%
Neuropatia w obrębie twarzy	Brak danych	0,5-1/100 000	20%

Według danych NFZ otrzymanych pismem znak DGL.036.28.2018, 2018.36113.MB z dnia 28.06.2018 r. całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem G.50.0, G.501, G52.1 i G53.0, a więc rozpoznaniem w jakich mogą się mieścić oceniane wskazania, w latach 2015-2017 wynosiła od 13 do 14,5 tys. osób. Z tego u około 500 pacjentów rocznie zrefundowano produkt leczniczy zawierający lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę. Refundacja ta mogła dotyczyć pacjentów będących inwalidami wojennymi, ale mogła także dotyczyć innych wskazań niż oceniane. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez NFZ: „Refundacja leków, o których mowa w piśmie może nie być bezpośrednio związana z przedmiotowymi rozpoznaniem, co wiąże się z uwarunkowaniem prawnym, że recepty lekarskie nie zawierają kodów ICD 10. Natomiast przesłanie historii chorób tak dużej liczby pacjentów w celu przybliżenia się przynajmniej do powiązania wszystkich rozpoznań ze wszystkimi lekami jest niemożliwe do wykonania.”

Tabela 3. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg danych NFZ

Rozpoznanie	Rok	Liczba pacjentów <18 r.ż.		Liczba pacjentów ≥18 r.ż.		
		ogółem	ogółem	u których zrefundowano produkty zawierające		
				lamotryginę	kw. walproinowy	wenlafaksynę
G50.0 nerwoból nerwu trójdzielnego	2015	81	9082	66	118	172
	2016	69	10059	71	117	203
	2017	66	10463	87	113	224
	średnia	72	9868	75	116	200
G50.1 nietypowy ból	2015	41	2022	8	22	37

¹ Obliczono przyjmując liczebność populacji Polski na poziomie 38 426 000 zgodnie z danymi GUS - stan na lipiec 2017 r.

Rozpoznanie	Rok	Liczba pacjentów <18 r.ż.		Liczba pacjentów ≥18 r.ż.		
		ogółem	ogółem	u których zrefundowano produkty zawierające		
				lamotryginę	kw. walproinowy	wenlafaksynę
twarzy	2016	35	2090	7	23	34
	2017	48	2181	10	27	46
	średnia	41	2098	8	24	39
G52.1 zaburzenia nerwu językowo-gardłowego	2015	4	271	1	1	8
	2016	8	287	2	3	8
	2017	6	258	3	bd	15
	średnia	6	272	2	2	10
G53.0 nerwoból po przebytych półpaścu	2015	10	1524	4	6	23
	2016	8	1555	4	14	15
	2017	7	1743	1	16	33
	średnia	8	1607	3	12	24
Ogółem	2015	136	12899	79	147	240
	2016	120	13991	84	157	260
	2017	127	14645	101	156	318
	średnia	128	13845	88	153	273

* dane NFZ przekazane pismem znak DGL.036.28.2018, 2018.36113.MB z dnia 28.06.2018 r.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Kwas walproinowy i pochodne kwasu walproinowego	
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*	CONVULEX 150, 150 mg, kapsułki miękkie CONVULEX 300, 300 mg, kapsułki miękkie CONVULEX, 500 mg, kapsułki miękkie Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg Convival Chrono, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg Convival Chrono, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg Convulex, syrop, 50 mg/ml Depakine, syrop, 288,2 mg/5 ml
Kod ATC	N03A G01
Substancja czynna	<i>Acidum valproicum/ Natrii valproas/ Acidum valproicum + Natrii valproas</i>
Wskazanie zarejestrowane	Convulex: W leczeniu <ul style="list-style-type: none"> - napadów uogólnionych w postaci: <ul style="list-style-type: none"> • napadów mioklonicznych • napadów toniczno-klonicznych • napadów atonicznych • napadów nieświadomości • napadów ogniskowych: • napadów z prostymi i złożonymi objawami • napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych • zespołu Lennox'a i Gastauta Choroba afektywna dwubiegunowa: Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.

	<p>Depakine Chronosphere, Depakine Chrono, Convival Chrono: Padaczka, napady uogólnione: napady miokloniczne napady toniczno-kloniczne napady atoniczne napady mieszane napady częściowe: napady proste lub złożone napady wtórnie uogólnione zespoły specyficzne (Westa, Lennox – Gastaut) (<i>Depakine Chronosphere</i>)/ zespół Lennox – Gastauta (<i>Depakine Chrono, Convival Chrono</i>) Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.</p> <p>ValproLEK, Absenor: Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione: - typowe i atypowe napady nieświadomości (petit mal), - napady miokloniczne, - napady toniczno-kloniczne (grand mal), - postaci mieszane napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości, - napady atoniczne.</p> <p>Ponadto lek może być stosowany w innych rodzajach padaczki, które nie reagują na inne leki przeciwdrgawkowe, takich jak: Napady częściowe: - zarówno proste (o początku ogniskowym), jak i złożone (psychomotoryczne), - napady wtórnie uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.</p> <p>W przypadku napadów pierwotnie uogólnionych lek często można stosować w monoterapii. W napadach częściowych częściej konieczne jest leczenie skojarzone, podobnie jak w napadach wtórnie uogólnionych oraz w postaciach mieszanych, obejmujących napady pierwotnie uogólnione i częściowe.</p> <p>Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku, gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany (<i>ValproLEK</i>)/ Zapobieganie i leczenie fazy maniakalnej w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (<i>Absenor</i>)</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kwas walproinowy jest substancją przeciwdrgawkową. Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczeliny międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieg hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji. Dobra skuteczność i szybkie działanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi (dwubiegunowymi) zostało wykazane u wielu pacjentów w czasie badań kontrolowanych z użyciem placebo. (<i>ChPL Conwulex</i>)</p>
Dopuszczenie do obrotu**	13 stycznia 1997 (Depakine Chrono 300)
Lamotrygina	
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie –kod EAN*	<p>Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg Lamilept, tabl., 100 mg Lamilept, tabl., 25 mg Lamilept, tabl., 50 mg Lamitrin, tabl., 100 mg Lamitrin, tabl., 100 mg Lamitrin, tabl., 25 mg Lamitrin, tabl., 50 mg Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg</p>

	<p>Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg Lamotrigine Farmax, tabletki, 25 mg Lamotrigine Farmax, tabletki, 50 mg Lamotrix, tabl., 100 mg Lamotrix, tabl., 100 mg Lamotrix, tabl., 25 mg Lamotrix, tabl., 50 mg Symla, tabl., 100 mg Symla, tabl., 25 mg Symla, tabl., 50 mg Verpin, tabletki, 100 mg Verpin, tabletki, 100 mg Verpin, tabletki, 25 mg Verpin, tabletki, 50 mg</p>
Kod ATC	N03AX09
Substancja czynna	<i>Lamotriginum</i>
Wskazanie zarejestrowane	<p>Lamotrix, Lamilept, Lamotrigine Farmax, Verpin, Symla, Lamitrin: <u>Padaczka</u> <i>Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej</i> - Leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych. - Napady związane z zespołem Lennox-Gastaut. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastaut. <i>Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat</i> - Leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut. - Monoterapia w typowych napadach nieświadomości. <u>Zaburzenia afektywne dwubiegunowe</u> <i>Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:</i> zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne Lamotrygina nie jest wskazana w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji.</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Wyniki badań farmakologicznych wskazują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanego napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy. Z kolei mechanizm działania leczniczego lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych nie został ustalony, chociaż prawdopodobnie istotne znaczenie ma tu interakcja z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem. (ChPL Lamotrix)</p>
Dopuszczenie do obrotu**	04.11.2003 r. (Lamotrix)
Wenlafaksyna	
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie –kod EAN*	<p>Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg</p>

	<p>Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Symfaxin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Velafax, tabl., 37,5 mg Velafax, tabl., 37,5 mg Velafax, tabl., 75 mg Velafax, tabl., 75 mg Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg</p>
Kod ATC	N06A X16
Substancja czynna	<i>Venlafaxinum</i>
Wskazanie zarejestrowane	<p>Alventa, Olwexya, Axyven, Efectin ER, Efevelon SR, Faxigen XL, Faxolet ER, Oriven, Symfaxin ER, Velaxin ER, Venlafaxine Bluefish XL: Leczenie epizodów dużej depresji. Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji. Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych. Leczenie fobii społecznej. Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.</p> <p>Lafactin, Prefaxine, Venlectine: Leczenie epizodów dużej depresji. Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji. Leczenie zaburzeń lękowych o charakterze fobii społecznej.</p> <p>Velafax: Velafax w postaci tabletek wskazany jest w leczeniu zaburzeń depresyjnych, w tym zaburzeń depresyjnych z lękiem, zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie. Velafax jest wskazany w zapobieganiu nawrotom depresji i występowaniu nowych stanów depresyjnych.</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy
Droga podania	Doustnie

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze zwiększeniem aktywności neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwyty zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów β -adrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV są bardzo do siebie podobne pod względem całkowitego wpływu, jaki wywierają na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie z receptorami. W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa <i>in vitro</i> w stosunku do mózgowych receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H1-histaminergicznym i α 1-adrenergicznymi. Aktywność farmakologiczna wobec tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w 14 przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie na układ sercowo-naczyniowy czy działanie antycholinergiczne i uspokajające. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności monoaminooksydazy (MAO). W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla opioidów i benzodiazepiny (ChPL Venlectine)
Dopuszczenie do obrotu**	10 maja 2000 (Efectin ER 75, Efectin ER 150)

* Pełne informacje dot. opakowań oraz kodów EAN zawarto w załącznikach (rozdz. 11.2)

** Podano datę dopuszczenia do obrotu dla produktu leczniczego, który wg dostępnych danych został dopuszczony najwcześniej spośród ww. wymienionych.

Źródło: ChPL dla wymienionych produktów leczniczych.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancje czynne *venlafaxinum*, *acidum valproicum* oraz *lamotriginum* nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w omawianych wskazaniach.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Spośród leków przeciwpadaczkowych do stosowania doustnego, do których należą oceniane lamotrygina i kwas walproinowy, obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach jako we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, finansowana jest karbamazepina (we wskazaniach: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL), a spośród leków przeciwdepresyjnych, do których należy oceniana wenlafaksyna, finansowana jest amitryptylina (we wskazaniu: neuralgia; ból neuropatyczny).

Ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, jako technologie opcjonalne aktualnie stosowane w leczeniu neuralgii w obrębie twarzy wskazał następujące substancje czynne: karbamazepina, pregabalina, gabapentyna, tramadol i opioidy. Natomiast w leczeniu neuropatii twarzy, oprócz leków wymienionych wyżej wskazał leki przeciwdepresyjne i lignokainę. Spośród technologii opcjonalnych wymienionych przez eksperta obecnie refundowane w neuralgii i bólach neuropatycznych są karbamazepina i amitryptylina (lek przeciwdepresyjny).

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr. hab. Danuta Ryglewicz, KK w dziedzinie neurologii
Neuralgia w obrębie twarzy	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	karbamazepina, pregabalina, gabapentyna, tramadol, opioidy
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	karbamazepina (lek I linii w leczeniu neuralgii n. V)
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	-
Neuropatia w obrębie twarzy	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>j.w.</i> + leki przeciwdepresyjne, lignokaina

Ekspert	Prof. dr. hab. Danuty Ryglewicz, KK w dziedzinie neurologii
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	-

5. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką od prof. dr. hab. Danuty Ryglewicz, KK w dziedzinie neurologii. W opinii, w zakresie problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii, wskazano na fakt, że w przypadku występowania objawów niepożądanych w trakcie farmakoterapii są ograniczone możliwości wprowadzania nowych leków. W kontekście rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, ekspert wskazała na potrzebę rozszerzenia refundacji o oceniane leki. W opinii przedstawiono ponadto, że populacja która mogłaby najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to chorzy, u których występują objawy niepożądane spowodowane stosowaniem karbamazepiny.

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu <https://ptbb.pl/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne <https://ptneuro.pl/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- American Academy of Neurology (AAN) <https://www.aan.com/>
- Canadian Pain Society (CPS) <https://www.painbc.ca/canadian-pain-society>
- International Association for the Study of Pain <http://www.iasp-pain.org/Guidelines?navItemNumber=648>

Ponadto przeszukano zasoby internetowe przy użyciu przeglądarki internetowej używając słów kluczowych: facial pain, trigeminal neuralgia, neuralgia, neuropathic pain.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19-26.06.2018 r.

Odnalezione wytyczne dotyczące bólu neuropatycznego nie odnoszą się do bólów zlokalizowanych w obrębie twarzy, poza wyodrębnianiem osobnych wytycznych dla neuralgii trójdzielnej. W większości odnalezionych wytycznych przedstawiono generalne zalecenia dla wszystkich bólów neuropatycznych.

Przy leczeniu bólu neuropatycznego lamotrygina jest rekomendowana w czwartej i dalszych liniach przez brytyjskie wytyczne NICE 2010 (aktualizacja 2018), kanadyjskie CPS 2014, polskie wytyczne PTBB/PTN 2015. Wenlafaksyna w większości odnalezionych wytycznych zalecana jest już w pierwszej linii leczenia, jedynie w brytyjskich wytycznych NICE 2010 (aktualizacja 2018) dopiero powyżej czwartej linii leczenia po zasięgnięciu porady w placówkach wyspecjalizowanych w leczeniu bólu. Kwas walproinowy jest wspomniany jako potencjalny lek do stosowania w bólach neuropatycznych w wytycznych PTBB/PTN 2015, a wytyczne NICE 2010 (aktualizacja 2018) sytuują go powyżej czwartej linii leczenia po zasięgnięciu porady w placówkach wyspecjalizowanych w leczeniu bólu. Natomiast wg CPS 2014 wyniki dotyczące skuteczności kwasu walproinowego są niejednoznaczne, a wytyczne MayoClinic 2015 nie zalecają jego stosowania w leczeniu bólów neuropatycznych.

Większość wytycznych dotyczących leczenia neuralgii trójdzielnej wskazuje lamotryginę jako lek możliwy do zastosowania w drugiej linii leczenia. Kwas walproinowy jest wspomniany jako lek mogący mieć znaczenie terapeutyczne, ale o nieudowodnionej skuteczności i niejednoznacznych dowodach naukowych. W odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia neuralgii trójdzielnej nie odniesiono się do wenlafaksyny.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Ból neuropatyczny	
<p>PTBB/PTN 2015 (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><i>Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia bólu neuropatycznego</i></p> <p><i>W leczeniu bólu neuropatycznego udokumentowano skuteczność działania leków należących do następujących grup:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne, • leki przeciwdrgawkowe, • analgetyki opioidowe i tramadol, • leki stosowane zewnętrznie (lidokaina, kapsaicyna), • antagoniści receptora NMDA. <p><i>Należy podkreślić, że udokumentowana skuteczność dotyczy konkretnych leków i dawek. Na podstawie opublikowanych danych określających siłę dowodów ich skuteczności, leki te są dzielone na pierwszego, drugiego i trzeciego wyboru (linii) w leczeniu bólu neuropatycznego (rekomendacje IASP) lub w leczeniu określonych zespołów tego bólu (zalecenia EFNS). Do obecnych na polskim rynku farmaceutycznym leków pierwszego wyboru zaliczyć należą:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • TLPD (amitryptylina, imipramina), • SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Ligandy $\alpha 2\text{-}\delta$ kanału wapniowego (pregabalina, gabapentyna), • 5% lidokaina w plastrach – w obwodowym bólu neuropatycznym o ograniczonej lokalizacji, • Karbamazepina i okskarbazepina – tylko w neuralgii trójdzielnej <p>Leczenie należy zacząć od leku pierwszego wyboru i stopniowo zwiększać jego dawkę, aż do osiągnięcia zadawalającego efektu. W razie braku satysfakcjonującej skuteczności lub wystąpienia objawów niepożądanych można zastosować kolejny lek pierwszego wyboru lub dołączyć go do wcześniej stosowanego leku z innej grupy. Jeśli efekt nadal nie jest zadawalający można stosować leki drugiego i kolejnych wyborów, samodzielnie lub łącznie, w sposób indywidualnie dobrany.</p> <p>W przypadku zdefiniowanych przeciwwskazań czy współistnienia innych chorób lub objawów, a także konieczności stosowania innych leków, leczenie bólu neuropatycznego powinno być również zindywidualizowane. Skuteczność leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego jest często zależna od dawki. (...)</p> <p>Leki przeciwdepresyjne</p> <p>Leki przeciwdepresyjne są wskazane w leczeniu bólu neuropatycznego, a także w sytuacjach, kiedy ból współistnieje z depresją (I poziom wiarygodności wg EBM). Z uwagi na efekt hamujący na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny wzmacniają one działanie zstępującego układu antynocycyptynowego, wykazując synergizm działania w szczególności z analgetykami opioidowymi. Oprócz potencjalizacji analgezji opioidowej wykazują także działanie zmniejszające napięcie mięśni oraz działają przeciwłękowo, szczególnie te, które hamują wychwyt zwrotny serotoniny.</p> <p>Udokumentowane działanie w leczeniu bólu neuropatycznego mają TLPD (amitryptylina, dezipramina, imipramina, nortryptylina) oraz SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna).</p> <p>Leki przeciwdrgawkowe</p> <p>Mechanizm działania tej grupy leków polega na hamowaniu nadpobudliwości neuronów, która występuje w bólu neuropatycznym, podobnie jak w padaczce. Leki przeciwdrgawkowe charakteryzują się różną budową chemiczną oraz różnymi efektami farmakodynamicznymi, co ma wpływ na skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego. (...)</p> <p>Ze względu na wysoką skuteczność, jak i na profil bezpieczeństwa w leczeniu bólu neuropatycznego najczęściej stosuje się leki oddziałujące na podjednostkę $\alpha 2\text{-}\delta$ kanału wapniowego, tzn. pregabalinę i gabapentynę (...)</p> <p>Z innych leków przeciwdrgawkowych wykorzystuje się karbamazepinę w leczeniu neuralgii trójdzielnej. W tym wskazaniu, ze względu na wieloletnie doświadczenie jest to lek pierwszego wyboru. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małych dawek podawanych raz lub 2 razy na dobę i stopniowe zwiększanie dawki. W przypadku braku skuteczności lub nasilonych objawów niepożądanych zaleca się stosowanie okskarbazepiny w dawkach od 300 do 3000 mg na dobę. Siła działania 200 mg karbamazepiny odpowiada 300 mg okskarbazepiny. Objawy niepożądane (uszkodzenie wątroby, hiponatremia) okskarbazepiny występują rzadziej niż po karbamazepinie. Lamotrygina, lek hamujący powolne kanały sodowe typu II A wykazuje skuteczność zarówno w bólu neuropatycznym obwodowym, jak i w bólu ośrodkowym (II poziom wiarygodności wg EBM). Lamotrygina potencjalizuje efekt działania karbamazepiny, jednak podczas takiego połączenia nie wolno zapominać o zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Leczenie lamotryginą rozpoczyna się od dawki 50 mg w 1 dniu, następnie zwiększa się dawki o do 100 mg w 2 dniu leczenia i 300 mg w 3 dniu terapii. W 4 dniu podaje się dawkę 400 mg, którą utrzymuje się jako dawkę terapeutyczną.</p> <p>Kwas walproinowy działający zarówno poprzez układ GABAergiczny, jak i poprzez hamowanie kanałów wapniowych i sodowych w neuronie, wykazuje skuteczność w neuropatiach obwodowych, a także w bólach głowy: migrenowym i klastrowym oraz w bólu ośrodkowym (II poziom wiarygodności wg EBM). Dawkowanie rozpoczyna się od dawki 300 mg najlepiej podanej na noc i następnie zwiększa, co 3 dni do maksymalnej dawki 1500 mg/dobę. Najczęstsze działania niepożądane to: sedacja, wypadanie włosów, może także wystąpić hepatotoksyczność, dlatego podczas terapii przewlekłej należy monitorować funkcję wątroby.</p>
<p>NICE 2013, aktualizacja 2018</p> <p>(Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów – Appendix A do pełnej wersji wytycznych ^a</p>	<p>Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia bólów neuropatycznych u dorosłych w placówkach niewyspecjalizowanych w leczeniu bólu:</p> <p>Leczenie wszystkich bólów neuropatycznych (poza neuralgią trójdzielną):</p> <p>Pierwsza linia: amitryptylina, duloksetyna, gabapentyna, pregabalina</p> <p>Druga, trzecia, czwarta linia leczenia: jeden z pozostałych doustnych leków należących do pierwszej linii leczenia, który nie był wcześniej zastosowany.</p> <p>Tramadol należy rozważyć jedynie w przypadku konieczności nagłej terapii ratunkowej</p> <p>Kapsaicynę w kremie należy rozważyć w przypadku zlokalizowanego bólu, u pacjentów pragnących uniknąć leczenia doustnego lub go nietolerujących.</p> <p>Poza placówkami specjalistycznymi (tj. w placówkach niewyspecjalizowanych w leczeniu bólu) nie należy rozpoczynać leczenia następującymi substancjami, dopóki nie zostaną zalecone przez specjalistę: wyciąg z konopii, kapsaicyna w plastrach, lakoamid, lamotrygina, lewetiracetam, morfina, okskarbazepina, topiramata, tramadol (w przypadku długotrwałego stosowania), wenlafaksyna, walpronian sodu.</p> <p>W kwietniu 2018 r. wytyczne zaktualizowano w oparciu o zalecenia MHRA, dodając ostrzeżenie, że walpronian nie może być stosowany w ciąży, a w przypadku kobiet i dziewcząt może być używany jedynie przy braku alternatywnych opcji leczenia i przy stosowaniu metod zapobiegających zajściu w ciążę. Ostrzeżenie to wynika z powodu ryzyka powstania wad rozwojowych i zaburzeń rozwoju dziecka.</p> <p>Siła rekomendacji: sformułowanie użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych wskazuje na</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	pewność, z jaką wydawane jest zalecenie (siła zalecenia). Szczegółowy opis przedstawiono w pełnej wersji raportu. ^a
<p>MayoClinic 2015 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia bólu neuropatycznego</p> <p>Leki rekomendowane obecnie w leczeniu bólu neuropatycznego:</p> <p>Pierwsza linia leczenia: gabapentyna, gabapentyna ER lub enacarbil, pregabalina, duloksetyna lub wenlafaksyna, leki przeciwdepresyjne trójcykliczne (silna rekomendacja).</p> <p>Druga linia leczenia: tramadol (słaba rekomendacja)</p> <p>Trzecia linia leczenia: silne opioidy</p> <p>Nie zaleca się stosowania kanabiodów i walpronianu (słaba rekomendacja).</p> <p>W przypadku stosowania wenlafaksyny zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z nadciśnieniem oraz przyjmujących SSRI lub tramadol. Rekomenduje się kontrolę ciśnienia krwi w trakcie leczenia.</p>
<p>CPS 2014 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia chronicznego bólu neuropatycznego</p> <p>Pierwsza linia: gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina), TCA (amitryptylina, nortryptylina, desipramina) SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna)</p> <p>Druga linia: tramadol, opioidowe leki przeciwbólowe</p> <p>Trzecia linia: kanabiody</p> <p>Czwarta linia: SSRI, inne leki przeciwdrgawkowe (lamotrygina, lakozamid, topiramát, kwasy walproinowy), metadon, lidokaina stosowana miejscowo, inne różnorodne środki farmakologiczne.</p> <p>W przypadku gdy ulga w bólu jest częściowa, ale niewystarczająca przy każdej linii leczenia należy rozważyć stopniowe dodawanie innego leku: lidokainy stosowanej miejscowo (druga linia leczenia neuralgii półpaścowej), metadonu, lamotryginy, lakozamidu, tapentadolu, toksyny botulinowej.</p> <p>Według wytycznych wyniki badań dotyczących stosowania kwasy walproinowego w leczeniu bólu neuropatycznego są niejednoznaczne (powołano się na przegląd Finnerup 2010).^c</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</p> <p>W pierwszej linii leczenia rozważano leki o skuteczności potwierdzonej wysokiej jakości dowodami klinicznymi. Leki rozważane do zastosowania w drugiej i trzeciej linii posiadały dowody naukowe wysokiej jakości, ale wymagały dalszej obserwacji i monitorowania. Leki czwartej linii posiadają przynajmniej jedno badanie RCT świadczące na ich korzyść, ale wymagają dalszych badań.</p>
Neuralgia trójdzielna	
<p>FHS/FNS 2017 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia klasycznej neuralgii trójdzielnej</p> <p>Lamotrygina prawdopodobnie jest skuteczna w leczeniu neuralgii trójdzielnej ale wydaje się, że w mniejszym stopniu niż karbamazepina. Może być zastosowana w przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji karbamazepiny lub okskarmazepiny. Lamotrygina nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu we Francji, ponadto jej stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia skórnych reakcji alergicznych.</p> <p>W wytycznych wspomniano o dwóch otwartych badaniach wykazujących skuteczność lamotryginy: Lunardi 1997 i Canavero 1997. Przywołano także wyniki zaślepionego randomizowanego badania cross-over Zakrzewska 1997 (N=14), porównującego lamotryginę z placebo (oba w terapii skojarzonej z karbamazepiną i/lub fenytoiną), w którym lamotrygina była nieznacznie bardziej skuteczna niż placebo (poziom zaleceń C).</p> <p>Przytoczono również wyniki nierandomizowanego otwartego badania cross-over Shaikh 2011, w którym ulgę w bólu zaobserwowano u 13 pacjentów przyjmujących lamotryginę i 19 pacjentów przyjmujących karbamazepinę.</p> <p>Według wytycznych inne małe otwarte badania sugerują, że pozostałe leki przeciwpadaczkowe (m.in. walpronian) mogą mieć pewien efekt terapeutyczny, jednak proporcja pacjentów z poprawą była niższa niż ta obserwowana w przypadku karbamazepiny (powołano się przy tym na wytyczne AAN/EFNS 2008).</p> <p>Poziom zaleceń: C – zalecenia oparte o badania z niskiego poziomu dowodów naukowych, takie jak badania kliniczno-kontrolne i opisy serii przypadków.</p>
<p>NICE 2013, aktualizacja 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów – Appendix A do pełnej wersji wytycznych^a</p>	<p>Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia bólów neuropatycznych u dorosłych w placówkach niewyspecjalizowanych w leczeniu bólu:</p> <p>Leczenie neuralgii trójdzielnej:</p> <p>Pierwsza linia: karbamazepina</p> <p>W przypadku, gdy leczenie karbamazepiną jest nieefektywne, nietolerowane lub przeciwwskazane, należy rozważyć zasięgnięcie porady w placówce specjalistycznej, wyspecjalizowanej w leczeniu bólu.</p> <p>Siła rekomendacji: sformułowanie użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych wskazuje na pewność, z jaką wydawane jest zalecenie (siła zalecenia). Szczegółowy opis przedstawiono w pełnej wersji raportu^a</p>
<p>PAUNS 2015</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia neuralgii trójdzielnej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>(Unia Arabska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Pierwsza linia leczenia: karbamazepina lub okskarbazepina</p> <p>Druga linia leczenia: baklofen lub lamotrygina</p> <p>Trzecia linia leczenia: lewetiracetam, gabapentyna, pregabalina, topiramát, toksyna botulinowa A</p> <p>Zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia opierają się na bardzo niewielu dowodach naukowych i uwzględniają trzy leki: lamotryginę, baklofen i pimozyd. Każdy z tych leków przebadany był w pojedynczych badaniach i jak wskazują wytyczne AAN/EFNS 2008 może być skuteczny w kontroli bólu u pacjentów z klasyczną neuralgią trójdzielną (poziom zaleceń C).</p> <p>W wytycznych wspomniano również, że w leczeniu neuralgii trójdzielnej podejmuje się także próby zastosowania innych leków, wykazujących ograniczone korzyści, wśród wymienionych leków znalazł się m.in. kwas walproinowy.</p> <p>Poziom zaleceń: w wytycznych przytoczono poziom zaleceń przyjęty przez wytyczne AAN/EFNS 2008 (opisany niżej przy wspomnianych wytycznych).</p>
<p>CPS 2014 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia chronicznego bólu neuropatycznego</p> <p>W wytycznych odniesiono się do neuralgii trójdzielnej, wskazując że lekiem pierwszej linii jest karbamazepina (nie podano informacji o kolejnych liniach leczenia).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</p> <p>W pierwszej linii leczenia rozważano leki o skuteczności potwierdzonej wysokiej jakości dowodami klinicznymi. Leki rozważane do zastosowania w drugiej i trzeciej linii posiadały dowody naukowe wysokiej jakości, ale wymagały dalszej obserwacji i monitorowania. Leki czwartej linii posiadają przynajmniej jedno badanie RCT świadczące na ich korzyść, ale wymagają dalszych badań.</p>
<p>AAN/EFNS 2008^b (USA/Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>W celu kontroli bólu w przebiegu neuralgii trójdzielnej należy zastosować karbamazepinę (poziom rekomendacji A), rozważyć okskarbamazepinę (poziom rekomendacji B), rozważne mogą być także baklofen, lamotrygina i pimozyd (poziom rekomendacji C).</p> <p>Według wytycznych małe otwarte badania sugerują korzyści terapeutyczne związane z zastosowaniem pozostałych leków przeciwpadaczkowych, m.in. walpronianu, jednak nie ma wystarczających dowodów przemawiających za ich skutecznością lub przeciwko.</p> <p>Poziom rekomendacji: A – potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość (lub potwierdzona użyteczność/nieużyteczność) dla danego wskazania w określonej populacji (poziom A rekomendacji wymaga przynajmniej dwóch zgodnych badań klasy I); B – prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (lub prawdopodobnie użyteczne/nieużyteczne) dla danego wskazania w określonej populacji (poziom B rekomendacji wymaga przynajmniej jednego badania klasy I lub dwóch zgodnych badań klasy II; C - możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość (lub możliwa użyteczność/nieużyteczność) dla danego wskazania w określonej populacji (poziom B rekomendacji wymaga przynajmniej jednego badania klasy II lub dwóch zgodnych badań klasy III).</p>

^a <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-4840898221>

^b wytyczne AAN/EFNS 2008 zostały potwierdzone w 2014 r., obecnie są w trakcie aktualizacji (<https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/301>)

^c wg przeglądu Finnerup 2010 walpronian nie ma ustalonej roli w leczeniu bólu neuropatycznego ze względu na to, że trzy badania pochodzące z jednego ośrodka wskazują na jego wysoką skuteczność, podczas gdy w pozostałych trzech nie potwierdzono jego skuteczności. W kontekście niniejszej oceny należy jednak zwrócić uwagę, że wspomniane badanie dotyczyło różnych rodzajów bólów neuropatycznych i tylko jedno dotyczyło wskazania mieszczącego się w obrębie wskazań ocenianych w niniejszym raporcie (Kochar 2005 – neuralgia pólpaścowa) - było to badanie wskazujące na skuteczność walpronianu.

CPS - Canadian Pain Society, EFNS – European Federation of Neurological Societies, NeuPSIG - Neuropathic Pain Special Interest Group, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, ER – lek o przedłużonym uwalnianiu (extended release), TCA – antydepresant trójpierścieniowy

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 27.06.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych lamotryginy, kwasu walproinowego i wenlafaksyny stosowanego w neuralgiach i neuropatiach twarzy:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych: lamotrigine, valproic, valproate, venlafaxine.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianych produktów leczniczych w analizowanych wskazaniach.

Według G-BA 2018 lamotrygina jest refundowana w Niemczech we wskazaniu pozarejestryjnym związanym z bólem neuropatycznym, jednakże jest to ból ośrodkowy po udarze mózgu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny). Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 21 czerwca 2018 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.3.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	Chorzy z neuropatią lub neuralgią w obrębie twarzy
Interwencja	Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna
Komparatory	nie ograniczono
Punkty końcowe	nie ograniczono
Typ badań	- badania RCT dostępne w formie pełnotekstowej - liczebność pacjentów ≥ 10
Inne kryteria	- opracowania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - badania przeprowadzone u ludzi.

7.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono opracowania pierwotne (5 badań RCT), z czego do opisu 3 wykorzystano dodatkowo opracowania wtórne (5 przeglądów systematycznych):

- 2 badania RCT odnoszące się do stosowania lamotryginy u pacjentów z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego: Zakrzewska 1997 (w oparciu o przegląd systematyczny Wiffen 2013a) oraz Rustagi 2013;
- 1 badanie RCT odnoszące się do stosowania kwasu walproinowego u pacjentów z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego: Desai 1991;
- 1 badanie RCT odnoszące się do stosowania kwasu walproinowego u pacjentów z neuralgią półpaścową: Kochar 2005 (w oparciu o przeglądy systematyczne Gill 2011 oraz Vargas-Espinosa 2012);
- 1 badanie RCT odnoszące się do stosowania wenlafaksyny u pacjentów z atypowym bólem twarzy: Forssell 2004 (w oparciu o przeglądy systematyczne Martin 2012 oraz Gallagher 2015).

7.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 8. Skrókowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Lamotrygina			
<p>Zakrzewska 1997 (w oparciu o przegląd systematyczny Wiffen 2013a) <u>Źródło finansowania:</u> Glaxo-Wellcome R and D</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe - dwuramiennie - RCT typu <i>crossover</i> - podwójnie zaślepienie - hipoteza: brak informacji - okres obserwacji: 4 tyg. i 3 dni (dwa 2-tygodniowe okresy leczenia rozdzielone 3-dniowym okresem <i>washout</i>, tj. przerwą pomiędzy poszczególnymi terapiami w celu eliminacji z organizmu działającej substancji czynnej) - interwencja: LAM (lamotrygina) lub PLC (placebo) dodane zostały do istniejącego schematu terapeutycznego (karbamazepina lub fenytoina lub oba jednocześnie) <u>Schemat leczenia:</u> 1 dzień: LAM 50 mg 2 dzień: LAM 100 mg 3 dzień: LAM 200 mg 4-14 dzień: LAM 400 mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego; - stwierdzone paroksyzmy bólu w obrębie nerwu trójdzielnego występujące przez co najmniej 3 kolejne dni przed rozpoczęciem badania; <p><u>Liczba pacjentów (N=14):</u> LAM/PLC: 6 PLC/LAM: 8</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia/zmniejszenia bólu w skategoryzowanej skali (m.in. występowanie paroksyzmów, natężenie bólu, stopień zmniejszenia bólu) - ocena ogólna (tj. znacznie lepiej, lepiej, bez zmian, gorzej, znacznie gorzej) - profil bezpieczeństwa
<p>Rustagi 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jednoośrodkowe - dwuramiennie - RCT typu <i>crossover</i> - brak zaślepienia - hipoteza: założono porównywalne działanie analizowanych interwencji - okres obserwacji: 14 tyg. (dwa 6-tygodniowe okresy leczenia rozdzielone 2-tygodniowym okresem <i>washout</i>) - okres <i>follow-up</i>: 6 m-cy - interwencja: LAM lub PGB (pregabalina) stosowane były jednocześnie z CBZ (karbamazepina) <u>Schemat leczenia:</u> CBZ*: 600 mg/dzień podzielone na 3 dawki (stała dawka przez cały okres obserwacji) 1 tydz.: LAM 50 mg BD/ PGB 75 mg BD 2 tydz.: LAM 100 mg BD/ PGB 150 mg BD 3-5 tydz.: LAM 200 mg BD/ PGB 300 mg BD *CBZ stosowana była przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia LAM lub PGB. Na 1 tydz. przed randomizacją pacjenci oceniali stopień nasilenia bólu w celu późniejszego porównania do wyników uzyskanych stosując LAM lub PGB 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego w wieku 18-65 lat <p><u>Liczba pacjentów (N=22):</u> LAM/PGB: 11 PGB/LAM: 11</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ogólna ocena bólu - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kwas walproinowy			
Desai 1991 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	- jednośrodkowe - 4 ramiona - RCT - podwójnie zaślepione - hipoteza: brak informacji - okres obserwacji: 10 dni (<i>follow-up</i> : 90 dni) - interwencja: <u>Grupa A:</u> CBZ (600-900 mg/dzień) + PLC + PLC <u>Grupa B:</u> PLC + VAL (kwas walproinowy) (800-1600 mg/dzień) + PLC <u>Grupa C:</u> PLC + PLC + BCL (baklofen) (25-75 mg/dzień) <u>Grupa D:</u> CBZ + VAL + BCL	- pacjenci z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego <u>Liczba pacjentów (N=40):</u> po 10 pacjentów w każdej grupie	- procentowa redukcja ataków bólu mierzona 10-tego dnia obserwacji
Kochar 2005 (w oparciu o przeglądy systematyczne Gill 2011 oraz Vargas-Espinosa 2012) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	- jednośrodkowe - dwuramienne - RCT - podwójnie zaślepione - hipoteza: brak informacji - okres obserwacji: 8 tyg. - interwencja: <u>Grupa A:</u> VAL: 1000 mg/dzień <u>Grupa B:</u> PLC	- pacjenci z neuralgią półpaścową <u>Liczba pacjentów (N=45):</u> VAL: 23 PLC: 22	- ocena natężenia bólu w skalach SF-MPQ, VAS, PPI, Likert - ogólna ocena bólu - profil bezpieczeństwa
Wenlafaksyna			
Forsell 2004 (w oparciu o przeglądy systematyczne Martin 2012 oraz Gallagher 2015) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Helsinki University Central Hospital Research Fund	- jednośrodkowe - dwuramienne - RCT typu <i>crossover</i> - podwójnie zaślepione - hipoteza: brak informacji - okres obserwacji: 10 tyg. (dwa 4-tygodniowe okresy leczenia rozdzielone 2-tygodniowym okresem <i>washout</i> , tj. przerwą pomiędzy poszczególnymi terapiami w celu eliminacji z organizmu działającej substancji czynnej) - interwencja: <u>Pierwszy okres badania:</u> VEN (wenlafaksyna) 37,5mg/dzień vs PLC (placebo) <u>Drugi okres badania:</u> VEN 37,5 mg dwa razy dziennie vs PLC	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z atypowym bólem twarzy; - intensywność bólu określona na min. 3 w skali oceny numerycznej od 0 do 10; - brak stwierdzonej choroby serca, nerek lub wątroby <u>Liczba pacjentów (N=30):</u> VEN/PLC: 15 PLC/VEN: 15	- zmiana średniego natężenia bólu w porównaniu do wartości wyjściowej przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki leku - profil bezpieczeństwa

Skróty: **BD** – dwa razy dziennie (*fac. bis die sumendum*); **BCL** – baklofen; **CBZ** – karbamazepina; **LAM** – lamotrygina; **PGB** – pregabalina; **PLC** – placebo; **PPI** – Present Pain Intensity; **RCT** – randomizowane badanie kliniczne; **SF-MPQ** – kwestionariusz bólu McGilla (*ang. Short-Form McGill Pain Questionnaire*); **VAL** – kwas walproinowy; **VAS** – wizualna skala analogowa (*ang. visual analog scale*); **VEN** – wenlafaksyna

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

➤ LAMOTRYGINA

Zakrzewska 1997 (w oparciu o przegląd systematyczny Wiffen 2013a)

W badaniu przedstawiono wyniki dotyczące stosowania lamotryginy u pacjentów z oporną na leczenie neuralgią nerwu trójdzielnego w wieku 44-75 (średnia 60 lat). Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść LAM względem PLC w ogólnej ocenie bólu ($p=0,025$). 7 pacjentów stosujących LAM ($n=14$) oceniło swój stan jako „znacznie lepszy”, natomiast w grupie PLC tylko 1 pacjent ($n=14$). Żaden z pacjentów stosujących LAM nie ocenił swojego stanu zdrowia jako „gorszy”, podczas gdy u pacjentów stosujących PLC zgłoszono 4 takie przypadki.

Zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach: LAM=7 ($n=13$); PLC=7 ($n=14$). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy (LAM=5; PLC=1) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (LAM=8; PLC=3). W żadnej z badanych grup nie stwierdzono występowania wysypki.

Rustagi 2013

Zarówno lamotrygina (LAM), jak i pregabalina (PGB) były istotnie statystycznie skuteczniejsze w redukcji nasilenia bólu względem karbamazepiny (CBZ) ($p<0,0001$), aczkolwiek nie zaobserwowano IS różnic w ocenie skuteczności między LAM a PGB. Po okresie *follow-up* trwającym 6 miesięcy, całkowitą poprawę w redukcji nasilenia bólu uzyskało 2 pacjentów stosujących LAM oraz 4 pacjentów stosujących PGB, natomiast częściową poprawę – 4 pacjentów stosujących LAM oraz 6 stosujących PGB. Trzech pacjentów stosujących LAM zgłosiło nawrót ostrych objawów.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących LAM były nudności, wymioty, dyzartia oraz utrata koncentracji, natomiast u dwóch pacjentów odnotowano wysypkę. W grupie stosującej PGB najczęściej zgłaszano zawroty głowy, nudności, obrzęk obwodowy, bóle mięśni, przyrost masy ciała oraz senność.

➤ KWAS WALPROINOWY

Desai 1991

W randomizowanym badaniu Desai 1991 oceniano procentową redukcję ataków bólu mierzoną 10-tego dnia obserwacji w populacji osób w wieku 30-60 lat z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego.

Tabela 9. Wyniki badania Desai 1991

Grupa*	n/N	Redukcja ataków bólu mierzona 10-tego dnia obserwacji (n)			
		100%	76-99%	50-75%	<50%
A	10/40	-	-	2	8
B	10/40	3	1	4	2
C	10/40	2	3	2	3
D	10/40	8	2	-	-

* Grupa A – karbamazepina; **Grupa B – kwas walproinowy**; Grupa C – baklofen; Grupa D – karbamazepina, kwas walproinowy i baklofen

Jak wynika z powyższej tabeli w grupie stosującej kwas walproinowy (VAL) u 3 pacjentów zaobserwowano 100% redukcję ataków bólu, podczas gdy w grupie stosującej karbamazepinę (CBZ) żaden z pacjentów nie uzyskał 100% redukcji. W grupie CBZ najwięcej pacjentów ($n=8$) uzyskało redukcję ataków na poziomie <50%, a w grupie VAL ($n=4$) na poziomie 50-75%. W grupie VAL redukcję ataków mniejszą niż 50% zaobserwowano jedynie u 2 pacjentów. Na podstawie powyższych wyników można wywnioskować, iż VAL jest skuteczniejszy od CBZ. Najlepszy wynik uzyskano w grupie, w której jednocześnie stosowano wszystkie trzy analizowane leki (tj. karbamazepina, kwas walproinowy oraz baklofen) – u ośmiu pacjentów uzyskano 100% redukcję ataków bólowych.

W publikacji nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych technologii lekowych.

Kochar 2005 (w oparciu o przeglądy systematyczne Gill 2011 oraz Vargas-Espinosa 2012)

W publikacji Kochar 2005 badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania walproinianu sodu (stosunek molowy walproinianu sodu do kwasu walproinowego wynosi 1:1, w związku z czym są to substancje tożsame) u pacjentów z neuralgią półpaścową (średnia wieku badanych 57 lat). Po 8 tygodniach leczenia w grupie stosującej VAL (walproinian sodu) u 13 pacjentów odnotowano redukcję bólu o co najmniej 50% (N=22, 57%), natomiast w grupie PLC (placebo) jedynie u 2 pacjentów (N=18, 8,7%). Istotną statystycznie różnicę na korzyść VAL względem PLC odnotowano dla oceny natężenia bólu mierzonego w skali VAS ($p < 0,0001$).

Działania niepożądane raportowane w badaniu w grupie otrzymującej VAL (nie przedstawiono informacji dotyczących grupy stosującej PLC) wystąpiły u 3 pacjentów i były to: nudności, zawroty głowy, senność oraz zmiana apetytu, które stopniowo ustępowały po 3-5 dniach. U jednego pacjenta konieczne było odstawienie leku ze względu na wystąpienie ciężkiego zawrotu głowy po 10-ciu dniach leczenia.

➤ WENLAFAKSYNA**Forsell 2004 (w oparciu o przeglądy systematyczne Martin 2012 oraz Gallagher 2015)**

Autorzy publikacji badali wpływ wenlafaksyny w dawce 37,5 mg stosowanej raz lub dwa razy dziennie, przez okres 10 tygodni u 30 pacjentów z atypowym bólem twarzy w wieku 38-66 lat (mediana 52 lata). Natężenie oraz łagodzenie bólu mierzono za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) i skali słownej VRS (ang. *verbal rating scale*). Istotną statystycznie różnicę na korzyść wenlafaksyny względem placebo odnotowano jedynie dla wyniku dotyczącego złagodzenia bólu mierzonego w skali VRS ($p = 0,01$). W badaniu podano także informację, iż ilość stosowanych przez pacjentów tzw. leków ratunkowych (leki stosowane dodatkowo, w razie nasilenia dolegliwości bólowych u pacjenta, ang. *escape drugs*) była istotnie statystycznie wyższa podczas ostatniego tygodnia każdego z okresów leczenia w grupie placebo względem grupy stosującej wenlafaksynę ($p = 0,014$).

Zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach, aczkolwiek odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wenlafaksyny w nasileniu działań niepożądanych mierzonych w skali VAS: suchość w ustach ($p = 0,033$) oraz potliwość ($p = 0,002$).

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, w których substancją czynną jest:

➤ Lamotrygina

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy, wysypka skórna, senność, ataksja, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty. W specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku zawarto informacje o możliwości wystąpienia ciężkich postaci wysypki skórnej, klinicznego nasilenia choroby i ryzyka samobójstwa oraz zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej produktów hormonalnych.

➤ Kwas walproinowy

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból brzucha; nudności; wymioty; hiperamonemia bez objawów zaburzeń czynności wątroby, niewymagająca przerwania leczenia; hiperamonemia z objawami towarzyszącymi. W specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku zawarto informacje o możliwości wystąpienia szkodliwego wpływu na płód, a także o bardzo częstym zwiększaniu masy ciała, które może być znaczne i postępujące. Dodatkowo zwrócono uwagę, iż podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne badania czynności wątroby.

➤ Wenlafaksyna

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zawroty głowy, ból głowy, nudności, suchość w ustach, nadmierne pocenie się (w tym poty nocne), zaparcia, astenia, bezsenność, nerwowość, senność, brak orgazmu, zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji lub orgazmu. W specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku zawarto informacje o możliwości wystąpienia myśli samobójczych, zagrażającego życiu stanu nazywanego zespołem serotoninowym, rozszerzenia źrenic, podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, akatyzi i niepokoju psychoruchowego. W przypadku terapii długoterminowej należy okresowo dokonywać pomiaru stężenia cholesterolu w surowicy.

Pozostałe publikacje

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeglądzie systematycznym Tentolouris-Piperas 2018 dotyczącym działań niepożądanych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego,

stosowanie lamotryginy lub okskarbamazepiny wiąże się z mniejszym ryzykiem negatywnego wpływu na pamięć w porównaniu do innych leków: karbamazepiny, gabapentyny, pregabaliny. Z kolei w przeglądzie Cochrane Collaboration – Wiffen 2013, opisującym leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu bólów neuropatycznych i fibromialgii, zwrócono uwagę na częstsze występowanie ciężkiej wysypki skórnej u pacjentów w przypadku stosowania lamotryginy.

W przypadku kwasu walproinowego odnaleziono dwa dokumenty (przegląd systematyczny Finnerup 2015 oraz raport MHRA z 2017 roku), w których odniesiono się do profilu bezpieczeństwa kwasu walproinowego. W publikacji Finnerup 2015 dotyczącej farmakoterapii stosowanej w bólach neuropatycznych u dorosłych zwrócono uwagę na hepatotoksyczne oraz teratogenne właściwości kwasu walproinowego, a także zwiększone ryzyko zapalenia trzustki. Raport MHRA z 2017 roku dotyczący bezpieczeństwa kobiet stosujących kwas walproinowy również odniósł się do negatywnego wpływu tej substancji leczniczej na prawidłowy rozwój płodu – istnieje bardzo duże ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych takich jakich obniżona inteligencja czy też zaburzenia należące do spektrum autystycznego.

W publikacji Gilron 2015 opisującej zasady diagnozy i postępowania terapeutycznego w bólach neuropatycznych, odnaleziono informację dotyczącą stosowania wenlafaksyny. Zwrócono uwagę na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz zalecono monitorowanie ciśnienia tętniczego.

7.2.3. Komentarz Agencji

W celu przedstawienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych substancji terapeutycznych w leczeniu neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy do przeglądu systematycznego włączono 5 randomizowanych badań klinicznych (Zakrzewska 1997, Rustagi 2013, Desai 1991, Kochar 2005, Forssell 2004), z czego do opisu 3 wykorzystano dodatkowo 5 opracowań wtórnych (Wiffen 2013a, Gill 2011, Vargas-Espinosa 2012, Martin 2012, Gallagher 2015). We wszystkich badaniach brali udział dorośli pacjenci (>18 r.ż.), u których oceniano stopień nasilenia/redukcji bólu mierzony (w zależności od badania) w skalach: ogólnej (tj. znacznie lepiej, lepiej, bez zmian, gorzej, znacznie gorzej), SF-MPQ (kwestionariusz bólu McGilla), VAS (wizualna skala analogowa), VRS (skala słowna), PPI (ang. Present Pain Intensity), Likerta (pięciosstopniowa skala oceniająca stopień akceptacji danego stanu), a także jako procentową redukcję ataków bólu.

W badaniach oceniających lamotryginę porównywano jej skuteczność z placebo (Zakrzewska 1997) oraz z pregabaliną lub karbamazepiną (Rustagi 2013) u pacjentów z oporną na leczenie karbamazepiną neuralgią nerwu trójdzielnego. W obu badaniach zaobserwowano IS różnice na korzyść lamotryginy: względem placebo w ogólnej ocenie bólu ($p=0,025$) oraz względem karbamazepiny w redukcji nasilenia bólu ($p<0,0001$). Skuteczność kwasu walproinowego oceniano w populacji pacjentów z oporną na leczenie neuralgią nerwu trójdzielnego w porównaniu do m.in. karbamazepiny (Desai 1991) oraz u pacjentów z neuralgią półpaścową w porównaniu do placebo (Kochar 2005). W pierwszym przypadku nie badano istotności statystycznej wyników, aczkolwiek wskazują one na wyższą skuteczność kwasu walproinowego względem karbamazepiny: w grupie stosującej kwas walproinowy u 3 pacjentów zaobserwowano 100% redukcję ataków bólu, podczas gdy w grupie stosującej karbamazepinę żaden z pacjentów nie uzyskał 100% redukcji. W badaniu Kochar 2005 istotną statystycznie różnicę na korzyść VAL względem PLC odnotowano dla oceny natężenia bólu mierzonego w skali VAS ($p<0,0001$). Informacje dotyczące skuteczności wenlafaksyny odnaleziono tylko w jednym badaniu (Forssell 2004) porównujące ją z placebo w grupie pacjentów z atypowym bólem twarzy. Istotną statystycznie różnicę na korzyść wenlafaksyny odnotowano punktu końcowego dotyczącego złagodzenia bólu mierzonego w skali VRS ($p=0,01$). Podsumowując powyższe wyniki, można stwierdzić, że lamotrygina, kwas walproinowy oraz wenlafaksyna wykazują skuteczność z redukcji bólu w neuralgiach i neuropatiach w obrębie twarzy. Należy jednak podkreślić, że włączone do analizy badania cechują się pewnymi ograniczeniami. Analizowane wskazanie jest dość ogólne, w związku z czym odnalezione badania nie odnoszą się do neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy jako takich, a do poszczególnych ich rodzajów. Warto więc zwrócić uwagę, iż populacja włączana do badań różniła się pod kątem zdiagnozowanych jednostek chorobowych. U pacjentów diagnozowano oporną na leczenie neuralgię nerwu trójdzielnego (Zakrzewska 1997, Rustagi 2013, Desai 1991), atypowy ból twarzy (Forssell 2004) czy też neuralgię półpaścową (Kochar 2005). W związku z czym, mimo oceniania tożsamy punktów końcowych, tj. dot. redukcji/nasilenia bólu, oraz uzyskania wyników potwierdzających skuteczność analizowanych substancji leczniczych, należy mieć na uwadze powyższe ograniczenie dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów. Badania cechowała także mała liczebność próby (maksymalnie 45 chorych) oraz możliwość stosowania leków wspomagających, tzw. *escape drugs* w przypadku nasilenia dolegliwości bólowych pacjenta, co może zaburzać ostateczny wynik. W części badań zastosowano *crossover* (Zakrzewska 1997, Rustagi 2013, Forssell 2004), co także ogranicza wiarygodność wyników.

Podczas stosowania lamotryginy najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Zakrzewska 1997) oraz nudności, wymioty, utrata koncentracji (Rustagi 2013). Podobnie w przypadku kwasu walproinowego najczęściej zgłaszano nudności i zawroty głowy, a także senność i zmianę apetytu (Kochar 2005). W przypadku wenlafaksyny raportowano suchość w ustach i potliwość (Forssell 2004). Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych są zbieżne z działaniami niepożądanymi przedstawionymi w charakterystykach produktów leczniczych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia ciężkiej wysypki w przypadku stosowania lamotryginy, zaburzeń neurologicznych u płodu w przypadku stosowania kwasu walproinowego oraz możliwość wystąpienia nadciśnienia w przypadku stosowania wenlafaksyny.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 10. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 dla leków zawierających lamotryginę, kwas walproinowy i wenlafaksynę

Substancja czynna	Lamotriginum	Acidum valproicum, natrii valporas	Venlafaxinum
Nazwy handlowe	Epitrigine, Lamilept, Lamitrin, Lamitrin S, Lamotrigine Farmax, Lamotrix, Symba, Verpin	<u>Grupa limitowa 161.1:</u> Convulex kaps., Convulex syrop, Depakine syrop <u>Grupa limitowa 161.2:</u> Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, ValproLEK, Absenor, Convival Chrono	Alventa, Axyven, Efectin ER, Efevelon SR, Faxigen XL, Faxolet ER, Lafactin, Olwexya, Oriven, Prefaxine, Symfatin ER, Velafax, Velaxin ER, Venlafaxine Bluefish XL, Venlectine
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym		
Poziom odpłatności	Ryczałt	Ryczałt, bezpłatny do limitu	30%
Grupa limitowa	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne 163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne
Zakres wskazań objętych refundacją	Choroba afektywna dwubiegunowa Padaczka	Padaczka (ryczałt) Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (bezpłatny do limitu)	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	brak	Bólowa polineuropatia cukrzycowa

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. 2018.32), leki zawierające lamotryginę, kwas walproinowy lub wenlafaksynę są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli (szczegółowe informacje dotyczące kosztów produktów leczniczych zostały przedstawione w rozdz. 11.2). Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach, tj. leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.

8.2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. 2018.32) aktualnie refundowane produkty lecznicze to:

- we wskazaniach: neuralgia, ból neuropatyczny – amitryptylina (grupa limitowa „183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe, odpłatność: 30%);
- we wskazaniach: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL – karbamazepina (grupa limitowa „159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – karbamazepina – stałe postacie farmaceutyczne”, odpłatność: ryczałt);
- we wskazaniach: neuralgia popółpaścowa przewlekła – fentanylum (grupa limitowa „152.4, Opioidowe leki przeciwbólne – postacie do stosowania przezskórnego”, odpłatność: ryczałt); morphinum (grupy limitowe „149.1, Opioidowe leki przeciwbólne – morfina do podawania doustnego – postacie o przedłużonym uwalnianiu” oraz „149.3, Opioidowe leki przeciwbólne – morfina do podawania doustnego – postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu”, odpłatność: ryczałt); oksykodon (grupa limitowa „150.1, Opioidowe leki przeciwbólne – oksykodon”, odpłatność: ryczałt);
- we wskazaniach: neuropatia zapalna – mycophenolas mofetil (grupa limitowa „134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne”, odpłatność: ryczałt);
- we wskazaniach: neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina – Barrego) – prednizon (grupa limitowa „82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison”, odpłatność: ryczałt).

8.3. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. dr. hab. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, czas stosowania ocenianych leków zależy od nasilenia objawów klinicznych, a dolegliwości mają charakter przewlekły. W związku z powyższym analitycy Agencji postanowili przedstawić maksymalne wydatki jakie poniesie płatnik publiczny w rocznym horyzoncie czasowym, przyjmując że dany lek stosowany jest codziennie przez rok. W oparciu o stanowisko eksperta klinicznego, zapisy ChPL oraz wytyczne kliniczne przyjęto następujące dawkowanie: lamotrygina 400 mg/dobę, w przypadku kwasu walproinowego/walproinianu sodu – 800 mg/dobę, wenlafaksyna – 225 mg/dobę. Wielkość populacji oszacowano w oparciu o maksymalne wartości oszacowane przez eksperta klinicznego, tj. 461 chorych z neuralgią w obrębie twarzy oraz 77 chorych z neuropatią w obrębie twarzy, co daje łącznie 538 chorych rocznie. Prawdopodobny odsetek pacjentów stosujących daną substancję przyjęto w oparciu o dane NFZ dotyczące refundacji LAM, VALP i VEN u pacjentów z rozpoznaniem G50.0, G50.1, G52.1, G53.0 (patrz Rozdz. 3.2). Przedstawiono dwa warianty obliczeń: przy przyjęciu średniego kosztu dziennej terapii ważonego liczbą zrefundowanych poszczególnych opakowań preparatów zawierających daną substancję czynną oraz ważonego liczbą zrefundowanych DDD. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Oszacowania wydatków płatnika publicznego – wariant maksymalny

	LAM	VALP	VEN
A. Liczebność populacji ^a	neuralgia w obrębie twarzy: 1537 neuropatia w obrębie twarzy: 384		

B. Maksymalny odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, wskazany przez ekspertów	neuralgia w obrębie twarzy: 30% neuropatia w obrębie twarzy: 20%		
C. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana (A*B)	neuralgia w obrębie twarzy: 461 neuropatia w obrębie twarzy: 77		
D. Łączna liczebność populacji docelowej, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana	538		
E. Dawkowanie	400 mg/dobę	800 mg/dobę	225 mg/dobę
F. Okres leczenia	Rok (365,25 dnia)		
G. Średni koszt dziennej terapii^b (Obwieszczenie MZ z dn. 26.04.2018) - perspektywa płatnika publicznego	A (waż. opak): 2,73 zł B (waż. DDD): 3,13 zł	A (waż. opak): 0,88 zł B (waż. DDD): 0,90 zł	A (waż. opak): 1,32 zł B (waż. DDD): 1,31 zł
H. Średni koszt rocznej terapii jednego pacjenta (E*F*G)	A: 995,47 zł B: 1144,10 zł	A: 321,77 zł B: 328,19 zł	A: 482,43 zł B: 478,24 zł
I. Łączne wydatki płatnika publicznego (D*H) przy założeniu refundowania danej substancji u wszystkich pacjentów	A: 535 561 zł B: 615 528 zł	A: 173 111 zł B: 176 565 zł	A: 259 546 zł B: 257 291 zł
J. Prawdopodobny odsetek pacjentów stosujących daną substancję^c	17%	30%	53%
K. Łączne wydatki płatnika publicznego (I*K)	A: 91 045 zł B: 104 640 zł	A: 51 933 zł B: 52 969 zł	A: 137 559 zł B: 136 364 zł
	A: 280 537 zł B: 293 973 zł		

^a maksymalne szacunki dot. wielkości populacji wnioskowanej (rozdz. 3.2)

^b średni koszt substancji czynnej szacowany w oparciu o preparaty w postaci tabletek/kapsulek; w przypadku kw. walproinowego/walpronianu sodu koszt oszacowano jako średnią arytmetyczną średniego kosztu preparatów zawierających kw. walproinowy, preparatów zawierających kw. walproinowy i walpronian sodu oraz preparatów zawierających walpronian sodu

^c prawdopodobny odsetek pacjentów stosujących daną substancję oszacowano w parciu o dane NFZ przekazane pismem znak DGL.036.28.2018, 2018.36113.MB z dnia 28.06.2018 r. dotyczące refundacji LAM, VALP i VEN u pacjentów z rozpoznaniami G.50.0, G50.1, G52.1, G53.0

Maksymalne roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ocenianych substancji czynnych we wskazaniu neuralgia i neuropatia w obrębie twarzy mogą wynieść od 281 do 294 tys. zł (w zależności od tego czy średnią cenę ocenianych substancji ważono liczbą zrefundowanych opakowań czy liczbą zrefundowanych DDD).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania opracowania w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla substancji czynnych: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna stosowanych w leczeniu neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.

Oceniane substancje czynne nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Analizowany problem zdrowotny określa się następującymi kodami wg ICD-10: G.50 - Zaburzenia nerwu trójdzielnego, G52.1 - Zaburzenia nerwu językowo-gardłowego, G53.0 - Nerwoból po przebytych półpaścu.

Alternatywne technologie medyczne

Spośród leków przeciwpadaczkowych do stosowania doustnego, do których należą oceniane lamotrygina i kwas walproinowy, obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach jako we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją, finansowana jest karbamazepina (we wskazaniach: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL), a spośród leków przeciwdepresyjnych, do których należy oceniana wenlafaksyna, finansowana jest amitryptylina (we wskazaniu: neuralgia; ból neuropatyczny).

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono 5 randomizowanych badań klinicznych, z czego do opisu 3 wykorzystano dodatkowo 5 opracowań wtórnych. We wszystkich badaniach brali udział dorośli pacjenci (>18 r.ż.), u których oceniano stopień nasilenia/redukcji bólu. W badaniach oceniających lamotryginę porównywano zaobserwowano IS różnice na korzyść lamotryginy: względem placebo w ogólnej ocenie bólu ($p=0,025$) oraz względem karbamazepiny w redukcji nasilenia bólu ($p<0,0001$). Skuteczność kwasu walproinowego oceniano w jednym z badań w porównaniu do m.in. karbamazepiny oraz w drugim badaniu w porównaniu do placebo. W pierwszym przypadku nie badano istotności statystycznej wyników, aczkolwiek wskazują one na wyższą skuteczność kwasu walproinowego względem karbamazepiny. W drugim przypadku istotną statystycznie różnicę na korzyść kwasu walproinowego względem placebo odnotowano dla oceny natężenia bólu mierzonego w skali VAS ($p<0,0001$). Informacje dotyczące skuteczności wenlafaksyny odnaleziono tylko w jednym badaniu – istotną

statystycznie różnicę na korzyść wenlafaksyny odnotowano dla punktu końcowego dotyczącego złagodzenia bólu mierzonego w skali VRS ($p=0,01$). Podsumowując powyższe wyniki, można stwierdzić, że lamotrygina, kwas walproinowy oraz wenlafaksyna wykazują skuteczność z redukcji bólu w neuralgiach i neuropatiach w obrębie twarzy. Należy jednak podkreślić, że włączone do analizy badania cechują się pewnymi ograniczeniami. Analizowane wskazanie jest dość ogólne, w związku z czym odnalezione badania nie odnoszą się do neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy jako takich, a do poszczególnych ich rodzajów: oporna na leczenie neuralgia nerwu trójdzielnego, atypowy ból twarzy czy też neuralgia półpaścowa. W związku z czym, mimo oceniania tożsamy punktów końcowych, tj. dotyczących redukcji/nasilenia bólu, oraz uzyskania wyników potwierdzających skuteczność analizowanych substancji leczniczych, należy mieć na uwadze powyższe ograniczenie. Badania cechowała także mała liczebność próby (maksymalnie 45 chorych), możliwość stosowania leków wspomagających, tzw. *escape drugs*, a w części badań zastosowano *crossover*, co także ogranicza wiarygodność wyników.

Analiza bezpieczeństwa

Podczas stosowania lamotryginy najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zawroty głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, utrata koncentracji. Podobnie w przypadku kwasu walproinowego najczęściej zgłaszano nudności i zawroty głowy, a także senność i zmianę apetytu. W przypadku wenlafaksyny raportowano suchość w ustach i potliwość. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych są zbieżne z działaniami niepożądanymi przedstawionymi w charakterystykach produktów leczniczych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia ciężkiej wysypki w przypadku stosowania lamotryginy, zaburzeń neurologicznych u płodu w przypadku stosowania kwasu walproinowego oraz możliwość wystąpienia nadciśnienia w przypadku stosowania wenlafaksyny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przy założeniu, że docelowa populacja chorych wyniesie 538 chorych rocznie oraz że pacjenci przyjmują oceniane leki codziennie przez cały rok, maksymalne roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ocenianych substancji czynnych we wskazaniu neuralgia i neuropatia w obrębie twarzy mogą wynieść od 281 do 294 tys. zł.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnalezione wytyczne dotyczące bólu neuropatycznego nie odnoszą się do bólów zlokalizowanych w obrębie twarzy, poza wyodrębnieniem osobnych wytycznych dla neuralgii trójdzielnej. W większości odnalezionych wytycznych przedstawiono generalne zalecenia dla wszystkich bólów neuropatycznych.

Przy leczeniu bólu neuropatycznego lamotrygina jest rekomendowana w czwartej i dalszych liniach przez brytyjskie wytyczne NICE 2010 (aktualizacja 2018), kanadyjskie CPS 2014, polskie wytyczne PTBB/PTN 2015. Wenlafaksyna w większości odnalezionych wytycznych zalecana jest już w pierwszej linii leczenia, jedynie w brytyjskich wytycznych NICE 2010 (aktualizacja 2018) dopiero powyżej czwartej linii leczenia po zasięgnięciu porady w placówkach wyspecjalizowanych w leczeniu bólu. Kwas walproinowy jest wspomniany jako potencjalny lek do stosowania w bólach neuropatycznych w wytycznych PTBB/PTN 2015, a wytyczne NICE 2010 (aktualizacja 2018) sytuują go powyżej czwartej linii leczenia po zasięgnięciu porady w placówkach wyspecjalizowanych w leczeniu bólu. Natomiast wg CPS 2014 wyniki dotyczące skuteczności kwasu walproinowego są niejednoznaczne, a wytyczne MayoClinic 2015 nie zalecają jego stosowania w leczeniu bólów neuropatycznych.

Większość wytycznych dotyczących leczenia neuralgii trójdzielnej wskazuje lamotryginę jako lek możliwy do zastosowania w drugiej linii leczenia. Kwas walproinowy jest wspomniany jako lek mogący mieć znaczenie terapeutyczne, ale o nieudowodnionej skuteczności i niejednoznacznych dowodach naukowych. W odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia neuralgii trójdzielnej nie odniesiono się do wenlafaksyny.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Desai 1991	Desai, Nimisha; Shah K.; Gandhi I. Baclofen Sodium Valproate Combination in Carbamazepin Resistant Trigeminal Neuralgia-a Double Blind Clinical Trial. <i>Cephalalgia</i> , 1991, 11.11_suppl: 321-322.
Durka-Kęsy	Durka-Kęsy M. Wprowadzenie do neuropatii: www.podyplomie.pl , dostęp internetowy 28.06.2018 r.
Finnerup 2015	Finnerup N. B., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet Neurology</i> , 2015, 14.2: 162-173.
Forssell 2004	Forssell H., et al. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. <i>Journal of orofacial pain</i> , 2004, 18.2.
Gallagher 2015	Gallagher H. C., et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. <i>The Cochrane Library</i> , 2015.
Gill 2011	Gill, Dipender, et al. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. <i>The Cochrane Library</i> , 2011.
IASP 2011	Neuralgia trójdzielną i przewlekły idiopatyczny ból twarzy. <i>International Association for the Study of Pain</i> 2011.
IASP 2013	Neuralgia nerwu językowo-gardłowego. <i>International Association for the Study of Pain</i> 2013.
Kochar 2005	Kochar, D. K., et al. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. <i>Qjm</i> , 2005, 98.1: 29-34.
Martin 2012	Martin W. J. J. M., et al. Efficacy of antidepressants on orofacial pain: a systematic review. <i>International journal of oral and maxillofacial surgery</i> , 2012, 41.12: 1532-1539.
MHRA 2017	Resources to support the safety of girls and women who are being treated with valproate, <i>Patient Safety Alert</i> . MHRA 2017
Rustagi 2014	Rustagi A., et al. Lamotrigine versus pregabalin in the management of refractory trigeminal neuralgia: a randomized open label crossover trial. <i>Journal of maxillofacial and oral surgery</i> , 2014, 13.4: 409-418.
Stępień 2007	Stępień A. Neuralgie i nerwobóle twarzy. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2007, 3.4: 262-271.
Tentolouris-Piperas 2018	Tentolouris-Piperas V., et al. Adverse effects of anti-epileptics in trigeminal neuralgiform pain. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 2018, 137.6: 566-574.
Vargas-Espinosa 2012	Vargas-Espinosa M.L., et al. Antiepileptic drugs for the treatment of neuropathic pain: a systematic review. <i>Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal</i> , 2012, 17.5: e786.
Wiffen 2013	Wiffen P. J., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. status and date: New, published in, 2013, 6.
Wiffen 2013	Wiffen P. J. et al. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. <i>The Cochrane Library</i> , 2013.
Zakrzewska 1997	Zakrzewska J., et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. <i>Pain</i> , 1997, 73.2: 223-230.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAN 2008	Gronseth G., et al. Practice Parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. <i>Neurology</i> , 2008, 71.15: 1183-1190.
AAN/EFNS 2008	Crucchi G., et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. <i>European Journal of Neurology</i> , 2008, 15.10: 1013-1028.
CPS 2014	Moulin D. E., et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. <i>Pain Research and Management</i> , 2014, 19.6: 328-335.
FHS/FNS 2017	Donnet A., et al. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). <i>Revue neurologique</i> , 2017, 173.3: 131.

MayoClinic 2015	Gilron I.; BARON, Ralf; JENSEN, Troels. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2015. p. 532-545.
NICE 2013, aktualizacja 2018	Longson D., et al. Neuropathic pain—pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. <i>NICE clinical guideline</i> , 2013, 173.
NICE 2013, aktualizacja 2018	National Institute For Health And Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.
PAUNS 2015	Al-Quliti K. W. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia: The pharmacological and surgical options. <i>Neurosciences</i> , 2015, 20.2: 107.
PTBB/PTN 2015	Szczudlik A. et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego—część pierwsza. <i>Ból</i> , 2014, 15: 8-18.
Pozostałe publikacje	
ChPL	Charakterystyki następujących produktów leczniczych: Depakine Chrono, Depakine Chronosphere ValproLEK, Absenor, Epirigine, Lamilept, Lamitrin, Lamotrix, Symla, Verpin, Alventa, Axyven, Efectin ER, Faxigen XL, Faxolet ER, Lafactin, Olwexya, Prefaxine, Symfaxin ER, Velafax, Velaxin ER, Venlafaxine Bluefish XL, Venlectine.
G-BA 2018	https://www.g-ba.de/downloads/83-691-485/AM-RL-VI-Off-label-2018-05-24.pdf https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/Sachstandstabelle/_node.html

11. Załączniki

11.1. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających oceniane substancje czynne

Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne dopuszczone do obrotu w Polsce (obwieszczenie Prezesa URPL z dnia 16 kwietnia 2018 r.)

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy			
Epirigine	Lamotriginum	tabletki	50 mg	30 tabl.	Rp	5909990334759	+pharma arzneimittel GmbH	11726	Actavis Group PTC ehf. TjoaPack B.V. Actavis ehf. Balkanpharma-Dupnitsa AD Tjoapack Netherlands BV Specifar S.A.	IS NL IS BG NL GR			
			100 mg			5909990334766		11724					
25 mg			30 tabl. 42 tabl.	5909990038701 5909990038732		Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	12686	Teva UK Ltd. Pharmachemie B.V.	GB NL				
50 mg				5909990038565 5909990038572			12687						
100 mg			30 tabl. 42 tabl. 56 tabl. 60 tabl. 90 tabl.	5909990038480 5909990038497 5909990038503 5909990038541 5909990038558		12688							
Lamitrin						25 mg	14 tabl. 21 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 100 tabl.		5909990691227 5909990422326 5909990690541 5909990354818 5909990422289 5909990691234 5909990354825 5909990691241	GlaxoSmithKline Export Ltd	3548	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	PL
						50 mg			5909990691258 5909990690558 5909990346219 5909990422333 5909990346226 5909990691265 5909990690565 5909990691272		3462		
									100 mg	5909990690572	3463		

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
Lamitrin S		tabletki do rozgryzania i żucia/do sporządzania zawiesiny	2 mg	30 tabl.		5909990346318 5909990690589 5909990691289 5909990691296 5909990346325 5909990691302 5909990690596 5909990691326			Pharmaceuticals S.A. Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG	DE
			5 mg	10 tabl. 14 tabl. w blistrze 28 tabl. w blistrze 30 tabl. w blistrze 42 tabl. w blistrze 50 tabl. 56 tabl. w blistrze 14 tabl. w butelce 28 tabl. w butelce 30 tabl. w butelce 42 tabl. w butelce 56 tabl. w butelce 60 tabl.	5909990964314	9643		GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	PL	
			25 mg	10 tabl. 14 tabl. 21 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl.	5909990691173 5909990691180 5909990691197 5909990787111 5909990690602 5909990691203 5909990691210 5909991228644 5909991228651 5909991228668 5909991228675 5909991228682 5909991228699	7871				
			50 mg	10 tabl. 14 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl.	5909990691128 5909990691135 5909990422302 5909990691142 5909990787210 5909990422296 5909990691159 5909990787227 5909990691166	7872				
			100 mg	10 tabl.	5909990691043 5909990691050 5909990690862 5909990617012 5909990691067 5909990691074 5909990617029 5909990691081 5909990691098 5909990690879 5909990691104 5909990690886 5909990691111	12341				
					5909990690961	7873				

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
				14 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl. 90 tabl. 98 tabl. 100 tabl. 196 tabl. 200 tabl.		5909990690633 5909990690640 5909990787319 5909990690657 5909990690978 5909990787326 5909990690985 5909990690992 5909990690732 5909990691005 5909990690749 5909990691036				
				10 tabl. 14 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl. 90 tabl. 98 tabl. 100 tabl. 196 tabl. 200 tabl.		5909990690893 5909990690664 5909990690671 5909990616992 5909990690688 5909990690909 5909990617005 5909990690923 5909990690930 5909990690695 5909990690947 5909990690701 5909990690954				
Lamotrigine Farmax		tabletki	25 mg	14 tabl. 21 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 100 tabl.		5909991311599 5909991311605 5909991311612 5909991311629 5909991311636 5909991311643 5909991311650 5909991311667	SVUS Pharma a.s.	23691	SVUS Pharma a.s.	CZ
			50 mg	14 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 90 tabl. 98 tabl. 100 tabl.		5909991311674 5909991311681 5909991311698 5909991311704 5909991311711 5909991311728 5909991311735 5909991311742 5909991311759		23692		
			100 mg	28 tabl. 30 tabl. 42 tabl.		5909991311766 5909991311773 5909991311780		23693		

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy							
Lamotrix			200 mg	50 tabl. 56 tabl. 60 tabl. 98 tabl. 100 tabl.		5909991311797 5909991311803 5909991311810 5909991311827 5909991311834	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	23694	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.								
				28 tabl. 30 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 100 tabl.		5909991311841 5909991311858 5909991311865 5909991311872 5909991311889 5909991311896											
			25 mg	30 tabl.		5909991006419		10064									
			50 mg	30 tabl.		5909991006518		10065									
			100 mg	30 tabl. 90 tabl.		5909991006617 5909990961092		10066									
			Plexxo 25					25 mg			30 tabl. 50 tabl. 60 tabl. 90 tabl. 100 tabl.		5909990972418 5909990972425 5909990972432 5909990972449 5909990972456	TORRENT PHARMA GmbH	9724	Desitin Arzneimittel GmbH	DE
											30 tabl. 50 tabl. 60 tabl. 90 tabl. 100 tabl.		5909990972517 5909990972524 5909990972531 5909990972548 5909990972555		9725		
											30 tabl. 50 tabl. 60 tabl. 90 tabl. 100 tabl.		5909990972616 5909990972623 5909990972630 5909990972647 5909990972654		9726		
											25 mg		30 tabl.		5909991138349		
			50 mg	5909991138356		21839											
100 mg	5909991138363	21840															
Symla			25 mg	30 tabl.		5909991138349	SymPhar Sp. z o.o.	16004	Lusomedicamenta, S.A. SymPhar Sp. z o.o.	PT PL							
				50 mg		5909991138356		21839		PL MT GB							
				100 mg		5909991138363		21840									
Verpin			25 mg	1 tabl. 7 tabl. 10 tabl. 14 tabl. 20 tabl. 21 tabl. 28 tabl. 30 tabl.		5909990939565 5909990939572 5909990939589 5909990939596 5909990939602 5909990939626 5909990939633 5909990939640	S-Lab Sp. z o.o.	19704	Milpharm Limited APL Swift Services (Malta) Ltd.	GB MT							

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
				40 tabl. 42 tabl. 46 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl. w blisterze 60 tabl. w butelce 90 tabl. w blisterze 90 tabl. w butelce 98 tabl. 100 tabl. w blisterze 100 tabl. w butelce 200 tabl. 250 tabl. w blisterze 250 tabl. w butelce 500 tabl. w blisterze 500 tabl. w butelce 1000 tabl		5909990939657 5909990939664 5909990939671 5909990939688 5909990939695 5909990939701 5909990939787 5909990939725 5909990939794 5909990939732 5909990939749 5909990939800 5909990939756 5909990939763 5909990939824 5909990939770 5909990939831 5909990939848				
			50 mg	1 tabl. 7 tabl. 10 tabl. 14 tabl. 20 tabl. 21 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 40 tabl. 42 tabl. 46 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl. w blisterze 60 tabl. w butelce 90 tabl. w blisterze 90 tabl. w butelce 98 tabl. 100 tabl. w blisterze 100 tabl. w butelce 200 tabl. 250 tabl. w blisterze 250 tabl. w butelce 500 tabl. w blisterze 500 tabl. w butelce 1000 tabl.		5909990939855 5909990939862 5909990939879 5909990939886 5909990939893 5909990939909 5909990939923 5909990939930 5909990939947 5909990939954 5909990939961 5909990939978 5909990939985 5909990939992 5909990940073 5909990940004 5909990940080 5909990940028 5909990940035 5909990940097 5909990940042 5909990940059 5909990940103 5909990940066 5909990940127 5909990940134	S-Lab Sp. z o.o.	19705	Milpharm Limited APL Swift Services (Malta) Ltd.	GB MT
			100 mg	1 tabl. 7 tabl.		5909990940295 5909990940301	S-Lab Sp. z o.o.	19706	Milpharm Limited APL Swift Services (Malta)	GB MT

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
				10 tabl. 14 tabl. 20 tabl. 21 tabl. 28 tabl. 30 tabl. 40 tabl. 42 tabl. 46 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 60 tabl. w blisterze 60 tabl. w butelce 90 tabl. w blisterze 90 tabl. w butelce 98 tabl. 100 tabl. w blisterze 100 tabl. w butelce 200 tabl. 250 tabl. w blisterze 250 tabl. w butelce 500 tabl. w blisterach 500 tabl. w butelce 1000 tabl. w butelce		5909990940325 5909990940332 5909990940349 5909990940356 5909990940363 5909990940370 5909990940387 5909990940394 5909990940400 5909990940509 5909990940523 5909990940530 5909990940608 5909990940547 5909990940622 5909990940554 5909990940561 5909990940639 5909990940578 5909990940585 5909990940646 5909990940592 5909990940653 5909990940660			Ltd.	
Convulex	Acidum valproicum	kapsułki miękkie	500 mg	30 kaps. 100 kaps.		5909990944422 5909990023813	G.L. Pharma GmbH	238	G.L. Pharma GmbH	AT
Convulex 150			150 mg			5909990944385 5909990244317		2443		
Convulex 300			300 mg			5909990944392 5909990244416		2444		
Alventa	Venlafaxinum	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde	37,5 mg	7 kaps. 28 kaps. 112 kaps.		5909990644919 5909990047901 5909991353544	Krka, d.d., Novo mesto	12898	Krka, d.d., Novo mesto	SI
			75 mg	28 kaps. 60 kaps. 112 kaps.		5909990047895 5909991197728 5909991353551	Krka, d.d., Novo mesto	12899	Krka, d.d., Novo mesto	SI
			150 mg	28 kaps. 60 kaps. 112 kaps.		5909990047956 5909991197735 5909991353568	Krka, d.d., Novo mesto	12899	Krka, d.d., Novo mesto	SI
Axyven		tabletki o przedłużonym uwalnianiu	75 mg	28 tabl. (4 x 7) 28 tabl. (2 x 14) 30 tabl. 100 tabl.		5909990636174 5909990660643 5909990636181 5909990636198	AXXON Sp. z o.o.	14351	Laboratorios Liconsa, S.A.	ES
Axyven			150 mg	28 tabl. (4 x 7)		5909990636549	AXXON Sp. z o.o.	14352	Laboratorios Liconsa, S.A.	ES

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
				28 tabl. (2 x 14) 30 tabl. 100 tabl.		5909990660650 5909990636556 5909990636563				
Axyven			37,5 mg	28 tabl. (4 x 7) 28 tabl. (2 x 14) 30 tabl. 100 tabl.		5909990636082 5909990660636 5909990636099 5909990636105	AXXON Sp. z o.o.	14350	Laboratorios Liconsa, S.A.	ES
Efectin ER 37,5			37,5 mg	10 kaps. 30 kaps.		5909991052324 5909991052317	Pfizer Europe MA EEIG	10523	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	IE DE
Efectin ER 75			75 mg	14 kaps. 28 kaps. 30 kaps. 100 kaps.		5909990224432 5909990493913 5909990493920 5909990493937	Pfizer Europe MA EEIG	4939	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	IE DE
Efectin ER 150			150 mg			5909990224449 5909990494019 5909990494026 5909990494033	Pfizer Europe MA EEIG	4940	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	IE DE
Efevelon SR			37,5 mg			5909990715299 5909990715305		15686		
Efevelon SR			75 mg	28 kaps. 30 kaps.		5909990715350 5909990715367	Actavis Group PTC ehf.	15687	Balkanpharma-Dupnitsa AD	BG
Efevelon SR			150 mg			5909990715374 5909990715381		15688		
Faxigen XL 37,5 mg			37,5 mg			5909990721498 5909990811946 5909990811953 5909990811960 5909990811977		15756		
Faxigen XL 75 mg			75 mg	28 kaps. w blisterze 28 kaps. w butelce 30 kaps. 56 kaps. 90 kaps.		5909990721504 5909990811984 5909990811991 5909990812004 5909990812028	Generics [UK] Ltd.	15757	McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories Pharma-Pack Kft. Pharmathen International S.A. Pharmaten S.A. BioChem Labor fur biologische und chemische Analytik GmbH Mylan Hungary Kft. Europhartech	IE HU GR GR DE HU FR
Faxigen XL 150 mg			150 mg			5909990721528 5909990812035 5909990812042 5909990812059 5909990812066		15758		
Faxolet ER			37,5 mg	28 kaps. 98 kaps.		5909990691760 5909990691777	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa	15210	Pharmathen International S.A.	GR GR

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
			75 mg			5909990691906 5909990691920	S.A.	15211	Pharmathen S.A. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	PL
			150 mg			5909990691883 5909990691890		15212		
Lafactin			37,5 mg	28 kaps		5909990673728	Apotex Europe B.V.	15000	Pharmathen International S.A. Pharmathen S.A. Apotex Nederland B.V.	GR GR NL
			75 mg	28 kaps. 56 kaps.		5909990673766 5909990673773	Apotex Europe B.V.	15001		
			150 mg			5909990673803 5909990673834	Apotex Europe B.V.	15002		
Olwexya			37,5 mg	28 kaps		5909990663552	Krka, d.d., Novo mesto	14846	TAD Pharma GmbH Krka, d.d., Novo mesto	DE SI
			75 mg			5909990663507		14847		
			150 mg			5909990663736		14848		Krka, d.d., Novo mesto
Oriven			37,5 mg	28 kaps. 98 kaps.		5909990795802 5909990795819	Orion Corporation	16979	Orion Corporation Orion Pharma	FI
			75 mg			5909990795789 5909990795796		16980		
			150 mg			5909990795826 5909990795833		16981		
Prefaxine			37,5 mg	28 kaps.		5909990727490	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	15870	Pharmathen International S.A. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	GR PL
			75 mg			5909990727506		15871		
			150 mg			5909990727520		15872		
Symfaxin ER			37,5 mg	10 kaps. 30 kaps. 28 kaps.		5909991091965 5909991091972 5909991135096		21525		
			75 mg	14 kaps. 28 kaps. 30 kaps.		5909991091989 5909991091996 5909991092009		21526		
			150 mg			5909991092023 5909991092030 5909991092047		21527		
Tonpular PR 75 mg			75 mg	14 kaps. 28 kaps.		5909990794386 5909990794393	Wockhardt UK Ltd.	16917	CP Pharmaceuticals Ltd	GB
Tonpular PR 150 mg			150 mg	5909990794409 5909990794416		16918				
Velafax			37,5 mg	28 tabl. 56 tabl.		5909991093815 5909991093822	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	10938	Teva Operations Poland Sp. z o.o. Pliva Croatia Ltd. (Pliva Hrvatska d.o.o.)	PL HR
			75 mg	5909991093914 5909991093921		10939				
Velaxin ER			37,5 mg	28 kaps.		5909990055982	Proterapia Sp. z o.o.	12999	Egis Pharmaceuticals PLC	HU

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca	Kraj wytwórcy
37,5 mg				30 kaps.		5909990055999			EGIS Pharmaceuticals PLC	HU
Velaxin ER 75 mg			75 mg			5909990056279 5909990056286		14000		
Velaxin ER 150 mg			150 mg			5909990056293 5909990056309		14001		
Venlafaxine Bluefish XL			75 mg	28 kaps.		5909990767601	Bluefish Pharmaceuticals AB	16475	Bluefish Pharmaceuticals AB	SE
			150 mg			5909990767625		16476		
Venlafaxine Vitama			37,5 mg			5909991342036 5909991342043 5909991342050 5909991342067 5909991342074 5909991342081		24206		
			75 mg	7 kaps. 14 kaps. 28 kaps. 56 kaps. 84 kaps. 100 kaps.		5909991342098 5909991342104 5909991342111 5909991342128 5909991342135 5909991342142	Vitama S.A.	24207	Aspire Pharma Limited	GB
			150 mg			5909991342159 5909991342166 5909991342173 5909991342180 5909991342197 5909991342203		24208		
			225 mg			5909991342210 5909991342227 5909991342234 5909991342241 5909991342258 5909991342265		24209		
Venlectine	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu		75 mg	28 kaps.		5909990040995 5909990041008	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	12734	Pharmathen S.A. Pharmathen International S.A.	GR GR PL
			150 mg	56 kaps.		5909990424672 5909990623532		12501	Valeant Pharma Poland Sp. z o.o.	

11.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 13. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne znajdujące w A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt.	5909990047956	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	36,29	38,10	44,68	35,66	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bólowa polineuropatia cukrzycowa	30%	19,72
		28 szt.	5909991265717		22,68	23,81	30,39	30,39				9,12
		60 tabl.	5909991197735		75,60	79,38	89,71	76,41				36,22
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047901		9,13	9,59	12,13	8,92				5,89
		28 szt.	5909990047895		18,14	19,05	23,27	17,83				10,79
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991265694		11,34	11,91	16,13	16,13				4,84
		60 tabl.	5909991197728		37,80	39,69	46,56	38,21				19,81
		28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg		5909990660650	36,94	38,79	45,37				35,66
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg		5909990660636		9,46	9,93	12,47	8,92				6,23
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		5909990660643		18,92	19,87	24,09	17,83				11,61
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		5909990494019		34,99	36,74	43,32	35,66				18,36
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990493913		19,50	20,48	24,70	17,83				12,22
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		5909990715374		34,65	36,38	42,97	35,66				18,01
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg		5909990715299		7,43	7,80	10,34	8,92				4,10
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990715350		17,29	18,15	22,37	17,83				9,89
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		5909990721528		30,24	31,75	38,33	35,66				13,37
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg		5909990721498		7,56	7,94	10,48	8,92				4,24
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	5909990721504	15,12		15,88	20,10	17,83	7,62				
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	5909990691883	36,29		38,10	44,68	35,66	19,72				

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg		5909990691760		9,07	9,52	12,05	8,92				5,81
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990691906		17,71	18,60	22,82	17,83				10,34
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		5909990673803		38,18	40,09	46,67	35,66				21,71
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg		5909990673728		9,50	9,98	12,52	8,92				6,28
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990673766		19,06	20,01	24,23	17,83				11,75
	Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		5909990663507		18,14	19,05	23,27	17,83				10,79
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990795826		22,68	23,81	30,39	30,39				9,12
		98 szt.	5909990795833		78,84	82,78	96,04	96,04				28,81
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990795802		6,48	6,80	9,34	8,92				3,10
		98 szt.	5909990795819		22,14	23,25	29,32	29,32				8,80
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990795789		12,96	13,61	17,83	17,83				5,35
		98 szt.	5909990795796		43,20	45,36	54,62	54,62				16,39
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727520		39,01	40,96	47,54	35,66				22,58
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg		5909990727490		9,75	10,24	12,78	8,92				6,54
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990727506		19,50	20,48	24,70	17,83				12,22
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg		5909991092030		22,14	23,25	29,83	29,83				8,95
	Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909991135096		6,32	6,64	9,18	8,92				2,94
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909991091996		12,85	13,49	17,71	17,71				5,31
	Velafax, tabl., 37,5 mg	28 szt.	5909991093815		9,72	10,21	12,75	8,92				6,51
		56 szt.	5909991093822		19,44	20,41	24,63	17,83				12,15
	Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	5909991093914		19,44	20,41	24,63	17,83				12,15
		56 szt.	5909991093921		38,88	40,82	47,40	35,66				22,44
	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990056293		37,80	39,69	46,27	35,66				21,31
	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o	2 blist.po	5909990055982		9,72	10,21	12,75	8,92				6,51

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]	
	przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	14 szt.)											
	Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990056279		18,90	19,85	24,07	17,83				11,59	
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990767625		17,28	18,14	24,72	24,72				7,42	
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg		5909990767601		8,64	9,07	13,29	13,29				3,99	
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990424672		35,64	37,42	44,00	35,66				19,04	
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg		5909990040971		8,91	9,36	11,90	8,92				5,66	
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		5909990040995		17,82	18,71	22,93	17,83				10,45	
Lamotriginum	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	19,22	20,18	25,72	25,72	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,20	
	Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg		5909990334759		9,61	10,09	13,61	13,61				3,20	
	Lamilept, tabl., 100 mg		5909990038480		19,25	20,21	25,74	25,74				3,20	
	Lamilept, tabl., 25 mg		5909990038701		4,81	5,05	7,07	6,81				3,46	
	Lamilept, tabl., 50 mg		5909990038565		9,62	10,10	13,62	13,62				3,20	
	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990346318		24,02	25,22	30,75	27,24	6,71				
	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346325		48,88	51,32	59,86	54,48	8,58				
	Lamitrin, tabl., 25 mg		5909990354818		12,67	13,30	15,31	6,81	11,70				
	Lamitrin, tabl., 50 mg		5909990346219		21,85	22,94	26,46	13,62	16,04				
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787319		163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	50,92	53,47	63,32	63,32			Padaczka	3,20
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg		5909990787210			12,97	13,62	17,79	15,83				5,16
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg		5909990787111			5,92	6,22	7,29	3,17				7,29
	Lamotrigine Farmax, tabletki, 25 mg	30 tabl.	5909991311629		163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe	4,54	4,77	6,79	6,79			Choroba afektywna dwubiegunowa; Padaczka	3,20
	Lamotrigine Farmax, tabletki, 50 mg		5909991311698			9,07	9,52	13,03	13,03				
	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt.	5909991006617			25,92	27,22	32,75	27,24			Padaczka oporna	8,71

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]	
		(3 blist.po 10 szt.)		postacie farmaceutyczne					na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa				
		90 szt.	5909990961092		62,64	65,77	76,33	76,33				3,20	
	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006419		8,59	9,02	11,04	6,81				7,43	
	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006518		17,28	18,14	21,66	13,62	11,24				
	Symla, tabl., 100 mg	30 szt.	5909991138363		19,14	20,10	25,63	25,63	3,20				
	Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	5909991138349		4,78	5,02	7,04	6,81	3,43				
	Symla, tabl., 50 mg	30 szt.	5909991138356		9,57	10,05	13,57	13,57	3,20				
	Verpin, tabletki, 100 mg	30 tabl.	5909990940370		19,12	20,08	25,61	25,61	Choroba afektywna dwubiegunowa; Padaczka			3,20	
		60 tabl. w blist.	5909990940530		37,69	39,57	48,11	48,11				3,20	
	Verpin, tabletki, 25 mg	30 tabl.	5909990939640		4,78	5,02	7,04	6,81	3,43				
Verpin, tabletki, 50 mg	5909990939930		9,56	10,04	13,56	13,56	3,20						
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg		5909990023813	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	34,88	36,62	44,61	44,61	Padaczka				
			5909990023813		34,88	36,62	44,61	44,61	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe			bezpłatny do limitu	0,00
	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg		5909990244317		14,26	14,97	18,67	13,38	Padaczka			ryczałt	8,49
			5909990244317		14,26	14,97	18,67	13,38	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe			bezpłatny do limitu	5,29
	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg		5909990244416		21,06	22,11	27,91	26,77	Padaczka			ryczałt	4,34
			5909990244416		21,06	22,11	27,91	26,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe			bezpłatny do limitu	1,14
	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg		5909990023813		34,88	36,62	44,61	44,61	Padaczka			ryczałt	3,56
			5909990023813		34,88	36,62	44,61	44,61	Choroby psychiczne lub upośledzenia			bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg		5909990244317		14,26	14,97	18,67	13,38	umysłowe		ryczałt	8,49
			5909990244317		14,26	14,97	18,67	13,38	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	5,29
			5909990244416		21,06	22,11	27,91	26,77	Padaczka		ryczałt	4,34
	5909990244416	21,06	22,11		27,91	26,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny do limitu	1,14			
	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg		5909990244416		21,06	22,11	27,91	26,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		ryczałt	6,05
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blist.)	5909990694327	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	12,26	12,87	16,49	13,64	Padaczka		ryczałt	6,05
	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blist.)	5909990694327		12,26	12,87	16,49	13,64	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	2,85
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	5909991210328		15,66	16,44	21,48	21,48	Padaczka		ryczałt	3,20
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	5909991210328		15,66	16,44	21,48	21,48	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	5909991229610		15,94	16,74	21,78	21,78	Padaczka		ryczałt	3,20
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	5909991229610		15,94	16,74	21,78	21,78	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt. (blist.)	5909990694426		16,85	17,69	22,73	22,73	Padaczka		ryczałt	3,20
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt. (blist.)	5909990694426		16,85	17,69	22,73	22,73	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00
	Depakine Chronosphere 100, granul. o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	30 sasz. po 303 mg	5909990425693		5,02	5,27	6,69	4,55	Padaczka		ryczałt	5,34
	Depakine Chronosphere 100, granul. o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	30 sasz. po 303 mg	5909990425693		5,02	5,27	6,69	4,55	Choroby psychiczne lub upośledzenia		bezpłatny do limitu	2,14

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
									umysłowe			
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754		42,23	44,34	52,15	45,46	Padaczka		ryczałt	9,89
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754		42,23	44,34	52,15	45,46	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	6,69
	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709		12,56	13,19	16,34	11,37	Padaczka		ryczałt	8,17
	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709		12,56	13,19	16,34	11,37	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	4,97
	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730		21,11	22,17	27,21	22,73	Padaczka		ryczałt	7,68
5909990425730				21,11	22,17	27,21	22,73	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	4,48	
	Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747		31,59	33,17	39,65	34,10	Padaczka		ryczałt	8,75
5909990425747				31,59	33,17	39,65	34,10	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	5,55	
	ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619658		9,50	9,98	13,60	13,60	Padaczka		ryczałt	3,20
5909990619658				9,50	9,98	13,60	13,60	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00	
	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619672		16,09	16,89	21,93	21,93	Padaczka		ryczałt	3,20
5909990619672				16,09	16,89	21,93	21,93	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00	
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powl., 200 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	5909990167111	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie	9,16	9,62	11,88	7,14	Padaczka		ryczałt	7,94

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]	
				farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu									
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 szt. (1 blist.po 100 szt.)	5909990042371	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	32,40	34,02	41,83	41,83	Padaczka		ryczałt	3,20	
			5909990042371		32,40	34,02	41,83	41,83	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00	
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (1 blist.po 100 szt.)	5909990042364		56,16	58,97	69,37	69,37	Padaczka		ryczałt	3,56	
			5909990042364		56,16	58,97	69,37	69,37	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00	
	Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	50 szt.	5909990930142		27,54	28,92	35,84	35,84	Padaczka		ryczałt	3,20	
			5909990930142		27,54	28,92	35,84	35,84	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny do limitu	0,00	
	Convulex, syrop, 50 mg/ml	1 but.po 100 ml	5909990023912		161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	8,48	8,90	10,36	4,46		Padaczka	ryczałt	9,10
	Depakine, syrop, 288,2 mg/5 ml	150 ml	5909990307418		12,84	13,48	15,88	7,71	ryczałt			11,37	

11.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
44	<p>Search (((((((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms] OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract] OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms] OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract] OR facial pain[MeSH Terms] OR facial pain[Title/Abstract] OR facial neuralgia[MeSH Terms] OR facial neuralgia[Title/Abstract] OR craniofacial pain[MeSH Terms] OR craniofacial pain[Title/Abstract] OR orofacial pain[MeSH Terms] OR orofacial pain[Title/Abstract] OR cranial neuropathy[MeSH Terms] OR cranial neuropathy[Title/Abstract] OR facial neuropathy[MeSH Terms] OR facial neuropathy[Title/Abstract] OR neuralgic facial pain[MeSH Terms] OR neuralgic facial pain[Title/Abstract] OR ((neuropathic pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((lamotrigine[Supplementary Concept] OR lamotrigine) OR ((Crisomet OR Lamictal OR Lamiktal OR BW-430C OR Labileno)))) OR (((((((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms] OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract] OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms] OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract] OR facial pain[MeSH Terms] OR facial pain[Title/Abstract] OR facial neuralgia[MeSH Terms] OR facial neuralgia[Title/Abstract] OR craniofacial pain[MeSH Terms] OR craniofacial pain[Title/Abstract] OR orofacial pain[MeSH Terms] OR orofacial pain[Title/Abstract] OR cranial neuropathy[MeSH Terms] OR cranial neuropathy[Title/Abstract] OR facial neuropathy[MeSH Terms] OR facial neuropathy[Title/Abstract] OR neuralgic facial pain[MeSH Terms] OR neuralgic facial pain[Title/Abstract] OR ((neuropathic pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((Valproic Acid[Supplementary Concept] OR Valproic Acid) OR Sodium Valproate) OR valproate) OR ((Divalproex OR Depakene OR Depakine OR Convulsofin OR Depakote OR Vupral OR Divalproex OR Ergenyl)))) OR (((((((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms] OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract] OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms] OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract] OR facial pain[MeSH Terms] OR facial pain[Title/Abstract] OR facial neuralgia[MeSH Terms] OR facial neuralgia[Title/Abstract] OR craniofacial pain[MeSH Terms] OR craniofacial pain[Title/Abstract] OR orofacial pain[MeSH Terms] OR orofacial pain[Title/Abstract] OR cranial neuropathy[MeSH Terms] OR cranial neuropathy[Title/Abstract] OR facial neuropathy[MeSH Terms] OR facial neuropathy[Title/Abstract] OR neuralgic facial pain[MeSH Terms] OR neuralgic facial pain[Title/Abstract] OR ((neuropathic pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((Venlafaxine Hydrochloride[Supplementary Concept] OR Venlafaxine) OR ((Wy-45030 OR Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Efexor OR Dobupal))))</p>	178
43	<p>Search (((((((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms] OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract] OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms] OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract] OR facial pain[MeSH Terms] OR facial pain[Title/Abstract] OR facial neuralgia[MeSH Terms] OR facial neuralgia[Title/Abstract] OR craniofacial pain[MeSH Terms] OR craniofacial pain[Title/Abstract] OR orofacial pain[MeSH Terms] OR orofacial pain[Title/Abstract] OR cranial neuropathy[MeSH Terms] OR cranial neuropathy[Title/Abstract] OR facial neuropathy[MeSH Terms] OR facial neuropathy[Title/Abstract] OR neuralgic facial pain[MeSH Terms] OR neuralgic facial pain[Title/Abstract] OR ((neuropathic pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((Venlafaxine Hydrochloride[Supplementary Concept] OR Venlafaxine) OR ((Wy-45030 OR Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Efexor OR Dobupal))))</p>	16
42	<p>Search (((((((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms] OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract] OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms] OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract] OR facial pain[MeSH Terms] OR facial pain[Title/Abstract] OR facial neuralgia[MeSH Terms] OR facial neuralgia[Title/Abstract] OR craniofacial pain[MeSH Terms] OR craniofacial pain[Title/Abstract] OR orofacial pain[MeSH Terms] OR orofacial pain[Title/Abstract] OR cranial neuropathy[MeSH Terms] OR cranial neuropathy[Title/Abstract] OR facial neuropathy[MeSH Terms] OR facial neuropathy[Title/Abstract] OR neuralgic facial pain[MeSH Terms] OR neuralgic facial pain[Title/Abstract] OR ((neuropathic pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract] AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((Valproic Acid[Supplementary Concept] OR Valproic Acid) OR Sodium Valproate) OR valproate) OR ((Divalproex OR Depakene OR Depakine OR Convulsofin OR Depakote OR Vupral OR Divalproex OR Ergenyl))))</p>	93

41	Search (((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms]) OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract]) OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms]) OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract]) OR facial pain[MeSH Terms]) OR facial pain[Title/Abstract]) OR facial neuralgia[MeSH Terms]) OR facial neuralgia[Title/Abstract]) OR craniofacial pain[MeSH Terms]) OR craniofacial pain[Title/Abstract]) OR orofacial pain[MeSH Terms]) OR orofacial pain[Title/Abstract]) OR cranial neuropathy[MeSH Terms]) OR cranial neuropathy[Title/Abstract]) OR facial neuropathy[MeSH Terms]) OR facial neuropathy[Title/Abstract]) OR neuralgic facial pain[MeSH Terms]) OR neuralgic facial pain[Title/Abstract]) OR ((neuropathic pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) AND (((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR lamotrigine) OR ((Crisomet OR Lamictal OR Lamiktal OR BW-430C OR Labileno)))	83
40	Search ((Venlafaxine Hydrochloride[Supplementary Concept]) OR Venlafaxine) OR ((Wy-45030 OR Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Eflexor OR Dobupal))	3998
39	Search (Wy-45030 OR Sila-Venlafaxine OR Effexor OR Trevilor OR Vandral OR Eflexor OR Dobupal)	2450
38	Search Venlafaxine	3995
37	Search Venlafaxine Hydrochloride[Supplementary Concept]	2364
36	Search (((Valproic Acid[Supplementary Concept]) OR Valproic Acid) OR Sodium Valproate) OR valproate) OR ((Divalproex OR Depakene OR Depakine OR Convulsofin OR Depakote OR Vupral OR Divalproex OR Ergenyl))	18369
35	Search (Divalproex OR Depakene OR Depakine OR Convulsofin OR Depakote OR Vupral OR Divalproex OR Ergenyl)	14871
34	Search valproate	18116
33	Search Sodium Valproate	15703
32	Search Valproic Acid	14562
31	Search Valproic Acid[Supplementary Concept]	11718
30	Search ((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR lamotrigine) OR ((Crisomet OR Lamictal OR Lamiktal OR BW-430C OR Labileno))	5150
29	Search (Crisomet OR Lamictal OR Lam ktal OR BW-430C OR Labileno)	5150
28	Search lamotrigine	5147
27	Search lamotrigine[Supplementary Concept]	2833
26	Search (((((((((((((((((((trigeminal neuralgia[MeSH Terms]) OR trigeminal neuralgia[Title/Abstract]) OR trigeminal neuropathy[MeSH Terms]) OR trigeminal neuropathy[Title/Abstract]) OR facial pain[MeSH Terms]) OR facial pain[Title/Abstract]) OR facial neuralgia[MeSH Terms]) OR facial neuralgia[Title/Abstract]) OR craniofacial pain[MeSH Terms]) OR craniofacial pain[Title/Abstract]) OR orofacial pain[MeSH Terms]) OR orofacial pain[Title/Abstract]) OR cranial neuropathy[MeSH Terms]) OR cranial neuropathy[Title/Abstract]) OR facial neuropathy[MeSH Terms]) OR facial neuropathy[Title/Abstract]) OR neuralgic facial pain[MeSH Terms]) OR neuralgic facial pain[Title/Abstract]) OR ((neuropathic pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))) OR ((pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract])))	123710
25	Search (pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))	12597
24	Search pain[Title/Abstract]	544135
23	Search (neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))	438
22	Search (neuropathic pain[Title/Abstract]) AND ((face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract]))	359

21	Search (face[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract])	256852
20	Search neuropathic pain[MeSH Terms]	17948
19	Search neuropathic pain[Title/Abstract]	17113
18	Search neuralgic facial pain[Title/Abstract]	7
17	Search neuralgic facial pain[MeSH Terms]	8389
16	Search facial neuropathy[Title/Abstract]	77
15	Search facial neuropathy[MeSH Terms]	15918
14	Search cranial neuropathy[Title/Abstract]	631
13	Search cranial neuropathy[MeSH Terms]	104563
12	Search orofacial pain[Title/Abstract]	1721
11	Search orofacial pain[MeSH Terms]	8389
10	Search craniofacial pain[Title/Abstract]	264
9	Search craniofacial pain[MeSH Terms]	8389
8	Search facial neuralgia[Title/Abstract]	328
7	Search facial neuralgia[MeSH Terms]	9423
6	Search facial pain[Title/Abstract]	3424
5	Search facial pain[MeSH Terms]	8389
4	Search trigeminal neuropathy[Title/Abstract]	414
3	Search trigeminal neuropathy[MeSH Terms]	8549
2	Search trigeminal neuralgia[Title/Abstract]	5744
1	Search trigeminal neuralgia[MeSH Terms]	6311

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp trigeminus ganglion/ or trigeminus neuralgia/	14545
2	trigeminal neuropathy.ab,kw,ti.	550
3	facial pain.ab,kw,ti.	4411

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	face pain.ab,kw,ti.	277
5	facial neuralgia.ab,kw,ti.	273
6	craniofacial pain.ab,kw,ti.	335
7	orofacial pain.ab,kw,ti.	2082
8	cranial neuropathy.ab,kw,ti.	970
9	facial neuropathy.ab,kw,ti.	119
10	neuralgic facial pain.ab,kw,ti.	11
11	neuropathic pain.ab,kw,ti.	26474
12	face.ab,kw,ti.	206198
13	facial.ab,kw,ti.	137548
14	12 or 13	321341
15	11 and 14	683
16	pain.ab,kw,ti.	798875
17	14 and 16	19307
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 15 or 17	34723
19	lamotrigine/	22740
20	labileno.ab,kw,ti.	2
21	lametil.ab,kw,ti.	0
22	lamictal.ab,kw,ti.	157
23	lamictin.ab,kw,ti.	2
24	lamodex.ab,kw,ti.	0
25	lamogine.ab,kw,ti.	0
26	lamotrix.ab,kw,ti.	0
27	BW-430C.ab,kw,ti.	0
28	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	22743
29	valproic acid/	58706
30	valproate.ab,kw,ti.	13638
31	Divalproex.ab,kw,ti.	1186
32	Depakene.ab,kw,ti.	51
33	Depakine.ab,kw,ti.	166
34	Convulsofin.ab,kw,ti.	12

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
35	Depakote.ab,kw,ti.	137
36	Vupral.ab,kw,ti.	3
37	Divalproex.ab,kw,ti.	1186
38	Ergenyl.ab,kw,ti.	43
39	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	60523
40	venlafaxine/	19692
41	Wy-45030.ab,kw,ti.	1
42	Sila-Venlafaxine.ab,kw,ti.	4
43	Effexor.ab,kw,ti.	103
44	Trevilor.ab,kw,ti.	4
45	Vandral.ab,kw,ti.	2
46	Efexor.ab,kw,ti.	17
47	Dobupal.ab,kw,ti.	1
48	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	19699
49	18 and 28	550
50	18 and 39	445
51	18 and 48	206
52	49 or 50 or 51	864

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Trigeminal Neuralgia] explode all trees	164
#2	MeSH descriptor: [Trigeminal Nerve Diseases] explode all trees	234
#3	MeSH descriptor: [Facial Pain] explode all trees	730
#4	MeSH descriptor: [Facial Neuralgia] explode all trees	255
#5	MeSH descriptor: [Facial Pain] explode all trees	730
#6	MeSH descriptor: [Facial Nerve Diseases] explode all trees	412
#7	trigeminal neuralgia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	339
#8	trigeminal neuropathy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27
#9	facial pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1777
#10	facial neuralgia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120

#11	craniofacial pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#12	orofacial pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	164
#13	cranial neuropathy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#14	facial neuropathy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#15	neuralgic facial pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#16	neuropathic pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2302
#17	face or facial:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18646
#18	#16 and #17	66
#19	pain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	123456
#20	#19 and #17	3403
#21	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #18 or #20	4239
#22	lamotrigine or Crisomet or Lamictal or Lamiktal or BW-430C or Labileno (Word variations have been searched)	1257
#23	Valproic Acid or Sodium Valproate or valproate or Divalproex or Depakene or Depakine or Convulsofin or Depakote or Vupral or Divalproex or Ergenyl	2535
24	Venlafaxine or Wy-45030 or Sila-Venlafaxine or Effexor or Trevilor or Vandral or Eflexor or Dobupal	1800
#25	#21 and #22	23
#26	#21 and #23	23
#27	#21 and #24	7
#28	#25 or #26 or #27	44

11.4. Schemat selekcji badań

